

Берман • Клигман • Дженсон

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

ТОМ
4



ELSEVIER



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

ПЕДИАТРИЯ
по Нельсону

Том 4

Nelson

TEXTBOOK OF PEDIATRICS

Richard E. Behrman, MD

Executive Chair
Federation of Pediatric Organizations, Inc.
Pediatric Education Steering Committee
Palo Alto, California
and
Clinical Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
University of California, San Francisco, School of Medicine

Robert M. Kliegman, MD

Professor and Chair
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Pediatrician in Chief
Pam and Les Muma Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Hal B. Jenson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics
Director, Center for Pediatric Research
Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters
Senior Vice President for Academic Affairs
Children's Hospital of The King's Daughters
Norfolk, Virginia

17th Edition

SAUNDERS

An Imprint of Elsevier

по Нельсону

ПЕДИАТРИЯ

Доктор медицины **Ричард Э. Берман**

Глава Федерации педиатрических организаций, Инк.

Образовательного подготовительного комитета в сфере педиатрии

Пало Альто, Калифорния

и

Профессор педиатрии Медицинского факультета

Стэнфордского университета, Медицинского факультета

Калифорнийского университета, г. Сан-Франциско

Доктор медицины **Роберт М. Клизман**

Профессор и глава Медицинского колледжа штата Висконсин

Главный педиатр Детской больницы Висконсина

Милуоки, Висконсин

Доктор медицины **Хол Б. Дженсон**

Директор центра по изучению проблем педиатрии

Медицинской школы Восточной Виржинии и детской больницы

Королевских дочерей

Старший вице-президент по вопросам образования детской больницы

Королевских дочерей

Норфолк, Виржиния

17-е издание

*Перевод с английского под редакцией академика РАМН,
профессора А.А. Баранова*

Рид Элсивер

Москва

2009

УДК 616-053.2
ББК 57.3
П24

Данное издание представляет собой перевод английского издания
Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition
авторов **Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.**
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

Перевод с английского под редакцией председателя Исполкома Союза педиатров России, главного специалиста-эксперта педиатра Министерства здравоохранения и социального развития РФ, вице-президента РАМН, директора Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президента Европейской педиатрической ассоциации ЕРА/UNEPSA, академика РАМН, профессора **А.А. Баранова.**

Перевод с английского, оформление и предпечатная подготовка выполнены издательством ООО «Медицинское информационное агентство»

П24 Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Кliegман, Хол Б. Дженсон / Под ред. А.А. Баранова. — Т. 4. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 1112 с.: ил. — Перевод изд. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.

ISBN 978-5-91713-020-0 (в пер.).

Руководство по педиатрии представляет собой русский перевод 17-го издания известной книги «Nelson Textbook of Pediatrics», пользующейся заслуженной славой среди врачей всего мира. Четвертый том многотомного издания посвящен вопросам детского питания и заболеваниям пищеварительной системы у детей, а также болезням крови, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, злокачественным и доброкачественным опухолям.

Для педиатров, терапевтов, врачей широкого профиля.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на <http://www.elsevier.com>.

Copyright © 2004, 2000, 1996, 1992, 1987, 1983,
1979, 1975, 1969, 1964, 1959, Elsevier Science (USA).

All rights reserved

Copyright 1954, 1950, 1945, 1941, 1937, 1933 by W.B. Saunders Company

Copyright renewed 1992 by Waldo E. Nelson and Thomas Aceto, Jr.

Copyright renewed 1987, 1982, 1978, 1973 by Waldo E. Nelson

Copyright renewed 1969 by Mrs. A. Graeme Mitchell

© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2009.

ISBN 978-5-91713-020-0 (рус.)
ISBN 978-0-7216-9556-3 (англ.)

Мы посвящаем это издание всем тем, кто поставил целью своей жизни заботу о здоровье подрастающего поколения, кто обогащает эту науку новыми знаниями и заботится о благополучии детей по всему миру. Их усилия в достижении этих целей невозможно переоценить, что поддерживает наши надежды на лучшее будущее.

СПИСОК СОАВТОРОВ

Jon S. Abramson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; North Carolina Baptist Hospital, Winston-Salem, North Carolina

Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)

Mark J. Abzug, MD

Professor of Pediatrics (Pediatric Infectious Diseases), University of Colorado School of Medicine; The Children's Hospital, Denver, Colorado

Nonpolio Enteroviruses

William G. Adams, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Rabies

John J. Aiken, MD

Assistant Professor of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Inguinal Hernias

Hassan H. A-Kader, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Arizona, Tucson, Arizona

Cholestasis

Ramin Alemzadeh, MD

Associate Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Director,

Diabetes Program, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diabetes Mellitus in Children

Alia Y. Antoon, MD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Chief of Pediatrics, Shriners Burns Hospital; Pediatrician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Burn Injuries; Cold Injuries

Carola A. S. Arndt, MD

Associate Professor, Mayo Medical School; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Soft Tissue Sarcomas; Neoplasms of Bone

Stephen S. Arnon, MD

Senior Investigator and Chief, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley, California

Botulism (*Clostridium botulinum*); Tetanus (*Clostridium tetani*)

Stephen C. Aronoff, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Candida; *Cryptococcus neoformans*; *Aspergillus*; *Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)*; *Blastomycosis (Blastomyces dermatitidis)*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporotrichosis (Sporothrix schenckii)*; *Zygomycosis*; Primary Amebic Meningoencephalitis; Nonbacterial Food Poisoning

David M. Asher, MD

Chief, Laboratory of Bacterial, Parasitic, and Unconventional Agents, Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Kensington, Maryland

Transmissible Spongiform Encephalopathies

Joann L. Ater, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Brain Tumors in Childhood; Neuroblastoma

Dan Atkins, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Director, Ambulatory Pediatrics, National Jewish Medical Research Center, Denver, Colorado

Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease

Marilyn Augustyn, MD

Assistant Professor, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Impact of Violence on Children

Ellis D. Avner, MD

The Gertrude Lee Chandler Tucker Professor and Chair, Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief Medical Officer, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria; Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Parvin Azimi, MD

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Children's Hospital and Research Center at Oakland, Oakland, California

Chancroid (*Haemophilus ducreyi*); Syphilis (*Treponema pallidum*); Nonvenereal Treponemal Infections; Leptospira; Relapsing Fever (*Borrelia*)

William F. Balistreri, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati School of Medicine; Director, Division of Gastroenterology,

Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System; Manifestations of Liver Disease; Cholestasis; Metabolic Diseases of the Liver; Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert S. Baltimore, MD

Professor of Pediatrics and of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; Associate Hospital Epidemiologist, Yale-New Haven Hospital; Attending Pediatrician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut

Listeria monocytogenes; *Pseudomonas*, *Burkholderia*, and *Stenotrophomonas*

Fred F. Barrett, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Associate Medical Director, Le Bonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee

Infection Associated with Medical Devices

Dorsey M. Bass, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis

Michael D. Bates, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System

Mark L. Batshaw, MD

Professor and Chair of Pediatrics, George Washington University; Chief Academic Officer, Children's National Medical Center, Washington, DC

Mental Retardation

Howard Bauchner, MD

Professor of Pediatrics and Public Health, Boston University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Failure to Thrive

Richard E. Behrman, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine and University of California, San Francisco, School of Medicine; Executive Chair,

Federation of Pediatric Organizations, Inc., Pediatric Education Steering Committee, Palo Alto, California
Overview of Pediatrics; Children at Special Risk

Daniel Bernstein, MD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Cardiology, Co-Director, Children's Heart Center, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Developmental Biology of the Cardiovascular System; Evaluation of the Cardiovascular System; Congenital Heart Disease; Acquired Heart Disease; Diseases of the Myocardium and Pericardium; Cardiac Therapeutics; Diseases of the Peripheral Vascular System

Ronald Blanton, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Wade Park Veteran's Administration Hospital, Cleveland, Ohio

Adult Tapeworm Infections; Cysticercosis; Echinococcosis (*Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*)

Archie Bleyer, MD

Professor and Mosbacher Chair of Pediatrics, University of Texas; Director, Community Clinical Oncology Program, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Principles of Diagnosis; Principles of Treatment; The Leukemias

Steven Boas, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Pediatric Pulmonologist, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Emphysema and Overinflation; α_1 -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Other Distal Airway Diseases; Skeletal Diseases Influencing Pulmonary Function

Thomas F. Boat, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Director, Research Foundation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Chronic or Recurrent Respiratory Symptoms; Cystic Fibrosis

Mark Boguniewicz, MD

Professor of Pediatrics, Division of Allergy-Immunology, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Adverse Reactions to Drugs; Ocular Allergies

Melissa L. Bondy, PhD

Professor of Epidemiology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Robert A. Bonomo, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Section Chief, Division of Infectious Diseases, Veterans Administration Medical Center, Cleveland, Ohio

African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*)

Neil W. Boris, MD

Assistant Professor of Community Health Sciences, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine; Co-Director, Child Psychiatry Consultation Service, Tulane University Hospital and Medical Center of Louisiana, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Laurence A. Boxer, MD

Professor of Pediatrics, University of Michigan School of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, C. S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan
Neutrophils; Eosinophils; Disorders of Phagocyte Function; Leukopenia; Leukocytosis

David T. Breault, MD, PhD

Clinical Fellow in Pediatrics, Harvard Medical School; Fellow in Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

W. Ted Brown, MD, PhD

Chair, Department of Human Genetics, Director, George A. Jervis Clinic, NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York
Progeria

Rebecca H. Buckley, MD

J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics, Professor of Immunology, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Evaluation of the Immune System; The T-, B- and NK-Cell Systems

Cynthia Budek, MS

Pediatric Nurse Practitioner, Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Brenda Bursch, PhD

Assistant Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Assistant Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Associate Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California
Pediatric Pain Management

Bruce M. Camitta, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Polycythemia (Erythrocytosis); The Spleen; The Lymphatic System

James T. Cassidy, MD

Professor of Pediatrics, Department of Child Health; Chief, Pediatric Rheumatology, University of Missouri, Columbia, Missouri
Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Postinfectious Arthritis and Related Conditions

Ellen Gould Chadwick, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Co-Director, Division of Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; Director, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan
Glycogen Storage Diseases; Defects in Galactose Metabolism; Defects in Fructose Metabolism; Defects in Intermediary Carbohydrate Metabolism Associated with Lactic Acidosis; Deficiency of Xylulose Dehydrogenase (Essential Benign Pentosuria)

Russell W. Chesney, MD

LeBonheur Professor and Chair of Pediatrics, University of Tennessee Health Sciences Center; Senior Vice President for Academic Affairs, LeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee
Rickets Associated with Renal Tubular Acidosis; Metabolic Bone Disease

Joseph N. Chorley, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Sports Medicine, Baylor College of Medicine; Staff Member, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Sports Medicine

Robert D. Christensen, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida
Development of the Hematopoietic System

Robin B. Churchill, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Eastern Virginia Medical School; Attending Physician, Pediatric Infectious Diseases Division, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia
Blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*); *Paracoccidioides brasiliensis*; Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii*); Zygomycosis

Theodore J. Cieslak, MD

Clinical Associate Professor, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland; University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; Chairman, San Antonio Military Pediatric Center, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas
Biologic and Chemical Terrorism

Thomas G. Cleary, MD

Professor and Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas
Salmonella; *Shigella*; *Escherichia coli*

Pinchas Cohen, MD

Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Chief of Endocrinology, Mattel Children's Hospital, Los Angeles, California
Hyperpituitarism, Tall Stature, and Overgrowth Syndromes

F. Sessions Cole, MD

Park J. White, MD, Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Director, Division of Newborn Medicine, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

John L. Colombo, MD

Professor of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, University of Nebraska Medical Center; Attending Physician, Nebraska Health Systems and Children's Hospital of Omaha, Omaha, Nebraska
Aspiration Syndromes; Chronic Recurrent Aspiration; Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders

Kenneth L. Cox, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Stanford University School of Medicine; Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Liver Transplantation

Richard Dalton, MD

Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Clinical Professor of Pediatrics, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans; Medical Director, East Jefferson Mental Health Center, Metairie, Louisiana

Psychosocial Problems; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Sexual Behavior and Its Variations; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis; Psychologic Treatment of Children and Adolescents; Separation and Loss

Alan D. D'Andrea, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
The Constitutional Pancytopenias

Gary L. Darmstadt, MD

Assistant Professor of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Research Advisor, Saving Newborn Lives Initiative, Save the Children Federation—USA, Washington, DC

The Skin

Jorge H. Daruna, PhD

Associate Professor of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury

Toni Darville, MD

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology/Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus)

Robert S. Daum, MD

Professor of Pediatrics, University of Chicago; University of Chicago Children's Hospital, Chicago, Illinois

Haemophilus influenzae

Ira D. Davis, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Nephrology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria

Peter S. Dayan, MD

Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Fellowship Director, Pediatric Emergency Division, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Dorr G. Dearborn, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatrician, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Pulmonary Hemosiderosis

Katherine MacRae Dell, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis

Robert J. Desnick, MD, PhD

Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Lipidoses; Mucolipidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Joseph V. DiCarlo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

Scoring Systems and Predictors of Mortality; Renal Stabilization; Nutritional Stabilization; Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Continuous Hemofiltration

Angelo M. DiGeorge, MD

Emeritus Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of the Parathyroid

Patricia A. Donohue, MD

Professor of Pediatrics, Division of Endocrinology and Diabetes, University of Iowa, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Obesity

Mary K. Donovan, RN, MS, PNP

NP Preceptor, Northeastern University; Pediatric Nurse Practitioner, Shriners Burns Hospital, Boston, Massachusetts
Burn Injuries; Cold Injuries

M. Denise Dowd, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, University of Missouri, Kansas City; Section Chief, Injury Prevention, Children's Memorial Hospital, Kansas City, Missouri
Emergency Medical Services for Children

Daniel A. Doyle, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; A.I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware
Disorders of the Parathyroid

Anne Dubin, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Arrhythmia Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Cardiac Arrhythmias

J. Stephen Dumler, MD

Associate Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Graduate Program in Cellular and Molecular Medicine, Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins University School of Medicine, The Bloomberg School of Public Health; Director, Laboratory of Parasitology, Co-Director, Molecular Microbiology Laboratory, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Rickettsial Infections

Paul H. Dworkin, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Physician-in-Chief, Connecticut Children's Medical Center; Director and Chair, Department of Pediatrics, St. Francis Hospital and Medical Center, Hartford, Connecticut
Child Care

Jack S. Elder, MD

Carter Kissell Professor of Urology,
Professor of Pediatrics,

Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Urology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Urologic Disorders in Infants and Children

Jonathan D. Finder, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh; Pediatric Pulmonologist, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Bronchomalacia and Tracheomalacia; Congenital Disorders of the Lung

Margaret C. Fisher, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine, Philadelphia; Chair, Department of Pediatrics, Monmouth Medical Center, Long Branch, New Jersey
Clostridium difficile-Associated Diarrhea; Other Anaerobic Infections; Infection Control and Prophylaxis

Patricia M. Flynn, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
Infection Associated with Medical Devices; Spore-Forming Intestinal, Protozoa

J. Julio Pérez Fontán, MD

Alumni Endowed Professor of Pediatrics and Professor of Anesthesiology, Washington University School of Medicine; Director, Division of Pediatric Critical Care Medicine and Pediatric Intensive Services, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Development of the Respiratory System; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung

Joel A. Forman, MD

Vice-Chair for Education, Assistant Professor of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Director, Pediatric Residency Program, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Chemical Pollutants

Marc A. Forman, MD

Emeritus Professor of Psychiatry and Pediatrics, Tulane University School of Medicine, New Orleans; Senior Medical Consultant for Clinical Research, SARAH Network of Hospitals of the Locomotor System, Brasilia, Brazil
Assessment and Interviewing; Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Mood Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Norman Fost, MD, MPH

Professor of Pediatrics and History of Medicine,
University of Wisconsin; Director, Program in Bioethics,
University of Wisconsin Hospital, Madison, Wisconsin
Ethics in Pediatric Care

Lorry R. Frankel, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University
School of Medicine; Director, Critical Care Services,
Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto,
California

Pediatric Critical Care: An Overview; Interfacility Transfer of
the Critically Ill Infant and Child; Effective Communication
with Families in the PICU; Monitoring Techniques for the
Critically Ill Infant and Child; Scoring Systems and Predictors
of Mortality; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock;
Respiratory Distress and Failure; Mechanical Ventilation;
Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress
Syndrome (ARDS); Transplantation Issues in the PICU;
Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and
Organ Procurement

James French, MD

Children's Medical Center, Dayton, Ohio
The Spleen

Madelyn Freundlich, MSW, MPH, JD

Policy Director, Children's Rights, New York, New York
Adoption; Foster Care

Peter Gal, PharmD

Clinical Professor, School of Pharmacy, University of
North Carolina at Chapel Hill; Director, Pharmacy
Division, Greensboro Area Health Education Center,
Director, Neonatal Pharmacotherapy Fellowship,
Women's Hospital of Greensboro, Moses Cone Health
System, Greensboro, North Carolina
Principles of Drug Therapy; Medications

Manuel Garcia-Careaga, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University
School of Medicine; Lucile Salter Packard Children's
Hospital, Palo Alto, California
Malabsorptive Disorders

Paula Gardiner, MD

Tufts University School of Medicine, Boston; Resident,
Hallmark Family Health Center, Malden, Massachusetts
Herbal Medicines

Luigi Garibaldi, MD

Director, Pediatric Endocrinology, Saint Barnabas
Medical Center, Livingston, New Jersey; Children's

Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel Medical
Center, Newark, New Jersey
Physiology of Puberty; Disorders of Pubertal Development

Abraham Gedalia, MD

Professor and Head, Division of Pediatric Rheumatology,
Department of Pediatrics, Louisiana State University
Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric
Rheumatology, Children's Hospital, New Orleans,
Louisiana

Behet Disease; Sjögren Syndrome; Familial Mediterranean Fever;
Amyloidosis

Michael A. Gerber, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati College
of Medicine; Attending Physician, Division of Infectious
Diseases, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
Cincinnati, Ohio

Group A Streptococcus; Non-Group A or B Streptococci

Fayez K. Ghishan, MD

Professor of Clinical Pediatrics and Physiology,
University of Arizona; Head, Department of Pediatrics,
Director, Steele Memorial Children's Research Center,
Tucson, Arizona

Chronic Diarrhea

Gerald S. Gilchrist, MD

Helen C. Levitt Professor Emeritus, Mayo Foundation,
Mayo Medical School; Formerly Chair, Department of
Pediatric and Adolescent Medicine and Consultant in
Pediatric Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Rochester,
Minnesota

Lymphoma

Charles M. Ginsburg, MD

Marilyn R. Corrigan Distinguished Chair of Pediatric
Research, Professor of Pediatrics, Associate Dean for
Faculty Development, University of Texas Southwestern
Medical Center, Dallas, Texas

Animal and Human Bites

Bertil Glader, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of
Medicine; Attending Hematologist, Lucile Salter Packard
Children's Hospital, Palo Alto, California

The Anemias; Anemias of Inadequate Production

Donald A. Goldmann, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School;
Epidemiologist, Children's Hospital Boston, Boston,
Massachusetts

Diagnostic Microbiology

Denise Goodman, MD

Assistant Professor, Feinberg School of Medicine of Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Inflammatory Disorders of the Small Airways

Collin S. Goto, MD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Diego; Attending Physician, Division of Emergency Medicine and Toxicology, Children's Hospital and Health Center, The California Poison Control System, San Diego, California
Heavy Metal Intoxication

David Gozal, MD

Children's Foundation Chair for Pediatric Research, Professor of Pediatrics, Pharmacology, and Toxicology, University of Louisville; Director, Division of Sleep Medicine, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky
Neuromuscular Diseases with Pulmonary Consequences

Michael Green, MD, MPH

Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Infections in Immunocompromised Persons

Thomas P. Green, MD

Chair, Department of Pediatrics, Women's Board Centennial Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Physician-in-Chief, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Disorders of the Lungs and Lower Airways; Congenital Disorders of the Lungs, Pulmonary Edema; Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infection

Larry A. Greenbaum, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Attending Physician, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy

David Grossman, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Washington; Director, Harborview Injury Prevention and Research Center, Seattle, Washington
Injury Control

Linda Saylor Gudas, PhD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Assistant in Psychiatry, Department of Psychology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Grief and Bereavement

James G. Gurney, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Epidemiology and Clinical Research, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Gabriel G. Haddad, MD

Professor of Pediatrics and Neuroscience, University Chair, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York
Development of the Respiratory System; Regulation of Respiration; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung; Diagnostic Approach to Respiratory Disease; Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation; Primary Ciliary Dyskinesia (Immotile Cilia Syndrome)

Joseph Haddad Jr., MD

Associate Professor and Vice Chair, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Lawrence Savetsky Chair and Director, Pediatric Otolaryngology, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York
Congenital Disorders of the Nose; Acquired Disorders of the Nose; Nasal Polyps; Clinical Manifestations; Hearing Loss; Congenital Malformations; Diseases of the External Ear; The Inner Ear and Diseases of the Bony Labyrinth; Traumatic Injuries of the Ear and Temporal Bone; Tumors of the Ear and Temporal Bone

Judith G. Hall, MD

Professor of Pediatrics and Medical Genetics, University of British Columbia; British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Chromosomal Clinical Abnormalities; Genetic Counseling

Scott B. Halstead, MD

Adjunct Professor of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Arboviral Encephalitis in North America; Arboviral Encephalitis Outside North America; Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever; Yellow Fever; Other Viral Hemorrhagic Fevers; Hantaviruses

Margaret R. Hammerschlag, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Director; Division of Pediatric Infectious Diseases, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydial Infections

Aaron Hamvas, MD

Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Medical Director, Neonatal Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

James C. Harris, MD

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director, Developmental Neuro-Psychiatry, Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, Maryland
Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism

Gary E. Hartman, MD

Professor of Surgery and Pediatrics, George Washington University School of Medicine; Chief, Pediatric Surgery, Children's National Medical Center, Washington, DC
Acute Appendicitis; Diaphragmatic Hernia; Epigastric Hernia

David B. Haslam, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine; St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

Enterococcus

Robert H. A. Haslam, MD

Emeritus Professor and Chair, Department of Pediatrics, Professor of Medicine (Neurology), University of Toronto; Emeritus Pediatrician-in-Chief and Staff Neurologist, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

Neurologic Evaluation; Headaches; Neurocutaneous Syndromes; Brain Abscess; Pseudotumor Cerebri; Spinal Cord Disorders

Fern R. Hauck, MD

Associate Professor and Director of Research, Department of Family Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Sudden Infant Death Syndrome

Paul R. Haut, MD

Associate Professor of Pediatrics, Indiana University School of Medicine; Director of Pediatric Stem Cell

Transplantation, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana
Pulmonary Tumors

Gregory F. Hayden, MD

Professor of Pediatrics, Director, Center for the Advancement of Generalist Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
The Common Cold; Acute Pharyngitis

Jacqueline T. Hecht, PhD

Professor of Pediatrics, Director, Genetic Counseling Program, University of Texas-Houston, Houston, Texas
General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

William C. Heird, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas
Nutritional Requirements, The Feeding of Infants and Children; Food Insecurity, Hunger, and Undernutrition; Vitamin Deficiencies and Excesses

J. Owen Hendley, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Fred M. Henretig, MD

Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Section of Clinical Toxicology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Biologic and Chemical Terrorism

Gloria P. Heresi, MD

Associate Professor of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas-Houston Health Science Center; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*; *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Albert C. Hergenroeder, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Adolescent Medicine Service and Sports Medicine Clinic, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Sports Medicine

Cynthia E. Herzog, MD

Associate Professor, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Retinoblastoma; Gonadal and Germ Cell Neoplasms; Neoplasms of the Liver; Benign Vascular Tumors; Rare Tumors

Lauren D. Holinger, MD

Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Northwestern University; Paul H. Holinger, MD, Professor, Head, Division of Pediatric Otolaryngology and Department of Communicative Disorders, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Congenital Anomalies of the Larynx; Foreign Bodies of the Airway; Laryngotracheal Stenosis, Subglottic Stenosis; Congenital Anomalies of the Trachea and Bronchi; Neoplasms of the Larynx, Trachea, and Bronchi

Steve Holve, MD

Clinical Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Chief, Department of Pediatrics, Tuba City Indian Medical Center, Tuba City, Arizona

Envenomations

Jeffrey D. Hord, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern Ohio Universities College of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

The Acquired Pancytopenias

William A. Horton, MD

Professor of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health Sciences University; Director of Research, Shriners Hospital for Children, Portland, Oregon

General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

Peter Hotez, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Microbiology and Tropical Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC

Hookworms (*Ancylostoma* and *Necator americanus*)

Michelle S. Howenstine, MD

Associate Professor of Clinical Pediatrics, Indiana University School of Medicine; James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana

Interstitial Lung Diseases

Eugene E. Hoyme, MD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Genetics Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

The Molecular Basis of Genetic Disorders; Molecular Diagnosis of Genetic Diseases; Patterns of Inheritance

Vicki Huff, PhD

Associate Professor of Molecular Genetics/Cancer Genetics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Neoplasms of the Kidney

Walter T. Hughes, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine; Emeritus Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

Pneumocystis carinii

Carl E. Hunt, MD

Adjunct Professor of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences; Director, National Center on Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Sudden Infant Death Syndrome

Sunny Zaheed Hussain, MD

Fellow in Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Jeffrey Hyams, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Head, Division of Digestive Diseases and Nutrition, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Inflammatory Bowel Disease; Food Allergy (Food Hypersensitivity); Eosinophilic Gastroenteritis; Malformations; Ascites; Peritonitis

Richard F. Jacobs, MD

Horace C. Cabe Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

Actinomyces; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Norman Jaffe, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Neoplasms of the Kidney

Reneye R. Jenkins, MD

Professor and Chair of Pediatrics, Howard University College of Medicine; Chair, Department of Pediatrics and Child Health, Howard University Hospital, Washington, DC

The Epidemiology of Adolescent Health Problems; Delivery of Health Care to Adolescents; Depression; Suicide; Violent Behavior; Substance Abuse; The Breast; Menstrual Problems; Contraception; Pregnancy; Sexually Transmitted Diseases

Hal B. Jensen, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Director, Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters; Senior Vice President for Academic Affairs, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia

Chronic Fatigue Syndrome; Epstein-Barr Virus; Lymphocytic Choriomeningitis Virus; Polyomaviruses; Human T-Cell Lymphotropic Viruses Types I and II

Chandy C. John, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Division of Pediatric Infectious Diseases, Co-Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Charles F. Johnson, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University; Children's Hospital, Columbus, Ohio

Abuse and Neglect of Children

Michael V. Johnston, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute and The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Congenital Anomalies of the Central Nervous System; Seizures in Childhood; Conditions that Mimic Seizures; Movement Disorders; Encephalopathies; Neurodegenerative Disorders of Childhood; Acute Stroke Syndromes

Richard B. Johnston, Jr., MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Monocytes and Macrophages; The Complement System

Kenneth Lyons Jones, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine; UCSD Medical Center, San Diego, California

Dysmorphology

Harry J. Kallas, MD

Associate Professor of Pediatric Critical Care Medicine, Pediatric Medical Director, Life Flight, University of California, Davis, School of Medicine; UC Davis Children's Hospital, Sacramento, California

Drowning and Near-Drowning

Lewis J. Kass, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

Mark A. Kay, MD, PhD

Departments of Pediatrics and Genetics, Stanford University, Stanford, California

Gene Therapy

Allesandra N. Kazura, MD

Assistant Professor of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine; Brown University Centers for Behavioral and Preventive Medicine, Providence, Rhode Island

Psychosomatic Illness

James W. Kazura, MD

Professor of Medicine, International Health, and Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Desmond P. Kelly, MD

Clinical Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine; Director, Clinical Programs, All Kinds of Minds, Chapel Hill, North Carolina

Patterns of Development and Function

Kathi J. Kemper, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital

Herbal Medicines

John A. Kerner, MD

Professor of Pediatrics, Director of Nutrition, Director of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Fellowship, Stanford University School of Medicine; Director, Nutrition Support Team, Medical Director, Children's Home Pharmacy, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Malabsorptive Disorders

Seema Khan, MD

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Charles H. King, MD

Associate Professor of Medicine and International Health, Case Western Reserve School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio
Schistosomiasis (*Schistosoma*); Flukes (Liver, Lung, and Intestinal)

Stephen Kinsman, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Neurology, Director of Pediatric Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Congenital Anomalies of the Central Nervous System

Bruce L. Klein, MD

Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Medical Director, Pediatric Transport Service, Children's National Medical Center, Washington, DC
Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Marisa S. Klein-Gitelman, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Head, Division of Immunology/Rheumatology, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Systemic Lupus Erythematosus

Robert M. Kliegman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Pediatrician in Chief, Pam and Les Muma Chair in Pediatrics, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Mucopolysaccharidoses; Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the

Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System

William C. Koch, MD

Associate Professor of Pediatrics, Virginia Commonwealth University; Division of Infectious Diseases, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia
Parvovirus B19

Steve Kohl, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University, Portland, Oregon
Herpes Simplex Virus

Gerald P. Koocher, PhD

Dean, Graduate School for Health Studies, Simmons College, Boston, Massachusetts
Grief and Bereavement

Jill E. Korbin, PhD (Anthropology)

Professor of Anthropology, Associate Dean, College of Arts and Sciences, Case Western Reserve University; Co-Director, Schubert Center for Child Development, Cleveland, Ohio
Cultural Issues in Pediatric Care

Peter J. Krause, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Malaria (*Plasmodium*); Babesiosis (*Babesia*)

Marzena Krawiec, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin
Wheezing in Infants

John F. Kuttesch, Jr., MD, PhD

Associate Professor of Pediatric Hematology/Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Brain Tumors in Childhood

Catherine S. Lachenauer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Group B *Streptococcus*

Stephan Ladisch, MD

Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology, The George Washington University School of Medicine; Scientific Director, Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, DC

Histiocytosis Syndromes of Childhood

Stephen LaFranchi, MD

Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University; Staff Physician, Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon

Disorders of the Thyroid Gland

Oren Lakser, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northwestern University; Attending Physician, Division of Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Parenchymal Disease with Prominent Hypersensitivity, Eosinophilic Infiltration, or Toxin-Mediated Injury; Slowly Resolving Pneumonia; Bronchiectasis; Pulmonary Abscess

Richard M. Lampe, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Texas Tech University School of Medicine, Lubbock, Texas

Osteomyelitis and Suppurative Arthritis

Philip J. Landrigan, MD

Ethel H. Wise Professor and Chair, Department of Community and Preventive Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Chemical Pollutants

Charles T. Leach, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Attending Physician, Christus Santa Rosa Children's Hospital and University Hospital, San Antonio, Texas

Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7); Human Herpesvirus 8

Margaret W. Leigh, MD

Professor of Pediatrics, University of North Carolina; Attending Physician, University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

Sarcoidosis

Robert F. Lemanske, Jr., MD

Professor of Pediatrics and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison, Wisconsin

Wheezing in Infants

Steven Lestrud, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Pulmonary and Critical Care, Chicago, Illinois

Bronchopulmonary Dysplasia

Donald Y. M. Leung, MD, PhD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Allergy and the Immunologic Basis of Atopic Disease; Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease; Allergic Rhinitis; Childhood Asthma; Atopic Dermatitis (Atopic Eczema); Urticaria and Angioedema (Hives); Anaphylaxis; Serum Sickness; Insect Allergy; Adverse Reactions to Foods

Lenore S. Levine, MD

Professor of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Attending Pediatrician, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

Disorders of the Adrenal Glands

Stephen Liben, MD

Associate Professor of Pediatrics, McGill University; Director, Palliative Care Program, The Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

Pediatric Palliative Care: The Care of Children with Life-Limiting Illness

Iris F. Litt, MD

Marron and Mary Elisabeth Kendrick Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Division of Adolescent Medicine, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Anorexia Nervosa and Bulimia

Andrew H. Liu, MD

Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Training Program Director, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Childhood Asthma

Sarah S. Long, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, Pennsylvania

Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*); Pertussis (*Bordetella pertussis* and *B. parapertussis*)

Daniel J. Lovell, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati Medical Center; Associate Director, Division of Pediatric Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio

Treatment of Rheumatic Diseases

Reid G. Lyon, PhD

Branch Chief, Child Development and Behavior, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland
Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joseph A. Majzoub, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

Yvonne Maldonado, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Measles; Rubella; Mumps

John C. Marini, MD, PhD

Chief, Heritable Disorders Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Osteogenesis Imperfecta

Morri Markowitz, MD

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Division of Environmental Sciences, Children's Hospital at Montefiore, Montefiore Medical Center, Bronx, New York

Lead Poisoning

Reuben K. Matalon, MD

Professor of Pediatrics and Genetics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Aspartic Acid (Canavan Disease)

Lawrence H. Mathers, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Anatomy, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Effective Communication with Families in the PICU; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock; Transplantation Issues in the PICU; Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and Organ Procurement

Nancy J. Matyunas, PharmD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, Adjunct Instructor in Pharmacology and Toxicology, University of Louisville, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Robert Mazor, MD

Fellow, Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Pulmonary Edema

Paul L. McCarthy, MD

Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

The Well Child; Evaluation of the Sick Child in the Office and Clinic

Susanna A. McColley, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Director, Cystic Fibrosis Center, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Pulmonary Tumors; Extrapulmonary Diseases with Pulmonary Manifestations

Margaret M. McGovern, MD, PhD

Associate Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Lipidoses; Mucopolysaccharidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Kenneth McIntosh, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Senior Associate in Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Respiratory Syncytial Virus; Adenoviruses; Rhinoviruses

Rima McLeod, MD

Jules and Doris Stein Research to Prevent Blindness Professor, University of Chicago, Visual Sciences and Ophthalmology Department, Chicago, Illinois

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Peter C. Melby, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical

Center, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Leishmaniasis (*Leishmania*)

Fred A. Mettler, Jr., MD, MPH

Professor and Chair, Department of Radiology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico
Pediatric Radiation Injuries

Marian G. Michaels, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Infections in Immunocompromised Persons

Henry Milgrom, MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Senior Faculty Member, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Allergic Rhinitis

Michael L. Miller, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Children's Memorial Medical Center, Chicago, Illinois

Evaluation of Suspected Rheumatic Disease; Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies; Postinfectious Arthritis and Related Conditions; Systemic Lupus Erythematosus; Scleroderma; Vasculitis Syndromes; Musculoskeletal Pain Syndromes; Miscellaneous Conditions Associated with Arthritis

Robert R. Montgomery, MD

Professor of Pediatrics and Vice Chair of Research, Medical College of Wisconsin; Senior Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Anna-Barbara Moscicki, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Human Papillomaviruses

Hugo W. Moser, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Disorders of Very Long Chain Fatty Acids

Joseph L. Muenzer, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Mucopolysaccharidoses

Flor M. Munoz, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

James R. Murphy, PhD

Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*, *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Martin G. Myers, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Medical Branch; Children's Hospital, Galveston, Texas
Varicella-Zoster Virus

Robert D. Needlman, MD

Adjunct Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio
Growth and Development

Leonard B. Nelson, MD

Associate Professor of Ophthalmology and Pediatrics, Jefferson Medical College; Co-Director, Department of Pediatric Ophthalmology, Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of the Eye

Robert M. Nelson, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesia and Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Chair, Committees for the Protection of Human Subjects, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Ethics in Pediatric Care

Vicky Lee Ng, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Toronto; Staff Physician, Division of Gastroenterology and Nutrition, Pediatric Academic Multi-Organ Transplant (PAMOT) Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Manifestations of Liver Disease

John F. Nicholson, MD

Associate Professor of Pediatrics and Pathology, Columbia University; Associate Attending Pediatrician, Children's Hospital of New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Zehava Noah, MD

Associate Professor in Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Lawrence M. Noguee, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Neonatologist, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

Theresa J. Ochoa, MD

University of Texas-Houston Health Science Center; Pediatric Disease Fellow, Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas

Escherichia coli

Robin K. Ohls, MD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Neonatology, University of New Mexico School of Medicine; Department of Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of New Mexico, Albuquerque, New Mexico
Development of the Hematopoietic System

Scott E. Olitsky, MD

Associate Professor of Ophthalmology, University of Missouri at Kansas City; Chief of Ophthalmology, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri
Disorders of the Eye

Karen Olness, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and International Health, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Child Health in the Developing World

Susan Orenstein, MD

Professor and Chief, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Gary D. Overturf, MD

Department of Pediatrics, University of New Mexico Medical Center, Albuquerque, New Mexico
Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)

Judith A. Owens, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, Brown Medical School; Director, Pediatrics Sleep Disorders Clinic, Hasbro Children's Hospital, Providence, Rhode Island
Sleep Disorders

Lauren M. Pachman, MD

Professor of Pediatrics, Division of Immunology/Rheumatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Division Head, Disease Pathogenesis Program, Children's Memorial Institute of Education and Research (CMIER), Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Juvenile Dermatomyositis; Vasculitis Syndromes

Regina M. Palazzo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Cystic Fibrosis Center, Attending Physician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut
Diagnostic Approach to Respiratory Disease

Demosthenes Pappagianis, MD, PhD

Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California
Coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*)

Diane E. Pappas, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Jack L. Paradise, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and Clinical Epidemiology, Professor of Otolaryngology, University of Pittsburgh School of Medicine; Attending Staff, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Otitis Media

John S. Parks, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Director, Pediatric Endocrinology, Egleston Children's Hospital, Atlanta, Georgia
Hormones of the Hypothalamus and Pituitary; Hypopituitarism

Sheral S. Patel, MD

Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, Rainbow Babies and Children's

Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocaríasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Alberto Pena, MD

Professor of Surgery, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Chief, Pediatric Surgery, Schneider Children's Hospital, North Shore Long Island Jewish Health System, New Hyde Park, New York
Surgical Conditions of the Anus, Rectum, and Colon

James M. Perrin, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Division of General Pediatrics, Director, Center for Child and Adolescent Health Policy, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, Massachusetts
Developmental Disabilities and Chronic Illness; Chronic Illness in Childhood

Michael A. Pesce, PhD

Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Specialty Laboratory, New York-Presbyterian Hospital at Columbia Medical Center, New York, New York
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Georges Peter, MD

Professor of Pediatrics, Vice Chair for Faculty Affairs, Brown Medical School; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island
Immunization Practices

John Peters, DO

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Ross E. Petty, MD, PhD

Professor and Head of Pediatrics, University of British Columbia; British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Canada
Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies

Larry K. Pickering, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Senior Advisor to the Director, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Giardiasis and Balantidiasis; Child Care and Communicable Diseases; Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Dwight A. Powell, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine and Public Health; Chief, Section of Pediatric Infectious Diseases, Children's Hospital, Columbus, Ohio
Hansen Disease (*Mycobacterium leprae*); Nontuberculous Mycobacteria; Mycoplasmal Infections

Keith R. Powell, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Vice President and Dr. Noah Miller Chair of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio
Fever; Fever Without a Focus; Sepsis and Shock

Charles G. Prober, MD

Professor of Pediatrics, Medicine, Microbiology, and Immunology, Associate Chair of Pediatrics; Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Pneumonia; Central Nervous System Infections

Keith Quirolo, MD

Associate Clinical Professor, Children's Hospital Oakland, Oakland, California
Hemoglobin Disorders

Daniel J. Rader, MD

Associate Professor of Medicine and Pathology, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Preventive Cardiovascular Medicine and Lipid Clinic, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

Robert Rapaport, MD

Professor of Pediatrics, Director, Endocrinology and Diabetes, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
Disorders of the Gonads

Michael D. Reed, PharmD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Clinical Pharmacology and Toxicology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Principles of Drug Therapy; Medications

Jack S. Remington, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Marcus A. Krupp Research Chair and Chairman, Department of Immunology and Infectious Diseases Research Institute, Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Iraj Rezvani, MD

Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Chief, Section of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Temple University Children's Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

An Approach to Inborn Errors of Metabolism; Phenylalanine; Tyrosine; Methionine; Cysteine/Cystine; Tryptophan; Valine; Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias; Glycine; Serine; Proline and Hydroxyproline; Glutamic Acid; Urea Cycle and Hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine); Histidine; Lysine

Frederick P. Rivara, MD, MPH

George Adkins Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Epidemiology, Head, General Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington

Injury Control; Emergency Medical Services for Children

Kent A. Robertson, MD, PhD

Director, Stem Cell Transplantation, Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia

Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Luther K. Robinson, MD

Associate Professor of Pediatrics, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences; Director, Dysmorphology and Clinical Genetics, Buffalo, New York

Marfan Syndrome

George C. Rodgers, Jr., MD, PhD

Professor of Pediatrics and Pharmacology/Toxicology, University of Louisville; Associate Medical Director, Kentucky Regional Poison Center, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Genie E. Roosevelt, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences; Attending Physician, The Children's Hospital, Denver, Colorado

Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction

Carol L. Rosen, MD

Associate Professor of Pediatrics, Divisions of Clinical Epidemiology, Pulmonology, and Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Sleep Services, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

David S. Rosenblatt, MDCM

Professor of Human Genetics, Medicine, Pediatrics, and Biology, McGill University; Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Methionine; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias

Anne H. Rowley, MD

Professor of Pediatrics and of Microbiology/Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Kawasaki Disease

Ranna A. Rozenfeld, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Critical Care Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Atelectasis

Jeffrey A. Rudolph, MD

Research Instructor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Metabolic Diseases of the Liver; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert A. Salata, MD

Professor and Vice-Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician and Consultant, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Denise A. Salerno, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Attending Pediatrician, Temple University Children's Medical Center, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Nonbacterial Food Poisoning

Hugh A. Sampson, MD

Professor of Pediatrics and Immunobiology, Mount Sinai School of Medicine; Attending Staff, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Anaphylaxis; Adverse Reactions to Foods

Joseph S. Sanfilippo, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Vice-Chair, Reproductive Sciences, University of Pittsburgh School of Medicine; Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Gynecologic Problems of Childhood

Harvey B. Sarnat, MD

Professor of Pediatrics (Neurology) and Pathology (Neuropathology), University of California, Los Angeles, School of Medicine; Director, Division of Pediatric Neurology, Neuropathologist, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Neuromuscular Disorders

Shigeru Sassa, MD, PhD

Head, Laboratory of Biochemical Hematology, The Rockefeller University, New York, New York

The Porphyrrias

Robert Schechter, MD

Clinical Director, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley; Staff Physician, Children's Hospital, Oakland, California

Botulism (*Clostridium botulinum*)

Gordon E. Schutze, MD

Professor of Pediatrics and Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences; Pediatric Residency Program Director, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

Actinomyces; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Jeffrey Schwimmer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of California, San Diego, School of Medicine; Attending Physician, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital and Health Center, San Diego, California

Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders

J. Paul Scott, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin,

Milwaukee, Wisconsin

Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Theodore C. Sectish, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Residency Training Program in Pediatrics, Director, Pediatric Clerkship, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Preventive Pediatrics; Pneumonia

George B. Segel, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Vice-Chair, Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Definitions and Classification of Hemolytic Anemias; Hereditary Spherocytosis; Hereditary Elliptocytosis; Hereditary Stomatocytosis; Other Membrane Defects; Enzymatic Defects; Hemolytic Anemias Resulting from Extracellular Factors; Hemolytic Anemias Secondary to Other Extracellular Factors

Jane F. Seward, MBBS, MPH

Chief, Viral Vaccine Preventable Diseases Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Varicella-Zoster Virus

Bruce K. Shapiro, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Vice-President, Training, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

Mental Retardation

Eugene D. Shapiro, MD

Professor of Pediatrics, Epidemiology, and Investigative Medicine, Yale University School of Medicine, Children's Clinical Research Center; Attending Pediatrician, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*)

Bennett A. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics, Neurology, and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Sally E. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joel Shilyansky, MD

Assistant Professor of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin; Pediatric Surgeon, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Tumors of the Digestive Tract

Benjamin L. Shneider, MD

Associate Professor of Pediatrics, Chief, Division of Pediatric Hepatology, Mount Sinai School of Medicine; Deputy Director, Pediatric Liver Transplantation, Mount Sinai Medical Center, New York, New York
Autoimmune (Chronic) Hepatitis

Stanford T. Shulman, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Head, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Kawasaki Disease

Scott H. Sicherer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Jaffe Food Allergy Institute, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
Serum Sickness; Insect Allergy

Robert Sidbury, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine; Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington
The Skin

Mark D. Simms, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Chief, Section of Developmental Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Medical Director, Child Development Center, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adoption; Foster Care

Eric A. F. Simoes, MD, DCh

Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine; Professor of Pediatric Infectious Diseases and Tropical Child Health, Imperial College, London, United Kingdom; The Children's Hospital, Denver, Colorado
Polioviruses

Daniel Sloniewsky, MD

Assistant Professor of Pediatrics, State University of New York, Stony Brook; Stony Brook University Hospital, Stony Brook, New York
Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infarction

John D. Snyder, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Joseph D. Spahn, MD

Associate Professor of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center; Staff Physician, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Childhood Asthma

Mark A. Sperling, MD

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Hypoglycemia

Brian Stafford, MD, MPH

Assistant Professor of Psychiatry and Pediatrics, Section of Infant, Child, and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana
Anxiety Disorders

Sergio Stagno, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham; Physician-in-Chief, Children's Hospital of Alabama, Birmingham, Alabama
Cytomegalovirus

Lawrence R. Stanberry, MD, PhD

Professor and Chair of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Varicella-Zoster Virus

Charles A. Stanley, MD

Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania; Chief, Division of Endocrinology/Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Jeffrey R. Starke, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Pediatrics, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Madelyn M. Stazzone, MD

Assistant Professor of Pediatric Radiology, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico
Pediatric Radiation Injuries

Barbara W. Stechenberg, MD

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Director, Pediatric Infectious Diseases, Baystate Medical Center Children's Hospital, Springfield, Massachusetts

Bartonella

Barbara J. Stoll, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System; Infections of the Neonatal Infant

Anne Stormorken, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Associate Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio
Sepsis and Shock

Ronald G. Strauss, MD

Professor of Pathology and Pediatrics, University of Iowa College of Medicine; Medical Director, DeGowin Blood Center, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa
Risks of Blood Component Transfusions

Frederick J. Suchy, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Autoimmune (Chronic) Hepatitis; Drug- and Toxin-Induced Liver Injury; Fulminant Hepatic Failure; Cystic Diseases of the Biliary Tract and Liver; Diseases of the Gallbladder; Portal Hypertension and Varices

Francisco A. Sylvester, MD

Assistant Professor, University of Connecticut School of Medicine; Pediatric Gastroenterologist, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Peptic Ulcer Disease

Andrew M. Tershakovec, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Physician, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

George H. Thompson, MD

Professor of Orthopedic Surgery and Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Orthopedics, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Growth and Development; Evaluation of the Child; The Foot and Toes; Torsional and Angular Deformities; Leg-Length Discrepancy; The Knee; The Hip; The Spine; The Neck; The Upper Limb; Arthrogyposis; Common Fractures

Norman Tinanoff, DDS

Professor and Chair, Department of Pediatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland
The Oral Cavity

James K. Todd, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology, and Preventive Medicine/Biometrics, University of Colorado School of Medicine; Children's Hospital of Denver, Denver, Colorado
Staphylococcus

Lucy Tompkins, MD, PhD

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Microbiology and Immunology, Chief, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Director, Hospital Epidemiology and Infection Control Program, Stanford Hospital and Clinics
Legionella

Kristine Torjesen, MD, MPH

Adjunct Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Program Director, Laos Training Project, Health Frontiers, Cleveland, Ohio
Child Health in the Developing World

David G. Tubergen, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; Medical Director, M. D. Anderson Physicians Network, Houston, Texas
The Leukemias

Ronald B. Turner, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
The Common Cold; Acute Pharyngitis

Rodrigo E. Urizar, MD

Professor of Pediatrics, Nephrology, Director of Pediatric Dialysis Services, Albany Medical College, Union University; Attending Pediatric Nephrologist, Children's Hospital, Albany Medical Center, Albany, New York
Renal Transplantation

Charles P. Venditti, MD, PhD

Fellow, Human Genetics and Molecular Biology, University of Pennsylvania School of Medicine; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Elliott Vichinsky, MD

Adjunct Professor, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Hematology/Oncology, Children's Hospital and Research Center, Oakland, California
Hemoglobin Disorders

Beth A. Vogt, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Martin E. Weisse, MD

Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Residency Program, Chief, Pediatric Infectious Diseases, West Virginia University, Morgantown, West Virginia
Candida; *Malassezia*; Primary Amebic Meningoencephalitis

Steven L. Werlin, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Exocrine Pancreas

Michael R. Wessels, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Group B Streptococcus

Ralph F. Wetmore, MD

Professor of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Surgeon, Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Tonsils and Adenoids

Randall C. Wetzel, MB, BS, MBA

Professor of Pediatrics and Anesthesiology, Keck School of Medicine, University of Southern California; Chair, Anesthesiology Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California
Anesthesia and Perioperative Care

Perrin C. White, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern; Director, Pediatric Endocrinology, Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas
Disorders of the Adrenal Glands

Glenna B. Winnie, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Pulmonary Division, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Emphysema and Overinflation; α_1 -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Pleurisy; Pneumothorax; Pneumomediastinum; Hydrothorax; Hemothorax; Chylothorax

Charles R. Woods, MD

Associate Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital, Winston-Salem, North Carolina
Neisseria meningitidis (Meningococcus)

Laura L. Worth, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Cancer Biology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Molecular and Cellular Biology of Cancer

Peter Wright, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, and Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Influenza Viruses; Parainfluenza Viruses

David T. Wyatt, MD

Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Chief, Pediatric Endocrinology, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Diabetes Mellitus in Children

Robert Wyllie, MD

Chair, Department of Pediatric Gastroenterology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
 Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease; Normal Development, Structure, and Function; Pyloric Stenosis and Congenital Anomalies of the Stomach; Intestinal Atresia, Stenosis, and Malrotation; Intestinal Duplications, Meckel Diverticulum, and Other Remnants of the Omphalomesenteric Duct; Motility Disorders and Hirschsprung Disease; Ileus, Adhesions, Intussusception, and Closed-Loop Obstructions; Foreign Bodies and Bezoars; Recurrent Abdominal Pain of Childhood

Ram Yogev, MD

Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Director, Section on Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Nader Youssef, MD

Fellow, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
 The Esophagus

Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology, Aga Khan University; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan
 Diagnostic Microbiology

Lonnie K. Zelter, MD

Professor of Pediatrics, Anesthesiology and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California
 Pediatric Pain Management

Barry Zuckerman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
 Impact of Violence on Children

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие..... 43

Список сокращений 45

ЧАСТЬ XX ПИТАНИЕ..... 47

Глава 382. Потребность в питании 47
Уильям К. Хейрд (William C. Heird)

Глава 383. Кормление новорожденных
и детей старше 6 мес. 55
Уильям К. Хейрд (William C. Heird)

Глава 384. Недостаточное питание,
голод и истощение 71
Уильям К. Хейрд (William C. Heird)

Глава 385. Ожирение 78
Патриция А. Донохью (Patricia A. Donohoue)

Глава 386. Гипо- и гипервитаминозы..... 85
Уильям К. Хейрд (William C. Heird)

386.1. Витамин А85

386.2. Витамины группы В.....91

386.3. Витамин D99

386.4. Витамин Е..... 103

386.5. Витамин К 104

ЧАСТЬ XXI ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА 106

Раздел 1. Клинические проявления
заболеваний желудочно-кишечного
тракта 106

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

Глава 387. Желудочно-кишечный тракт
в норме..... 106

Глава 388. Основные симптомы и признаки
заболеваний желудочно-
кишечного тракта 108

Раздел 2. Ротовая полость 121
Норман Тинанофф (Norman Tinanoff)

Глава 389. Развитие и аномалии развития
зубов 121

Глава 390. Заболевания полости рта,
сочетающиеся с иными
состояниями..... 124

Глава 391. Нарушение прикуса 124

Глава 392. Расщелина губы и нёба..... 126

Глава 393. Синдромы, сопровождающиеся
поражением полости рта 129

Глава 394. Карлес.....	130	Глава 409. Инородные тела и отравления....	158
Глава 395. Болезни пародонта	134	409.1. Инородные тела в пищеводе	158
Глава 396. Травма зуба.....	135	409.2. Отравление едкими веществами	160
Глава 397. Заболевания мягких тканей полости рта	138	Раздел 4. Желудок и кишечник	162
Глава 398. Заболевания слюнных желез и челюстей.....	140	Глава 410. Развитие, структура и функция желудка и кишечника в норме....	162
Глава 399. Рентгенологические методы при заболеваниях зубов	141	<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
Раздел 3. Пищевод.....	142	Глава 411. Стеноз привратника и врожденные аномалии желудка.....	165
<i>Сюзан Оренштейн (Susan Orenstein), Джон Петерс (John Peters), Сима Хан (Seema Khan), Надер Йозеф (Nader Yossef), Сани Захид Хусейн (Sunny Zaheed Hussain)</i>		<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
Глава 400. Эмбриология, анатомия и функция пищевода	142	411.1. Стеноз привратника.....	165
400.1. Клинические проявления и диагностика	145	411.2. Врожденная обструкция выходного отдела желудка.....	168
Глава 401. Врожденные аномалии: атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ	146	411.3. Удвоение желудка	168
401.1. Врожденные аномалии: ларинготрахеопищеводные расщелины.....	148	411.4. Заворот желудка.....	169
Глава 402. Обструкция и нарушение моторики пищевода.....	148	411.5. Гипертрофический гастрит	169
Глава 403. Нарушение перистальтики пищевода.....	149	Глава 412. Атрезия, стеноз и незавершенный поворот кишечника.....	169
Глава 404. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.....	151	<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
Глава 405. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	151	412.1. Непроходимость двенадцатиперстной кишки	172
405.1. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	155	412.2. Атрезия и непроходимость тощей и подвздошной кишки.....	173
Глава 406. Другие виды эзофагита	156	412.3. Незавершенный поворот кишки	175
Глава 407. Перфорация пищевода.....	157	Глава 413. Удвоение кишечника, дивертикул Меккеля и другие остатки желточного протока	177
Глава 408. Варикозное расширение вен пищевода.....	158	<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
		413.1. Удвоение кишечника.....	177
		413.2. Дивертикул Меккеля и другие остатки желточного протока	178
		Глава 414. Динамическая непроходимость кишечника и болезнь Гиршспрунга	179
		<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
		414.1. Хроническая псевдообструкция кишки.....	179
		414.2. Функциональный запор	180

414.3. Болезнь Гиршспрунга (врожденный аганглиоз кишечника, врожденный мегаколон).....	182	421.2. Хроническая недостаточность питания.....	222
414.4. Синдром верхней брыжеечной артерии (синдром Уилки)	185	421.3. Заболевания печени и желчных путей	223
Глава 415. Паралитическая кишечная непроходимость, спайки, инвагинация и выключенная кишечная петля	186	421.4. Кишечные инфекции.....	223
<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>		421.5. Иммунодефицит.....	224
415.1. Паралитическая кишечная непроходимость.....	186	421.6. Синдром слепой петли (синдром избыточного роста бактерий).....	225
415.2. Спайки.....	186	421.7. Синдром короткой кишки	225
415.3. Инвагинация.....	187	421.8. Целиакия (глютенная энтеропатия).....	227
415.4. Выключенная кишечная петля	190	421.9. Средиземноморская лимфома.....	231
Глава 416. Инородные тела и безоары.....	190	421.10. Другие синдромы с нарушением всасывания в кишке	232
<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>		421.11. Недостаточность ферментов.....	235
416.1. Инородные тела в желудке и кишке	190	421.12. Нарушения всасывания и транспорта.....	236
416.2. Безоары.....	191	Глава 422. Гастроэнтерит.....	244
Глава 417. Язвенная болезнь	192	<i>Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering), Джон Д. Снайдер (John D. Snyder)</i>	
<i>Франциско А. Сильвестер (Francisco A. Sylvester)</i>		Глава 423. Хроническая диарея.....	251
417.1. Вторичная, или стрессовая, язва	195	<i>Фазз К. Гишан (Faes K. Ghishan)</i>	
417.2. Синдром Золлингера–Эллисона.....	196	Глава 424. Рецидивирующая боль в животе	260
Глава 418. Воспалительные заболевания кишечника.....	197	<i>Роберт Уилли (Robert Wyllie)</i>	
<i>Джефффри Хуамс (Jeffrey Huams)</i>		Глава 425. Острый аппендицит	262
418.1. Неспецифический язвенный колит.....	200	<i>Гари Э. Хартман (Gary E. Hartman)</i>	
418.2. Болезнь Крона.....	205	Глава 426. Хирургические заболевания заднего прохода, прямой и толстой кишки	267
418.3. Болезнь Бехчета	211	<i>Альберто Пена (Alberto Peña)</i>	
Глава 419. Пищевая аллергия	212	426.1. Пороки развития прямой кишки и заднего прохода.....	267
<i>Джефффри Хуамс (Jeffrey Huams)</i>		426.2. Анальная трещина	272
Глава 420. Эозинофильный гастроэнтерит	214	426.3. Параноктит и перианальный свищ	273
<i>Джефффри Хуамс (Jeffrey Huams)</i>		426.4. Геморрой	274
Глава 421. Синдром мальабсорбции.....	215	426.5. Выпадение прямой кишки.....	274
<i>Манюэль Гарсия-Кареага (Manuel Garcia-Careaga), Джон А. Кернер (John A. Kerner)</i>		426.6. Эпителиальный копчиковый ход и абсцесс.....	275
421.1. Обследование детей при подозрении на синдром нарушенного всасывания в кишке	216		

- Глава 427. Опухоли пищеварительного тракта 275
Джоэль Шильянски (Joel Shilyansky)
- 427.1. Диарея при гормонсекретирующих опухолях 280
- Глава 428. Паховая грыжа 281
Джон Дж. Эйкен (John J. Aiken)
- Раздел 5. Экзокринная часть поджелудочной железы** 289
Стивен Л. Верлин (Steven L. Werlin)
- Глава 429. Эмбриология, анатомия и физиология 289
- 429.1. Пороки развития 290
- 429.2. Физиология 291
- Глава 430. Методы исследования функции поджелудочной железы 292
- Глава 431. Экзокринные заболевания поджелудочной железы 292
- Глава 432. Лечение недостаточности поджелудочной железы 294
- Глава 433. Панкреатит 294
- 433.1. Острый панкреатит 294
- 433.2. Хронический панкреатит 298
- Глава 434. Ложная киста поджелудочной железы 299
- Глава 435. Опухоли поджелудочной железы 300
- Раздел 6. Печень и желчные пути** 301
- Глава 436. Развитие и функция печени и желчных путей 301
*Майкл Д. Бейтс (Michael D. Bates),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- Глава 437. Проявления заболеваний печени 308
Вики Лиу Нг (Vicky Lee Ng), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)
- 437.1. Обследование пациентов с вероятной патологией печени 314
- Глава 438. Холестаз 318
*Хассан Г. А-Кадер (Hassan H. A-Kader),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- 438.1. Холестаз у новорожденных 318
- 438.2. Холестаз у детей старшего возраста 328
- Глава 439. Метаболические заболевания печени 329
*Джеффри А. Рудольф (Jeffrey A. Rudolf),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- 439.1. Наследственные нарушения конъюгации билирубина (наследственная негемолитическая непрямая гипербилирубинемия) 330
- 439.2. Болезнь Вильсона 332
- 439.3. Синдром отложения избытка меди в печени 335
- 439.4. Индийский детский цирроз 335
- 439.5. Гемохроматоз новорожденных 335
- 439.6. Прочие метаболические заболевания печени 336
- Глава 440. Вирусный гепатит 338
*Джон Д. Снайдер (John D. Snyder),
Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)*
- 440.1. Гепатит у новорожденных 351
- Глава 441. Абсцесс печени 353
*Джеффри Швиммер (Jeffrey Schwimmer),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- Глава 442. Поражение печени при системных болезнях 354
*Джеффри Швиммер (Jeffrey Schwimmer),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- Глава 443. Синдром Рейе и митохондриальные гепатопатии 358
*Джеффри А. Рудольф (Jeffrey A. Rudolf),
Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)*
- Глава 444. Аутоиммунный хронический гепатит 362
*Бенджамин Л. Шнайдер (Benjamin L. Shneider),
Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)*

Глава 445. Лекарственное и токсическое поражение печени	366
<i>Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)</i>	
Глава 446. Фульминантная печеночная недостаточность	369
<i>Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)</i>	
Глава 447. Кистозные заболевания желчных путей и печени.....	373
<i>Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)</i>	
Глава 448. Заболевания желчного пузыря	376
<i>Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)</i>	
Глава 449. Портальная гипертензия и кровотечение из варикозно расширенных вен.....	379
<i>Фредерик Дж. Суши (Frederick J. Suchy)</i>	
Глава 450. Трансплантация печени.....	384
<i>Кеннет Л. Кокс (Kenneth L. Cox)</i>	
Раздел 7. Брюшина.....	387
Глава 451. Пороки развития брюшины.....	387
<i>Джеффри С. Хуамс (Jeffrey S. Huams)</i>	
Глава 452. Асцит	387
<i>Джеффри С. Хуамс (Jeffrey S. Huams)</i>	
452.1. Хилезный асцит	388
Глава 453. Перитонит	388
<i>Джеффри С. Хуамс (Jeffrey S. Huams)</i>	
453.1. Острый первичный перитонит.....	388
453.2. Острый вторичный перитонит.....	389
453.3. Острый вторичный локализованный перитонит (абсцесс в брюшной полости)	390
Глава 454. Диафрагмальная грыжа	391
<i>Гари Э. Хартман (Gary E. Hartman)</i>	
454.1. Грыжа Морганьи	395
454.2. Параэзофагеальная грыжа.....	395
454.3. Релаксация диафрагмы.....	395
Глава 455. Эпигастральная грыжа	395
<i>Гари Э. Хартман (Gary E. Hartman)</i>	
455.1. Послеоперационная грыжа	396

ЧАСТЬ XXII

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Раздел 1. Развитие и функция дыхательной системы.....

Глава 456. Развитие дыхательной системы

*Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad),
Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan)*

Глава 457. Регуляция дыхания

Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)

Глава 458. Патогенез нарушений дыхания

*Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan),
Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)*

458.1. Дыхательная недостаточность

*Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan),
Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)*

458.2. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («проклятье Ундины»)

Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)

Глава 459. Защитные механизмы и метаболическая функция легких.....

*Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad),
Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan)*

459.1. Защитные механизмы

459.2. Метаболическая функция.....

Глава 460. Диагностика заболеваний дыхательной системы.....

*Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad),
Регина М. Палаццо (Regina M. Palazzo)*

Глава 461. Синдром внезапной детской смерти

*Карл Э. Хант (Carl E. Hunt),
Ферн Р. Хок (Fern R. Hauck)*

Раздел 2. Верхние дыхательные пути.....

Глава 462. Врожденные заболевания носа.....

Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)

- Глава 463. Приобретенные заболевания носа 447
Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)
- 463.1. Инородные тела в полости носа 447
- 463.2. Носовое кровотечение 448
- Глава 464. Полипы носа 449
Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)
- Глава 465. Вирусный ринит (острое респираторное заболевание) 450
*Рональд Б. Тернер (Ronald B. Turner),
 Грегори Ф. Хейден (Gregory F. Hayden)*
- Глава 466. Синусит 454
*Дайана Э. Палпас (Diane E. Pappas),
 Дж. Оуэн Хендли (J. Owen Hendley)*
- Глава 467. Острый фарингит 457
*Грегори Ф. Хейден (Gregory F. Hayden),
 Рональд Б. Тернер (Ronald B. Turner)*
- Глава 468. Заглоточный абсцесс, окологлоточный абсцесс и перитонзиллярный абсцесс (флегмона) 460
*Дайана Э. Палпас (Diane E. Pappas),
 Дж. Оуэн Хендли (J. Owen Hendley)*
- Глава 469. Нёбные миндалины и аденоиды 463
Ральф Ф. Ветмор (Ralph F. Wetmore)
- Глава 470. Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция 466
*Кэрол Л. Роузен (Carol L. Rosen),
 Льюис Дж. Касс (Lewis J. Kass),
 Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)*
- Раздел 3. Заболевания легких и нижних дыхательных путей** 473
*Томас П. Грин (Thomas P. Green),
 Сюзанна А. Мак-Колли (Susanna A. McColley)*
- Глава 471. Признаки хронического заболевания дыхательных путей 473
Томас Ф. Боут (Thomas F. Boat)
- Глава 472. Острая обструкция верхних дыхательных путей 479
Джини Э. Рузвелт (Genie E. Roosvelt)
- 472.1. Обструкция верхних дыхательных путей вследствие инфекционного заболевания 480
- 472.2. Бактериальный трахеит 487
- Глава 473. Врожденные пороки развития гортани 487
Лорен Д. Холинджер (Lauren D. Holinger)
- 473.1. Недоразвитие хрящей гортани (ларингомалиция) 488
- 473.2. Врожденный подскладочный стеноз 488
- 473.3. Паралич голосовых связок 488
- 473.4. Перепончатые стенозы и атрезия гортани 489
- 473.5. Подскладочная гемангиома 489
- 473.6. Ларингоцеле и мешотчатые кисты гортани 489
- 473.7. Задняя расщелина гортани и гортанотрахеопищеводная расщелина 489
- Глава 474. Инородные тела в дыхательных путях 490
Лорен Д. Холинджер (Lauren D. Holinger)
- 474.1. Инородные тела гортани 490
- 474.2. Инородные тела трахеи 490
- 474.3. Инородные тела бронхов 491
- Глава 475. Стеноз гортани и трахеи, подскладочный стеноз 491
Лорен Д. Холинджер (Lauren D. Holinger)
- 475.1. Врожденный подскладочный стеноз 491
- 475.2. Приобретенный стеноз гортани и трахеи 491
- Глава 476. Врожденные аномалии трахеи и бронхов 492
Лорен Д. Холинджер (Lauren D. Holinger)
- 476.1. Пороки развития сердца и сосудов 493
- 476.2. Стеноз и атрезия трахеи 493
- 476.3. Кисты в производных передней кишки 493
- Глава 477. Бронхомалиция и трахеомалиция 493
Джонатан Д. Файндер (Jonathan D. Finder)

Глава 478. Новообразования гортани, трахеи и бронхов.....	494	484.4. Секвестрация легких.....	514
<i>Лорен Д. Холинджер (Lauren D. Hollinger)</i>		484.5. Бронхогенные кисты.....	515
478.1. Узелковый ларингит.....	494	484.6. Врожденная лимфангиэктазия легких.....	516
478.2. Папилломатоз гортани.....	495	484.7. Грыжа легкого.....	516
478.3. Врожденная подскладочная гемангиома.....	495	484.8. Другие врожденные мальформации легкого.....	517
478.4. Сосудистые аномалии гортани.....	496	Глава 485. Отек легких.....	517
478.5. Другие новообразования гортани.....	496	<i>Роберт Мазор (Robert Mazor), Томас П. Грин (Thomas P. Green)</i>	
478.6. Новообразования трахеи.....	496	Глава 486. Аспирация.....	520
478.7. Опухоли бронхов.....	496	<i>Джон Л. Коломбо (John L. Colombo)</i>	
Глава 479. Воспалительные заболевания мелких бронхов.....	497	Глава 487. Хроническая рецидивирующая аспирация.....	521
<i>Денис Гудман (Denise Goodman)</i>		<i>Джон Л. Коломбо (John L. Colombo)</i>	
479.1. Бронхит.....	497	Глава 488. Заболевания дыхательной системы при гастроэзофагеальном рефлюксе.....	524
479.2. Бронхиолит.....	499	<i>Джон Л. Коломбо (John L. Colombo)</i>	
Глава 480. Свистящее дыхание у грудных детей.....	502	Глава 489. Паренхиматозные заболевания легких, обусловленные аллергией, эозинофильной инфильтрацией и воздействием токсинов.....	525
<i>Марцена Кравик (Marzena Krawiec), Роберт Ф. Лемански-мл. (Robert F. Lemanske Jr.)</i>		<i>Орен Лаксер (Oren Lakser)</i>	
Глава 481. Эмфизема и перерастяжение легких.....	505	489.1. Аллергия при выдыхании специфических антигенов.....	525
<i>Стивен Боас (Steven Boas), Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>		489.2. Болезнь заготовителей силоса.....	526
Глава 482. Эмфизема и недостаточность α_1 -антитрипсина.....	508	489.3. Поражение легких при отравлении паракватом.....	527
<i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie), Стивен Боас (Steven Boas)</i>		489.4. Эозинофильная пневмония (синдром Леффлера).....	527
Глава 483. Другие заболевания мелких бронхов.....	510	Глава 490. Пневмония.....	529
<i>Стивен Боас (Steven Boas)</i>		<i>Теодор К. Сектшиш (Theodore C. Sectish), Чарльз Дж. Пробер (Charles G. Prober)</i>	
483.1. Облитерирующий бронхиолит.....	510	Глава 491. Затяжная пневмония.....	533
483.2. Фолликулярный бронхит.....	511	<i>Орен Лаксер (Oren Lakser)</i>	
483.3. Легочный альвеолярный микролитиаз.....	511	Глава 492. Бронхоэктазы.....	534
Глава 484. Врожденные заболевания легких.....	513	<i>Орен Лаксер (Oren Lakser)</i>	
<i>Томас П. Грин (Thomas P. Green), Джонатан Д. Файндер (Jonathan D. FINDER)</i>		Глава 493. Абсцесс легкого.....	536
484.1. Агенезия и аплазия легких.....	513	<i>Орен Лаксер (Oren Lakser)</i>	
484.2. Гипоплазия легких.....	513		
484.3. Кистозная аденоматозная мальформация.....	514		

Глава 494. Муковисцидоз..... 537 <i>Томас Ф. Боут (Thomas F. Boat)</i>	Глава 505. Пневмомедиастинум 586 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>
Глава 495. Первичная цилиарная дискинезия..... 560 <i>Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)</i>	Глава 506. Гидроторакс 587 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>
Глава 496. Интерстициальные заболевания легких 562 <i>Мишель С. Хауэнстин (Michelle S. Howenstine)</i>	Глава 507. Гемоторакс 588 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>
Глава 497. Легочный альвеолярный протеиноз..... 565 <i>Аарон Хамвас (Aaron Hamvas), Лоуренс М. Ноджи (Lawrence M. Nogee), Ф. Сешинс Коул (F. Sessions Cole)</i>	Глава 508. Хилоторакс 588 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>
Глава 498. Наследственные нарушения метаболизма белков сурфактанта..... 567 <i>Аарон Хамвас (Aaron Hamvas), Лоуренс М. Ноджи (Lawrence M. Nogee), Ф. Сешинс Коул (F. Sessions Cole)</i>	Глава 509. Бронхолегочная дисплазия..... 589 <i>Стивен Леструд (Steven Lestrud)</i>
Глава 499. Гемосидероз легких..... 569 <i>Дорр Дж. Диборн (Dorr G. Dearborn)</i>	Глава 510. Патология скелета, влияющая на функцию легких..... 591 <i>Стивен Боас (Steven Boas)</i>
Глава 500. Легочное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого 572 <i>Дэниел Слонiewски (Daniel Sloniewsky), Томас П. Грин (Thomas P. Green)</i>	510.1. Воронкообразная грудь 591
500.1. Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого..... 572	510.2. Килевидная («куриная») грудь и расщелина грудины 592
500.2. Кровохарканье 575	510.3. Асфиктическая дисплазия грудной клетки..... 592
Глава 501. Ателектаз 576 <i>Ранна А. Розенфельд (Ranna A. Rozenfeld)</i>	510.4. Ахондроплазия 593
Глава 502. Опухоли легкого 579 <i>Сюзанна А. Мак-Колли (Susanna A. McColley), Пол Р. Хот (Paul R. Haut)</i>	510.5. Кифосколиоз: подростковый сколиоз, врожденный сколиоз 593
Глава 503. Плеврит..... 580 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>	510.6. Врожденные аномалии ребер 594
503.1. Сухой плеврит..... 580	Глава 511. Нервно-мышечные заболевания, влияющие на функцию легких..... 595 <i>Дэвид Гозал (David Gozal)</i>
503.2. Серозно-фибринозный плеврит 581	Глава 512. Внелегочные заболевания, влияющие на функцию дыхательной системы..... 597 <i>Сюзанна А. Мак-Колли (Susanna A. McColley)</i>
503.3. Эмпиема плевры..... 582	Глава 513. Хроническая дыхательная недостаточность 599 <i>Зехавя Ноа (Zehava Noah), Синтия Будек (Cynthia Budek)</i>
Глава 504. Пневмоторакс..... 584 <i>Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)</i>	
	ЧАСТЬ XXIII
	СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ
	СИСТЕМА..... 603
	Раздел 1. Эмбриология сердечно-
	сосудистой системы..... 603 <i>Дэниел Бернштейн (Daniel Bernstein)</i>

Глава 514. Развитие сердца.....	603	Глава 519. Обследование ребенка младшего или старшего возраста с врожденным пороком сердца ...	649
514.1. Ранний морфогенез сердца.....	603	Глава 520. Нецианотические врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо.....	652
514.2. Образование сердечной петли.....	605	520.1. Дефект межпредсердной перегородки.....	652
514.3. Образование перегородки сердца	605	520.2. Дефект по типу ostium secundum	653
514.4. Развитие дуги аорты	606	520.3. Дефект венозного синуса межпредсердной перегородки	656
514.5. Дифференцировка сердца.....	608	520.4. Частичное аномальное впадение легочных вен.....	656
514.6. Изменения функции сердца в процессе его развития	608	520.5. Дефекты предсердно-желудочковой перегородки (по типу ostium primum и АВ-канала либо дефекта эндокардиальной подушки).....	657
Глава 515. Переход системы кровообращения плода к системе новорожденного	609	520.6. Дефект межжелудочковой перегородки.....	660
515.1. Кровообращение плода.....	609	520.7. Надгребневый дефект межжелудочковой перегородки с недостаточностью аортального клапана	664
515.2. Переходное кровообращение.....	611	520.8. Открытый артериальный проток	666
515.3. Кровообращение новорожденного	611	520.9. Дефект аортолегочной перегородки	668
515.4. Стойкая легочная гипертензия новорожденных (сохранение путей кровообращения плода)	613	520.10. Коронарные артериовенозные фистулы.....	669
Раздел 2. Обследование сердечно-сосудистой системы.....	613	520.11. Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы.....	669
<i>Дэниел Бернштейн (Daniel Bernstein)</i>		Глава 521. Нецианотические врожденные пороки сердца: обструктивные пороки.....	670
Глава 516. Сбор анамнеза и физикальное обследование.....	613	521.1. Клапанный стеноз легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой	670
Глава 517. Лабораторно-инструментальное исследование.....	627	521.2. Стеноз артериального конуса правого желудочка и двухкамерный правый желудочек	673
517.1. Рентгенологическое исследование	627	521.3. Легочный стеноз в комбинации с внутрисердечным сбросом крови.....	674
517.2. Электрокардиография	628	521.4. Периферический стеноз легочной артерии	675
517.3. Гематологические данные.....	633	521.5. Аортальный стеноз.....	676
517.4. Эхокардиография	634	521.6. Коарктация аорты.....	679
517.5. Нагрузочные тесты.....	638		
517.6. Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и радионуклидное исследование.....	639		
517.7. Катетеризация сердца	640		
Раздел 3. Врожденные пороки сердца	645		
<i>Дэниел Бернштейн (Daniel Bernstein)</i>			
Глава 518. Распространенность и генетическая основа врожденных пороков сердца	645		

- 521.7. Коарктация аорты с дефектом межжелудочковой перегородки..... 683
- 521.8. Коарктация аорты в сочетании с иными аномалиями сердца и прерванной дугой аорты 684
- 521.9. Врожденный митральный стеноз..... 684
- 521.10. Легочная венозная гипертензия 685
- Глава 522. Нецианотические врожденные пороки сердца:
недостаточность клапанов..... 687
- 522.1. Недостаточность клапана легочной артерии и его врожденное отсутствие..... 687
- 522.2. Врожденная митральная недостаточность..... 687
- 522.3. Пропалс митрального клапана..... 688
- 522.4. Трикуспидальная недостаточность 689
- Глава 523. Цианотические врожденные пороки сердца: обследование новорожденного в критическом состоянии с цианозом и угнетением дыхания 689
- Глава 524. Цианотические врожденные пороки сердца, связанные со сниженным легочным кровотоком..... 690
- 524.1. Тетрада Фалло 690
- 524.2. Атрезия ствола легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки..... 699
- 524.3. Атрезия легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки..... 700
- 524.4. Атрезия трехстворчатого клапана..... 702
- 524.5. Отхождение аорты и легочного ствола от правого желудочка со стенозом легочного ствола..... 705
- 524.6. Транспозиция магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и стенозом легочной артерии 705
- 524.7. Аномалия Эбштейна трехстворчатого клапана 707
- Глава 525. Цианотические врожденные пороки сердца, сопровождающиеся повышением легочного кровотока 709
- 525.1. d-транспозиция магистральных артерий 709
- 525.2. d-транспозиция магистральных артерий без дефекта межжелудочковой перегородки..... 710
- 525.3. Транспозиция магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки..... 713
- 525.4. l-транспозиция магистральных артерий (корригированная транспозиция) 714
- 525.5. Отхождение аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза легочного ствола..... 715
- 525.6. Отхождение аорты и легочного ствола от правого желудочка с транспозицией магистральных сосудов (аномалия Тауссиг–Бинга)..... 716
- 525.7. Полное аномальное впадение легочных вен..... 716
- 525.8. Общий аортолегочный ствол..... 718
- 525.9. Единственный желудочек..... 720
- 525.10. Синдром гипоплазии левых отделов сердца 722
- 525.11. Аномальное расположение сердца и синдромы гетеротаксии (аспления, полиспления) 725
- Глава 526. Другие врожденные пороки сердца и сосудов..... 728
- 526.1. Аномалии дуги аорты 728
- 526.2. Аномальное начало коронарных артерий 729
- 526.3. Легочные артериовенозные анастомозы 731
- 526.4. Эктопия сердца..... 732
- 526.5. Дивертикул левого желудочка 733
- Глава 527. Легочная гипертензия..... 733
- 527.1. Первичная легочная гипертензия 733
- 527.2. Поражение легочных сосудов (синдром Эйзенменгера)..... 735

Глава 528. Общие принципы лечения пациентов с врожденными пороками сердца	738	Глава 536. Трансплантация сердца или комплекса сердце–легкие в педиатрии.....	804
Раздел 4. Аритмии сердца	744	536.1. Трансплантация сердца	804
<i>Энн Дубин (Anne Dubin)</i>		536.2. Трансплантация легких и комплекса сердце–легкие	809
Глава 529. Нарушения частоты сердечных сокращений и ритма сердца.....	744	Раздел 8. Заболевания периферических сосудов	811
529.1. Синусовые аритмии и экстрасистолы..	744	<i>Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)</i>	
529.2. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.....	751	Глава 537. Заболевания кровеносных сосудов (аневризмы и свищи) ...	811
529.3. Желудочковые тахиаритмии	756	537.1. Болезнь Кавасаки.....	811
529.4. Синдромы удлинённого интервала Q–T	757	537.2. Артериовенозные свищи	811
529.5. Брадиаритмии	758	Глава 538. Артериальная гипертензия.....	812
529.6. Синдром слабости синусового узла	759	ЧАСТЬ XXIV	
529.7. Внезапная смерть.....	760	БОЛЕЗНИ КРОВИ	824
Раздел 5. Приобретенные заболевания сердца	762	Раздел 1. Система гемопоеза	824
<i>Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)</i>		Глава 539. Развитие системы гемопоеза.....	824
Глава 530. Инфекционный эндокардит	762	<i>Робин К. Оулс (Robin K. Ohls),</i> <i>Роберт Д. Кристенсен (Robert D. Christensen)</i>	
Глава 531. Ревматические пороки сердца ...	770	Глава 540. Анемии	834
Раздел 6. Заболевания миокарда и перикарда	774	<i>Бертил Глейдер (Bertil Glader)</i>	
<i>Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)</i>		Раздел 2. Анемии, вызванные недостаточностью продукции красной крови	837
Глава 532. Заболевания миокарда	774	<i>Бертил Глейдер (Bertil Glader)</i>	
532.1. Дилатационная кардиомиопатия	774	Глава 541. Врожденная гипопластическая анемия (анемия Даймонда–Блекфена).....	837
532.2. Гипертрофическая кардиомиопатия....	780	Глава 542. Костномозговой и панкреатический синдром Пирсона	839
532.3. Рестриктивная кардиомиопатия	782	Глава 543. Приобретенные красноклеточные анемии	840
532.4. Миокардит.....	783	Глава 544. Анемия при хронических заболеваниях и болезнях почек.....	841
532.5. Невирусные причины миокардита	785	Глава 545. Врожденные дизэритропоэтические анемии	842
532.6. Фиброэластоз эндокарда.....	785		
Глава 533. Заболевания перикарда	787		
533.1. Констриктивный перикардит	790		
Глава 534. Ог_холи сердца	791		
Раздел 7. Лечение заболеваний сердца	793		
<i>Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)</i>			
Глава 535. Сердечная недостаточность.....	793		
535.1. Кардиогенный шок	802		

Глава 546. Физиологическая анемия младенцев	843	555.8. Синдромы наследственного персистирования фетального гемоглобина	879
Глава 547. Мегалобластные анемии	845	555.9. Талассемия	880
547.1. Дефицит фолиевой кислоты	846	Глава 556. Ферментопатии	887
547.2. Дефицит витамина В ₁₂ (кобаламина)	847	<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>	
547.3. Другие редкие виды мегалобластной анемии	850	556.1. Дефицит пируваткиназы	887
Глава 548. Железодефицитная анемия	851	556.2. Дефицит других гликолитических ферментов	888
Глава 549. Другие микроцитарные анемии	855	556.3. Дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы и сопутствующих ферментов	889
Раздел 3. Гемолитические анемии	857	Глава 557. Гемолитические анемии, обусловленные внеклеточными факторами	892
Глава 550. Определение и классификация гемолитических анемий	857	<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>	
<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>		Глава 558. Гемолитические анемии, вызванные другими внеклеточными факторами	896
Глава 551. Наследственный сфероцитоз	862	<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>	
<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>		Раздел 4. Полицитемия (эритроцитоз)	897
Глава 552. Наследственный эллиптоцитоз	865	<i>Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)</i>	
<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>		Глава 559. Первичная полицитемия (Polycythemia Rubra Vera)	897
Глава 553. Наследственный стоматоцитоз	866	Глава 560. Вторичная полицитемия	898
<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>		Раздел 5. Панцитопении	900
Глава 554. Другие дефекты мембраны	867	Глава 561. Конституциональная панцитопения	900
<i>Джордж Б. Сегел (George B. Segel)</i>		<i>Алан Д. Д'Андреа (Alan D. D'Andrea)</i>	
Глава 555. Гемоглинопатии	868	Глава 562. Приобретенная панцитопения	903
<i>Кит Квиоло (Keith Quirolo), Эллиотт Вишински (Elliott Vichinsky)</i>		<i>Джеффри Д. Хорд (Jeffrey D. Hord)</i>	
555.1. Серповидноклеточная анемия	869	Раздел 6. Переливание компонентов крови и связанные с этим риски	906
555.2. Носительство серповидноклеточной анемии (гемоглобин AS)	877	<i>Рональд Дж. Страусс (Ronald G. Strauss)</i>	
555.3. Другие гемоглинопатии	877	Глава 563. Переливание эритроцитов и лечение эритропоэтином	907
555.4. Нестабильный гемоглобин	877	Глава 564. Переливание тромбоцитов	909
555.5. Аномальные гемоглобины, имеющее повышенное сродство к кислороду	878	Глава 565. Переливание нейтрофилов (гранулоцитов)	911
555.6. Аномальные гемоглобины, приводящие к цианозу	878		
555.7. Наследственная метгемоглинемия	878		

Глава 566. Переливание свежезамороженной плазмы 913	Глава 574. Болезни печени..... 945
Глава 567. Риски, связанные с переливанием крови..... 914	Глава 575. Приобретенные ингибиторы свертывания крови 946
Раздел 7. Геморрагические и тромботические заболевания 915	Глава 576. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления)..... 947
<i>Роберт Р. Монтгомери (Robert R. Montgomery), Дж. Пол Скотт (J. Paul Scott)</i>	Глава 577. Тромбоцитарные и сосудистые нарушения..... 948
Глава 568. Гемостаз..... 916	577.1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура..... 949
568.1. Механизм гемостаза..... 916	577.2. Тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами..... 952
568.2. Методы обследования больных..... 920	577.3. Неиммунное разрушение тромбоцитов..... 952
Глава 569. Наследственный дефицит факторов свертывания (нарушения, связанные с кровоточивостью)..... 925	577.4. Гемолитико-уремический синдром 952
569.1. Дефицит фактора VIII или IX (гемофилия А или В)..... 926	577.5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура..... 952
569.2. Дефицит фактора XI (гемофилия С)... 931	577.6. Синдром Казабаха–Мерритт..... 953
569.3. Дефицит факторов контактной фазы (нарушения без кровоточивости) 932	577.7. Секвестрация..... 953
569.4. Дефицит фактора VII 932	577.8. Врожденные тромбоцитопенические синдромы 953
569.5. Дефицит фактора X..... 932	577.9. Тромбоцитопения новорожденных 954
569.6. Дефицит протромбина (фактора II) 933	577.10. Тромбоцитопения в результате приобретенных нарушений, вызывающих снижение продукции тромбоцитов..... 955
569.7. Дефицит фактора V..... 933	577.11. Нарушения функции тромбоцитов 955
569.8. Сочетанный дефицит факторов V и VIII 933	577.12. Приобретенные нарушения функции тромбоцитов..... 955
569.9. Дефицит фибриногена..... 933	577.13. Врожденные аномалии функции тромбоцитов..... 956
569.10. Дефицит фактора XIII 934	577.14. Нарушения кровеносных сосудов..... 957
569.11. Дефицит антиплазмина или ингибитора активатора плазминогена..... 934	Раздел 8. Селезенка 958
Глава 570. Болезнь Виллебранда..... 934	<i>Джеймс Френч (James French), Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)</i>
Глава 571. Наследственная предрасположенность к тромбозу 938	Глава 578. Анатомия и функция селезенки..... 958
Глава 572. Приобретенные тромботические нарушения..... 940	Глава 579. Спленомегалия 959
572.1. Антикоагулянтная и тромболитическая терапия 942	Глава 580. Гипоспленизм, травма селезенки, спленэктомия..... 960
Глава 573. Дефицит витамина К в постнеонатальном периоде..... 945	

Раздел 9. Лимфатическая система 962	589.1. Лимфогранулематоз 997
<i>Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)</i>	589.2. Неходжкинские лимфомы..... 1001
Глава 581. Анатомия и функция лимфатической системы 962	Глава 590. Опухоли мозга у детей.....1004
Глава 582. Аномалии лимфатических сосудов 963	<i>Джон Ф. Каттеш-мл. (John F. Kuttesch Jr.),</i> <i>Джоан Л. Эйтер (Joann L. Ater)</i>
Глава 583. Лимфаденопатия 963	Глава 591. Нейробластома 1015
ЧАСТЬ XXV	<i>Джоан Л. Эйтер (Joann L. Ater)</i>
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ	Глава 592. Новообразования почек..... 1019
И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ	<i>Норман Яффе (Norman Jaffe),</i> <i>Викки Хафф (Vicki Huff)</i>
ОПУХОЛИ 966	Глава 593. Саркома мягких тканей..... 1024
Глава 584. Распространенность рака среди детей и подростков..... 966	<i>Карола А. С. Арндт (Carola A. S. Arndt)</i>
<i>Джеймс Дж. Гарни (James G. Gurney),</i> <i>Мелисса Л. Бонди (Melissa L. Bondy)</i>	Глава 594. Новообразования костей..... 1027
Глава 585. Молекулярная и клеточная биология рака 971	<i>Карола А. С. Арндт (Carola A. S. Arndt)</i>
<i>Лаура Л. Уорт (Laura L. Worth)</i>	594.1. Злокачественные опухоли костей..... 1027
Глава 586. Принципы диагностики..... 976	594.2. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования в кости..... 1033
<i>Арчи Блэйр (Archie Bleyer)</i>	Глава 595. Ретинобластома..... 1037
Глава 587. Принципы лечения..... 980	<i>Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)</i>
<i>Арчи Блэйр (Archie Bleyer)</i>	Глава 596. Новообразования гонад и герминогенные опухоли..... 1038
Глава 588. Лейкозы 989	<i>Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)</i>
<i>Дэвид Дж. Туберген (David G. Tubergen),</i> <i>Арчи Блэйр (Archie Bleyer)</i>	Глава 597. Новообразования печени 1041
588.1. Острый лимфобластный лейкоз..... 990	<i>Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)</i>
588.2. Острый миелоидный лейкоз..... 994	Глава 598. Доброкачественные сосудистые опухоли 1042
588.3. Синдром Дауна, острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания..... 995	<i>Синтия Э Герцог (Cynthia E. Herzog)</i>
588.4. Хронический миелолейкоз..... 995	598.1. Гемангиома..... 1042
588.5. Ювенильный хронический миелолейкоз..... 996	598.2. Лимфангиома и лимфогенная киста шеи 1043
588.6. Лейкоз у детей грудного возраста..... 996	Глава 599. Редкие опухоли 1044
Глава 589. Лимфогранулематоз и лимфома 997	<i>Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)</i>
<i>Джеральд С. Гилхрист (Gerald S. Gilchrist)</i>	Глава 600. Синдромы гистиоцитоза у детей..... 1046
	<i>Стефан Лейдиш (Stephan Ladisch)</i>
	Предметный указатель 1050

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие друзья!

Перед вами одно из самых необычных медицинских изданий — «Педиатрия по Нельсону».

В чем его необычность? Это 17-е издание Руководства, которое выходит в свет более 60 лет. Каждое новое издание дополняется последними научными достижениями и установленными фактами. Это, скорее, компактная энциклопедия, чем просто Руководство. Каждый раздел содержит главы по анатомии и физиологии, как нормальной, так и патологической, лабораторным, функциональным и инструментальным методам обследования, лекарственным и немедикаментозным методам лечения.

Хотя Руководство называется «Педиатрия по Нельсону», оно включает в себя сведения практически для всех специалистов, работающих с детьми от рождения до 18 лет — детских оториноларингологов, офтальмологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, кардиологов, ревматологов, эндокринологов, психоневрологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, урологов, гинекологов, гематологов, онкологов, ортопедов, стоматологов, пульмонологов, дерматологов и многих других.

Вы найдете здесь и труднодоступную информацию — по трансплантации органов и тканей, тропическим и паразитарным заболеваниям, редким наследственным болезням и порокам развития.

Подробно представлены также вопросы этики и деонтологии, гигиены детей и подростков (в том числе, оценки физического развития детей), социальной педиатрии (сведения о заболеваемости и смертности, проблемы лишения родительской опеки, жестокого обращения с детьми и еще множество проблем, возникающих у детей в современном обществе), организации медицинской помощи детям на разных этапах.

Конечно, Руководство отличается от отечественной литературы по педиатрии своей необычной структурой, терминологией, подходами к терапии и другим. Выявляются и несоответствия классификации болезней МКБ-10. При подготовке издания на русском языке предприняты попытки приблизить Руководство к существующим в нашей стране требованиям и стандартам. Для удобства использования издатели разделили руководство на 5 томов, поэтому изменилось и оглавление.

Редакция не сомневается, что при чтении и изучении Руководства у читателей возникнут замечания, и заранее выражает признательность за все указания, которые будут сделаны в ваших письмах или на нашем сайте.

Не пожалейте времени для прочтения или хотя бы знакомства с «Педиатрией по Нельсону». Врача «делают» не только базовое образование и практический опыт, но и расширение профессионального кру-

гозора. Другая, не совпадающая с вашей, точка зрения или теория не обязательно должна быть принята вами во внимание, но о ней надо хотя бы знать.

Дети больше всех заслуживают того, чтобы мы с вами сделали все, что в наших силах, для защиты их жизней и здоровья.

Желаю вам увлекательного чтения и профессиональных успехов!

*Председатель Исполкома Союза педиатров России,
главный специалист-эксперт педиатр
Министерства здравоохранения
и социального развития РФ,
вице-президент РАМН,
директор Научного центра здоровья детей РАМН,
вице-президент Европейской педиатрической ассоциации EPA|UNEPSA,
академик РАМН, профессор
А.А. Баранов*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерата
MCV — средний объем клетки
vWF — фактор фон Виллебранда
- AB — атриовентрикулярный
AD — артериальное давление
ADH — аутосомно-доминантный тип наследования
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АП — адекватное потребление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРН — аутосомно-рецессивный тип наследования
- АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
АТПН — аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных
- АФ — анемия Фанкони
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БМУП — безопасный максимальный уровень потребления
- БОЕ — бурстобразующая единица
БОЕ-Э — бурстобразующая эритроидная единица
- БЭН — белково-энергетической недостаточности
- ВВИГ — внутривенное введение иммуноглобулина
ВДА — врожденная дизэритропоэтическая анемия
- ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
- ВИП — вазоактивный интестинальный пептид
- ВПГ — вирус простого герпеса
ВФ — внутренний фактор
ВЧД — внутричерепное давления
Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат
Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
ГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
- ДЛП — давление в левом предсердии
ДЦ-ПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
- ЖДА — железodefицитная анемия
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИАП — ингибитор активатора плазминогена
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

ИФН	— интерферон	ПНГ	— пароксизмальная ночная гемоглобинурия
КОЕ	— колониеобразующая единица	ПОМК	— проопиомеланокортина
КРГ	— кортикотропин-рилизинг гормона	ПТЛЗ	— посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
КТ	— компьютерная томография	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	РСВ	— респираторный синцитиальный вирус
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	РСР	— расчетная средняя потребность
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности	СВДС	— синдром внезапной детской смерти
ЛППП	— липопротеиды промежуточной плотности	СЗП	— свежемороженая плазма
М-КСФ	— макрофагальный колониестимулирующий фактор	СКА	— серповидноклеточная анемия
МНО	— международное нормализованное отношение	СКВ	— системная красная волчанка
МСГ	— меланоцитстимулирующий гормон	СМЖ	— спинно-мозговая жидкость
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид	СТГ	— соматотропный гормон
НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотид фосфат	ТАП	— тканевой активатор плазминогена
НГ	— наследственный гемохроматоз	ТПО	— тромбопоэтин
НМГ	— низкомолекулярный гепарин	ТРНСП	— транзиторное расслабление нижнего сфинктера пищевода
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	ТТГ	— тиреотропного гормона
НПФГ	— наследственное персистирование фетального гемоглобина	ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
НСП	— норма суточного потребления	ТЭД	— транзиторная эритробластопения детей
НФ	— нейрофиброматоз	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ОЕЛ	— общая емкость легких	ФВД	— функция внешнего дыхания
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз	ФГК	— фосфоглицераткиназа
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление	ФОЕ	— функциональная остаточная емкость
ОРЗ	— острое респираторное заболевание	ФСК	— фактор стволовой клетки
ОФВ1	— объем форсированного вдоха за первую секунду	ХМЛ	— хронический миелолейкоз
ПВ	— протромбиновое время	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ПДКВ	— положительное давление в конце выдоха	ЦВД	— центральное венозное давление
ПДФ	— продукты деградации фибрина	ЦМВ	— цитомегаловирус
		ЩФ	— щелочная фосфатаза
		ЭКС	— электрокардиостимуляция
		ЭПО	— эритропоэтин

Глава 382

Потребность в питании

Уильям К. Хейрд (*William C. Heird*)

Интенсивный рост ребенка в течение первого года жизни (например, увеличение массы тела втрое и роста вдвое), продолжающийся, хотя и с меньшей скоростью, в подростковом периоде, формирует особые потребности детей в питании (см. т. 1, гл. 7–16). Эти потребности связаны не только с ростом, но и с характерным для детского организма высоким основным обменом и ускоренным расходом питательных веществ. Быстрый рост сопровождается также развитием физиологических функций и изменением состава тканей и органов, и поэтому недостаточное питание должно неблагоприятно сказываться не только на росте, но и на развитии новорожденного. Удовлетворению пищевых потребностей маленьких детей препятствуют отсутствие у них зубов и незрелость процессов пищеварения и обмена веществ.

Рекомендованные (или стандартные) нормы потребления большинства пищевых веществ, по-видимому, покрывают потребности ребенка и подростка. В табл. 382.1 приведены самые последние рекомендации Департамента по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук для детей в возрасте 0–6 мес., 6–12 мес., 1–3 года и 4–8 лет.

В данной главе кратко обсуждаются некоторые из этих рекомендаций. Другие аспекты питания каждой из возрастных групп, в том числе и то, каким образом обеспечиваются рекомендованные нормы потребления, рассматриваются в гл. 383.

Потребности и рекомендуемые нормы потребления. Расчетная средняя потребность в том или ином веществе — это количество данного вещества, обеспечивающее достижение заранее определенной физиологической цели. Для детей такой целью является обычно поддержание роста и развития на достаточном уровне и/или предотвращение дефицита конкретного вещества. РСП вычисляют, как правило, на основании экспериментальных наблюдений, нередко проводимых в течение короткого времени и на относительно небольшой выборке населения. Таким образом, РСП, по определению, отражает потребности не более 50 % данной группы населения. Для одних эти величины могут оказаться чрезмерными, тогда как для других — недостаточными.

С другой стороны, норма суточного потребления того или иного вещества должна удовлетворять потребности большинства здоровых людей. Если величины РСП обладают нормальным распределением в данной группе населения, то НСП вещества будет равна средней потребности (M) в нем, т. е. РСП плюс 2 стандартных отклонения (2δ) от средней ($M + 2\delta$). Поскольку, однако, потребности во многих питательных веществах не подчиняются нормальному распределению, при-

Таблица 382.1

Суточные нормы потребления питательных веществ для здоровых новорожденных

Вещество	Нормы суточного потребления			
	0–6 мес. (6 кг)	7–12 мес. (9 кг)	1–3 года (13 кг)	4–8 лет (22 кг)
Энергия (ккал/сут; кДж/сут) ^a	550 (2310)	720 (3013)	1074 (4494)	—
Жиры (г/сут)	31 ^b	30 ^b	—	—
Линолевая кислота (г/сут)	4,4 ^b	4,6 ^b	7 ^b	10 ^b
α -Линоленовая кислота (г/сут)	0,5 ^b	0,5 ^b	0,7 ^b	0,9 ^b
Углеводы (г/сут)	60 (РСП)	95 (РСП)	130 ^a	130 ^a
Белок (г/сут) ^a	9,3 (РСП)	11 ^a	—	21 ^a
<i>Электролиты и минеральные вещества</i>				
Кальций (мг/сут)	210 ^b	270 ^b	500 ^b	800 ^b
Фосфор (мг/сут)	100 ^b	275 ^b	460 ^a	500 ^a
Магний (мг/сут)	30 ^b	75 ^b	80 ^a	130 ^a
Натрий (мг/сут) ^a	120	200	225	300
Хлорид (мг/сут) ^a	180	300	350	500
Калий (мг/сут) ^a	500	700	1000 (1 год)	1400
Железо (мг/сут)	0,27 ^b	11 ^a	7 ^a	10 ^a
Цинк (мг/сут)	2 ^b	3 ^a	3 ^a	5 ^a
Медь (мкг/сут)	200 ^b	220 ^b	340 ^a	440 ^a
Йод (мкг/сут)	110 ^b	130 ^b	90 ^a	90 ^a
Селен (мкг/сут)	15 ^b	20 ^b	20 ^a	30 ^a
Марганец (мг/сут)	0,003 ^b	0,6 ^b	102 ^b	1,5 ^b
Фтор (мг/сут)	0,01 ^b	0,5 ^b	0,7 ^b	1,0 ^b
Хром (мкг/сут)	0,2 ^b	5,5 ^b	11 ^b	15 ^b
Молибден (мкг/сут)	2 ^b	3 ^b	17	22
<i>Витамины</i>				
Витамин А (мкг/сут)	400 ^b	500 ^b	300 ^a	400 ^a
Витамин D (мкг/сут)	5 ^b	5 ^b	5 ^b	5 ^b
Витамин E (мг α -токоферола/сут)	4 ^b	6 ^b	6 ^a	7 ^a
Витамин K (мкг/сут)	2,0 ^b	2,5 ^b	30 ^b	55 ^b
Витамин C (мг/сут)	40 ^b	50 ^b	15 ^a	25 ^a
Тиамин (мг/сут)	0,2 ^b	0,3 ^b	0,5 ^a	0,6 ^a
Рибофлавин (мг/сут)	0,3 ^b	0,4 ^b	0,5 ^a	0,6 ^a
Ниацин (мг никотиновой кислоты/сут)	2 ^b	4 ^b	6 ^a	8 ^a
Витамин B ₆ (мкг/сут)	0,1 ^b	0,3	0,5 ^a	0,6 ^a
Фолат (мкг)	65 ^b	80	150 ^a	200 ^a
Витамин B ₁₂ (мкг/сут)	0,4 ^b	0,5	0,9 ^a	1,2 ^a
Биотин (мкг/сут)	5 ^b	6	8 ^b	12 ^b
Пантотеновая кислота (мг/сут)	1,7 ^b	1,8	2 ^b	3 ^b
Холин (мг/сут)	125 ^b	150	200 ^b	250 ^b

Примечание: РСП — расчетная средняя потребность.

^a Норма суточного потребления (НСП).

^b Адекватное потребление (например, для детей до 1 года эта величина равна среднему потреблению новорожденных, вскармливаемых грудью).

Расчетная минимальная потребность (в натрии, хлориде и калии) по данным «Диетических рекомендаций» (Recommended Dietary Allowances), 10-е издание.

ходится учитывать особенности конкретных групп населения. Например, если потребность установлена для большинства исследованного населения, то НСП может быть меньше $M + 2\delta$ РСП. НСП предназначены для группы лиц, но не характеризуют адекватность потребления того или иного вещества отдельными людьми.

Поскольку средняя потребность во многих питательных веществах точно не известна, подчас трудно установить надежные НСП. Это особенно справедливо для детей. Учитывая ненадежность величин РСП в большинстве пищевых веществ и неопределенность НСП, основанных на ограниченных данных, последние рекомендации Департамента по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук представляют собой стандарты диеты. Они включают НСП тех веществ, для которых известны РСП; отсюда легко вывести величины и других стандартов потребления — адекватного потребления (АП) и безопасного максимального уровня потребления (БМУП).

АП того или иного вещества — это норма суточного его потребления, установленная на основании наблюдений за определенной группой практически здоровых лиц. Эту величину используют в тех случаях, когда точную НСП установить невозможно. Поэтому АП не синоним НСП. АП для нормально развивающегося ребенка до 6-месячного возраста считается то количество данного вещества, которое содержится в среднем объеме потребляемого грудного молока. Такое определение соответствует национальным и международным рекомендациям для 4–6-месячных детей, питающихся только грудным молоком. Для нормально развивающихся детей в возрасте 6–12 мес. АП большинства питательных веществ складывается из среднего их количества в грудном молоке и дополнительных продуктах питания. Для детей старшего возраста РСП установлены лишь в отношении немногих питательных веществ. Соответствующие величины либо определены прямо, либо выведены путем экстраполяции НСП для старших возрастных групп. Однако в отношении большинства питательных веществ это невозможно, и для них приводятся значения АП, основанные на среднем потреблении «нормальными» детьми.

Максимальный уровень потребления — это наибольшее суточное потребление вещества, не сопряженное с явной опасностью для здоровья. Данная величина не является рекомендуемым уровнем

потребления; она приводится лишь для того, чтобы избежать вредных последствий чрезмерного потребления. В табл. 382.2 приведены значения БМУП некоторых питательных веществ.

Дети в возрасте 0–6 мес.

Энергия. Потребности здорового грудного ребенка в энергии (в расчете на единицу массы тела) в 3 раза превышают потребности взрослого. Это связано прежде всего с более высоким основным обменом и расходом энергии на рост и развитие. Меньшая эффективность процессов всасывания в кишечнике (по сравнению с взрослыми) практически не имеет значения.

Рекомендуемые в настоящее время нормы потребления энергетических веществ учитывают общие затраты энергии, вычисленные по воде с двойной меткой (doubly labeled water technique), и дополнительные расходы на рост, оцениваемые по изменению состава тела. Эти величины примерно на 15 % ниже ранее приводимых НСП или расчетных потребностей.

Данные о преимуществах какого-либо углевода или жира в качестве источника энергии отсутствуют. Для предотвращения кетоза и/или гипогликемии у новорожденных суточное потребление ими углеводов должно составлять примерно 5 г/кг; суточная же потребность в незаменимых жирных кислотах покрывается 0,5–1,0 г/кг линолевой кислоты (с добавлением небольших количеств α -линоленовой). Полагают, что новорожденные нуждаются также в длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислотах (ДЦ-ПНЖК), которые содержат более 18 атомов углерода и не менее 2 двойных связей. Наибольшее значение из них имеют арахидоновая ($20:4\omega_6$) и докозагексаеновая ($22:6\omega_3$) кислоты (первые цифры означают длину углеродной цепи, цифра после двоеточия — число двойных связей, а ω_6 или ω_3 — место первой двойной связи с некарбоксильного (ω) конца молекулы). Среди ω_6 - и ω_3 -жирных кислот именно эти две присутствуют в наибольшем количестве в ЦНС; на долю докозагексаеновой кислоты приходится до 40 % всех жирных кислот, содержащихся в мембранах фоторецепторов сетчатки глаз. Оба этих соединения синтезируются из незаменимых жирных кислот — линолевой ($18:2\omega_6$) и α -линоленовой ($18:3\omega_3$) — в ходе одних и тех же реакций десатурации и элонгации.

Таблица 382.2
**Безопасный максимальный уровень потребления питательных веществ для новорожденных
и маленьких детей**

Вещество	Суточное потребление			
	0–6 мес. (6 кг)	7–12 мес. (9 кг)	1–3 года (13 кг)	4–8 лет (22 кг)
Энергия (ккал (кДж)/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Жиры (г)	ДН	ДН	ДН	ДН
Углеводы	ДН	ДН	ДН	ДН
Белок (г/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
<i>Электролиты и минеральные вещества</i>				
Кальций (мг/сут)	ДН	ДН	2500	2500
Фосфор (г/сут)	ДН	ДН	3	3
Магний (мг/сут)	ДН	ДН	65	110
Натрий (мг/сут)	Н	–	–	–
Хлорид (мг/сут)	Н	–	–	–
Калий (мг/сут)	Н	–	–	–
Железо (мг/сут)	40	40	40	40
Цинк (мг/сут)	4	5	7	12
Медь (мкг/сут)	ДН	ДН	1000	3000
Йод (мкг/сут)	ДН	ДН	200	300
Селен (мкг/сут)	45	60	90	150
Марганец (мг/сут)	ДН	ДН	2	3
Фтор (мг/сут)	0,7	0,9	1,3	2,2
Хром (мкг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Молибден (мкг/сут)	ДН	ДН	300	600
<i>Витамины</i>				
Витамин А (мкг/сут)	600	600	600	900
Витамин D (мкг/сут)	1000 МЕ (25 мкг/сут)		2000 МЕ (50 мкг/сут)	2000 МЕ/сут
Витамин Е (мг α-токоферола/сут)	ДН	ДН	200	300
Витамин К (мкг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Витамин С (мг/сут)	ДН	ДН	ДН	650
Тиамин (мг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Рибофлавин (мг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Ниацин (мг/сут)	ДН	ДН	10	15
Витамин В ₆ (мкг/сут)	ДН	ДН	30	40
Фолат (мкг)	ДН	ДН	300	400
Витамин В ₁₂ (мкг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Биотин (мкг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Пантотеновая кислота (мг/сут)	ДН	ДН	ДН	ДН
Холин (мг/сут)	ДН	ДН	1 г/сут	1 г/сут

Примечание: Н – неизвестно; ДН – данных недостаточно для установления БМУП.

Хотя в организме новорожденных линолевая и α -линоленовая кислоты способны превращаться соответственно в арахидоновую и докозагексаеновую, содержание последних в плазме и липидах эритроцитов у детей, вскармливаемых искусственно, ниже, чем у питающихся грудным молоком, а как показано при вскрытии, низкое содержание докозагексаеновой (но не арахидоновой) кислоты в липидах эритроцитов сопровождается низкой ее концентрацией и в ткани головного мозга. Считают, что эта разница связана с отсутствием ДЦ-ПНЖК в питательных смесях. Отсюда следует, что даже интактные пути синтеза ДЦ-ПНЖК не обеспечивают образования достаточного количества последних. Лучшее развитие зрительных и когнитивных функций у детей, питающихся грудным молоком, также относят на счет отсутствия ДЦ-ПНЖК в питательных смесях.

Однако грудное молоко содержит и ряд других факторов, влияющих на развитие ребенка. Поэтому значение ДЦ-ПНЖК для развития зрительных и когнитивных функций нельзя оценивать путем сравнения детей, находящихся на грудном или искусственном вскармливании. Важную роль могут играть существенные различия в психологии и социально-экономическом статусе матерей, предпочитающих тот или иной вид вскармливания ребенка. В последнее десятилетие проведено много работ, в которых сравнивали развитие зрительных и неврологических функций у детей, вскармливаемых питательными смесями, обогащенными и не обогащенными ДЦ-ПНЖК. В одних исследованиях выявилось отчетливое преимущество обогащенных смесей, в других этого не наблюдали. Причины расхождения результатов остаются неясными. Метаанализ данных о влиянии добавок ДЦ-ПНЖК на зрительную функцию доношенных детей показывает, что положительный эффект эти добавки вызывают лишь в некоторых возрастных группах. В тех случаях, когда этот эффект имел место, его величина соответствовала примерно одной строчке в таблице Снеллена. В отношении развития нервной системы такой анализ не проводился.

В США, в отличие от других стран, не существует рекомендаций по включению ДЦ-ПНЖК в состав искусственных питательных смесей, однако смеси, содержащие арахидоновую и докозагексаеновую кислоты, в продаже имеются. Они, по-видимому, вполне безопасны и теоретически могут способствовать развитию ребенка.

В целом специфические потребности в углеводах и жирах, включая ДЦ-ПНЖК, для детей в возрасте 0–6 мес. не превышают 30 ккал (125,5 кДж)/кг в сутки, что покрывает около $\frac{1}{3}$ общих энергетических затрат этих детей. Должна ли покрываться оставшаяся потребность преимущественно углеводами, жирами или равным количеством каждого из этих источников энергии — неизвестно. Грудное молоко и наиболее распространенные искусственные смеси содержат углеводы и жиры примерно в равном по калорийности количестве. Увеличение доли углеводов сопровождается увеличением осмоляльности смеси, а увеличение доли жиров может превысить возможность организма новорожденного к их перевариванию и всасыванию. Поэтому примерно равное (в энергетическом отношении) количество углеводов и жиров в смесях представляется вполне оправданным.

Белки. Белковые потребности здорового новорожденного в расчете на единицу массы тела также превышают потребности взрослого человека. Кроме того, принято считать, что новорожденные нуждаются в большей доле незаменимых аминокислот, чем взрослые. В этом возрасте к незаменимым аминокислотам относятся не только лейцин, изолейцин, валин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан, лизин и гистидин (как у взрослых), но и цистеин, тирозин и, вероятно, аргинин. Потребность в цистеине объясняется медленным созреванием активности печеночной цистатионазы. Этот ключевой фермент превращения метионина в цистеин достигает взрослого уровня не ранее 4-месячного возраста. Потребность новорожденного в тирозине объяснить трудно. Активность печеночной фенилаланингидроксилазы (фермента, лимитирующего скорость превращения фенилаланина в тирозин) уже на ранних стадиях развития плода близка к таковой у взрослых. Превращение фенилаланина в тирозин происходит и в организме недоношенных детей.

В целом белок грудного молока и белки современных искусственных смесей содержат достаточное количество всех незаменимых аминокислот, включая цистеин, тирозин и аргинин. Суммарные потребности в каждой аминокислоте значительно уступают общей потребности в белке. Однако необходимое количество того или иного белка зависит от его качества, которое обычно оценивают по близости его аминокислотного состава к составу белка грудного молока. Качество данного белка можно

улучшить добавлением отсутствующих в нем незаменимых аминокислот. Природный соевый белок, например, содержит мало метионина, но добавление этой аминокислоты позволяет приблизить его качество к белку коровьего молока.

По своему аминокислотному составу белок женского молока считается идеальным, но общее содержание белка в грудном молоке составляет в среднем всего около 1 г%. Поэтому НСП белка соответствует потребление молока примерно 200 мл/кг в сутки (т. е. 2,0–2,2 г/кг в сутки). Некоторый белковый дефицит (если он существует) у детей, вскармливаемых грудью, по-видимому, компенсируется высоким качеством и легким усвоением белка грудного молока. Белок коровьего молока и современные препараты соевого белка (входящие в состав большинства искусственных питательных смесей для новорожденных) также обладают очень высоким качеством. При правильном приготовлении эти белки усваиваются почти столь же хорошо, как и белок грудного молока. Поэтому количество таких белков, обеспечивающее нормальный рост ребенка, должно быть лишь чуть больше количества белка грудного молока. Это отражено в современных рекомендациях Международной консультативной группы по энергетической ценности диет (International Dietary Energy Consultative Group — IDECG). Безопасный уровень потребления белка, рекомендуемый этой группой, примерно на 30 % выше установленных потребностей, но значительно ниже современных НСП, особенно для детей старше 3 мес. Новые величины АП, приводимые Департаментом по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук (США), основаны на наблюдениях за детьми, питающимися исключительно грудным молоком.

Электролиты, минеральные вещества и витамины. Давно установлены нормы безопасного и адекватного потребления натрия, хлорида и калия (см. табл. 382.1) для новорожденные. Позднее были разработаны рекомендации для адекватного потребления большинства минеральных веществ и витаминов. Как правило, они соответствуют количеству каждого из этих веществ, содержащемуся в среднем объеме грудного молока, потребляемом нормально развивающимся ребенком в возрасте 0–6 мес. (при исключительно грудном вскармливании).

Считается, что запасы железа в организме здорового ребенка покрывают его потребности в те-

чение 4–6 мес. Однако у новорожденных нередко отмечается дефицит этого элемента (см. гл. 548), что связано с исходной вариабельностью его запасов и разной интенсивностью всасывания железа в кишечнике. Интересно, что, несмотря на меньшее содержание железа в грудном молоке, чем в большинстве искусственных питательных смесей, у детей, вскармливаемых грудью, дефицит железа встречается реже. Тем не менее обычно рекомендуется добавлять этот элемент к питанию грудного ребенка, равно как и использовать обогащенные железом питательные смеси. Широкое применение последних в последние годы привело к резкому снижению распространенности дефицита железа среди новорожденных.

При достаточном потреблении белка гиповитаминозы наблюдаются редко; в противном же случае может развиваться дефицит никотиновой кислоты и холина, которые синтезируются соответственно из триптофана и метионина. Коровье молоко и смеси, приготовленные на его основе, необходимо обогащать витамином D, иначе распространенность гиповитаминоза среди искусственно вскармливаемых детей (особенно мало бывающих на солнце) может приобрести характер эндемии. Среди детей, вскармливаемых грудью, дефицит витамина D встречается реже, но и в этих случаях нередко рекомендуются добавки витамина. Сообщения о развитии рахита у темнокожих или длительно лишенных солнечного света детей привели некоторых авторов к мнению о необходимости этой добавки к питанию всех новорожденных.

Для профилактики дефицита витамина K у новорожденных рекомендуется добавлять и этот витамин (см. т. 1, гл. 43 и гл. 573). При соблюдении этой рекомендации авитаминоз K возможен лишь у детей с нарушением всасывания жиров в кишечнике.

Вода. Количество воды, необходимое здоровому новорожденному ребенку, составляет примерно 75–100 мл/кг в сутки. Однако из-за обязательных потерь воды через почки, легкие и кожу, а также в силу повышенного основного обмена у маленьких детей часто развивается обезвоживание, особенно в случае рвоты и поноса или при питании коровьем молоком с его высоким содержанием осмотически активных веществ. Поэтому при потреблении коровьего молока дети до годовалого возраста должны получать в сутки около 150 мл/кг воды. Поскольку грудное молоко и обычные искусственные смеси

содержат не менее 90 % воды, дети в первые недели и месяцы жизни не нуждаются в дополнительном приеме воды.

Дети в возрасте 6–12 мес.

Потребности детей этого возраста экспериментально установлены не в более, чем потребности новорожденных. Величины АП большинства веществ для данной возрастной группы, рекомендуемые Департаментом по пищевым продуктам и питанию Национальной академией наук (см. табл. 382.1), отражают их содержание в среднем объеме потребляемого грудного молока и среднем количестве дополнительных пищевых продуктов (по данным национальных исследований). Для других веществ величины АП рассчитаны в основном путем экстраполяции данных, полученных у детей старшего возраста и/или взрослых лиц. Приведенные рекомендации учитывают разницу в темпах развития детей до и после 6 мес., большую физическую активность старших детей и несколько меньшую скорость их роста. Несмотря на отсутствие экспериментального обоснования потребностей детей второго полугодия в питательных веществах, рекомендуемые нормы потребления для этой возрастной группы, по-видимому, адекватны.

Последние величины РСП в энергии (750 ккал (3,01 кДж)/сут) отражают энергетические нужды с учетом запасов, содержащихся в белках и жирах (около 90 ккал (376,6 кДж)/сут) у детей первого года жизни.

Дети старше 1 года

После первого года жизни скорость роста ребенка замедляется, что снижает потребности в питательных веществах для роста. Однако скорость роста все же остается значительной. Кроме того, в этом возрасте увеличивается физическая активность детей. Поэтому общие потребности в расчете на массу тела лишь слегка уступают таковым на первом году жизни (см. табл. 382.1).

Департамент по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук устанавливает нормы потребления отдельно для детей в возрасте 1–3 и 4–8 лет. Главная физиологическая причина этих различий заключается в том, что скорость роста детей первой из этих возрастных групп несколько больше, чем второй. Однако имеются и другие при-

чины для отдельного подхода к каждому из этих возрастных периодов. Примерно в 4-летнем возрасте дети начинают посещать школу, и знание нормативов потребления для 4–8-летних детей помогает обеспечить их школьное питание и оценить питание отдельного ребенка. Кроме того, в отношении этой возрастной группы существует достаточно данных, позволяющих определить РСП. Возрастная граница в 8 (или 9) лет исключает необходимость учета влияния эндокринных сдвигов, сопровождающих половое созревание, на потребности в питательных веществах.

Большинство детей старше 2 лет употребляют в пищу то же, что и остальные члены семьи. Поэтому их рацион должен состоять из такого количества разных продуктов, которое покрывало бы потребность практически во всех питательных веществах. В табл. 382.3 приведены ежедневное число и размеры порций продуктов каждой группы для детей 4–6 лет. Дети в возрасте 2–3 лет нуждаются в таком же количестве порций соответствующих продуктов, но размеры каждой порции должны быть на $\frac{1}{3}$ меньше.

Стандарты диеты

Для оценки потребления питательных веществ отдельными лицами или группами лиц используются стандарты диеты. Об адекватности или неадекватности уровня потребления того или иного вещества отдельным человеком можно судить на основании РСП. Например, если уровень потребления меньше РСП, то это указывает на недостаточность питания. Однако, поскольку индивидуальные потребности различаются, данный уровень потребления в одних случаях может быть достаточным, а в других — нет. Это относится и к уровню потребления, превышающего РСП.

Точнее, вероятно, оценивать данный уровень потребления и особенно его адекватность по установленным величинам АП или НСП. Уровень потребления, равный или превышающий АП или НСП, скорее всего будет достаточным. Однако для многих лиц достаточным может быть и более низкий уровень потребления.

По величинам РСП можно оценивать распространенность недостаточности питания среди определенной группы населения (например, процент людей в данной группе с уровнем потребления ниже РСП). Подобно этому, среднее потре-

Таблица 382.3
Нормы потребления продуктов

Группа продуктов	Размер порции ¹	Количество порций в сутки
Зерновые	1 ломтик хлеба	6
	1/2 стакана риса (отварного)	
	1/2 стакана вермишели	
Овощи	1/2 стакана сырых или вареных	3
	1 блюдо салата	
Фрукты	1/4 средней дыни	2
	1 целое яблоко или груша	
	3/4 стакана свежего сока	
	1/2 стакана консервированного сока	
	1/2 стакана ягод или винограда	
Молочные продукты	1 стакан молока или йогурта	2
	60 г сыра	
Мясные продукты	60–90 г вареного нежирного	2
	1/2 стакана сухих бобов ²	
	1 яйцо	
	1 ложка арахисового масла	
Жиры/сладости		Ограничено

¹ Порции для детей 4–6 лет; для детей 2–3 лет порции, за исключением молочных продуктов, должны быть на 1/3 меньше.

² Это количество соответствует 30 г нежирного мяса; две порции соответствуют 1 порции мяса.

бление на уровне АП свидетельствует о низкой распространенности недостаточного питания. Индивидуальный или средний по группе уровень потребления, превышающий БМУП, указывает на риск переедания.

При планировании питания для отдельного человека или группы лиц следует стремиться к тому, чтобы уровень потребления различных веществ соответствовал величинам АП или НСП и не превышал БМУП. Это позволяет обеспечить достаточное потребление всех питательных веществ при минимальном риске неблагоприятного эффекта избыточного питания.

Использование описанных нормативов требует точной оценки обычного питания. Для отдельных лиц лучше всего регистрировать потребление разных продуктов в течение нескольких дней, а для групп — ориентироваться на надежную, статистически значимую оценку среднего потребления.

ЛИТЕРАТУРА

- Heird W. C. Nutritional requirements during infancy. In: Present Knowledge in Nutrition, 8th ed. / B. A. Bowman, R. M. Russell (eds.). — Washington, DC: International Life Sciences Institute (ILSI) Press, 2001; 38: 416–25.
- Heird W. C. Nutritional requirements during infancy. In: Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed. / M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike et al. (eds.) — Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 51: 839–55.
- Heird W. C. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 173–88.
- Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. — Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. — Washington, DC: National Academy Press, 2002.
- Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. — Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. — Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. — Washington, DC: National Academy Press, 1997.

Subcommittee on the 10th Edition of the RDAs Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. — Washington, DC: National Academy Press, 1989.

Глава 383

Кормление новорожденных и детей старше 6 мес.

Уильям К. Хейрд (*William C. Heird*)

Правильный режим кормления крайне важен для эмоционального состояния матери и ребенка и его адекватного питания. Ощущения матери легко передаются ребенку и определяют общую эмоциональную атмосферу кормления. Напряжение, тревога, возбуждение, легкое недомогание или плохое настроение матери увеличивают трудности кормления. В то же время участливые советы и теплое отношение родственников, подруг, опытного консультанта или врача может повысить уверенность матери в себе, что снимет ее напряженность и облегчит формирование правильного режима кормления ребенка, причем не только в период новорожденности, но и позднее.

Кормление в первые 6 мес. жизни

Кормить ребенка, если он способен сосать, нужно начинать сразу же после рождения. Это не только поддерживает у него нормальный обмен веществ в дальнейшем, но и способствует тесной близости между матерью и новорожденным. Большинство новорожденных начинают сосать грудь в первые 4–6 ч после рождения. Поэтому следует поощрять желание матери начать кормление еще в родильной палате. Однако при малейших сомнениях в способности ребенка сосать эту процедуру необходимо отложить, пока новорожденный не будет тщательно обследован. Если кормление откладывается на несколько часов, ребенку следует вводить жидкость парентерально.

Правильное кормление требует понимания потребностей ребенка, поскольку аппетит детей крайне непостоянен. Например, время опорожнения желудка у новорожденного, даже на протяжении

суток, может колебаться от 1 до 4 ч и более. Поэтому ребенок ощущает голод через разные промежутки времени. В идеальном случае режим кормления должен регулироваться новорожденным. Однако такая саморегуляция формируется не сразу, и в первые недели жизни следует быть готовым к значительным колебаниям количества высосанного молока и интервалов между кормлениями. Регулярный режим кормления обычно устанавливается лишь через месяц.

К концу 1-й недели большинство здоровых новорожденных нуждаются в 6–9-разовом кормлении в сутки. Некоторых достаточно кормить всего 1 раз в 4 ч, другие требуют пищи каждые 2–3 ч. При искусственном вскармливании интервалы между кормлениями, как правило, более длительны. К концу 1-й недели большинство новорожденных должны получать за одно кормление 80–90 мл молока. Питание ребенка можно считать удовлетворительным, если к концу 1-й недели он перестает терять массу тела, а к концу 2-й — она начинает увеличиваться. Большинство детей до 3–6-недельного возраста просыпаются по ночам для кормления, другие — вообще не сосут ночью, тогда как третьих приходится кормить по ночам до более позднего возраста. В 4–8-месячном возрасте многие дети отказываются от позднего кормления, и в возрасте 9–12 мес. достаточно 3-разового кормления с периодическим докормом. Однако у разных детей потребности различны.

Важно понимать, что плач ребенка не обязательно свидетельствует о его голоде и не всегда требует немедленного кормления. Причиной частого плача могут быть колика, тесные, грязные или мокрые пеленки, заглывание воздуха (газы), жара или холод, а также болезнь. Некоторые дети плачут, желая просто привлечь к себе внимание или для того, чтобы их взяли на руки. Ребенка, продолжающего плакать даже тогда, когда его прикладывают к груди, необходимо тщательно обследовать, чтобы выяснить причину его недомогания. Его не следует приучать к баюканью на руках и частому кормлению небольшими порциями только для того, чтобы унять плач.

В то же время ребенка следует кормить сразу же, как он выкажет признаки голода. Это позволяет быстро удовлетворять его потребности в еде. Кроме того, в таких случаях ребенок не привыкает связывать длительный плач со временем кормления, поглощает пищу мелкими глотками и не требует

слишком частого кормления. Регулярный режим кормления восстанавливает нормальную жизнь семьи уже через несколько недель после рождения ребенка. В противном случае в семье могут возникнуть трудности.

Некоторые женщины не понимают необходимости саморегуляции со стороны ребенка, не соблюдают инструкций врача или не способны приспособиться к режиму кормления. Подробные инструкции по кормлению должны умерить чрезмерное беспокойство и растерянность родителей.

Послеродовой период — это время больших тревог и волнений, особенно для первородящих, которые часто теряются перед ответственностью материнства. Поэтому врач должен уделять особое внимание неопытным женщинам, отвечая на все их вопросы. Желательно, чтобы на этих предварительных беседах присутствовали мужья и другие члены семьи. Выяснение личных особенностей и намерений обоих родителей — важнейшее условие решения физических и психологических проблем семьи, связанных с кормлением ребенка. Такие консультации помогают также развеять неправильные представления родителей о потребностях новорожденного в питании.

Грудное и искусственное вскармливание

Одно из важнейших решений, которое должна принять будущая мать, касается грудного или искусственного вскармливания ребенка. Женское молоко идеально соответствует потребностям новорожденного. Грудное вскармливание обладает также практическим и психологическим преимуществом. Поэтому следует всячески поощрять именно этот способ кормления детей.

Преимущества грудного вскармливания.

Грудное молоко — естественная пища доношенных детей на протяжении первых месяцев жизни. Оно всегда свежее, имеет нужную температуру и не требует специального приготовления. Отсутствие в нем бактерий снижает вероятность желудочно-кишечных расстройств у ребенка. Хотя при хорошем уходе разница в смертности детей, находящихся на грудном или искусственном вскармливании, практически отсутствует, грудное молоко, благодаря своему антибактериальному действию, снижает заболеваемость новорожденных. Это имеет особое значение для развивающихся стран и любых регионов с недостаточными системами водоснабжения и канализации.

Грудное вскармливание исключает аллергические реакции на коровье молоко, потребление которого может вызывать понос, кишечное кровотечение, срыгивание, колику и атопическую экзему. У вскармливаемых грудью детей аллергические реакции и хронические заболевания возникают реже и в более позднем возрасте.

В женском молоке присутствуют антитела к микробам и вирусам, в том числе и секреторный IgA (в относительно высокой концентрации), который препятствует внедрению микроорганизмов в слизистую оболочку кишечника. Оно содержит и вещества, тормозящие рост многих вирусов. Принято считать, что антитела грудного молока обеспечивают местный иммунитет ЖКТ ребенка. По-видимому, эти антитела, хотя бы отчасти, определяют меньшую распространенность на первом году жизни поноса, воспаления среднего уха, пневмонии, бактериемии и менингита, которые чаще встречаются среди детей, в первые 4 мес. питающихся искусственными смесями.

Присутствующие в женском молоке макрофаги синтезируют комплемент, лизоцим и лактоферрин. Железосвязывающий белок сыворотки лактоферрин в норме на $\frac{2}{3}$ насыщен железом и тормозит рост *Escherichia coli* в кишечнике. Меньший pH содержимого кишечника у детей, питающихся грудным молоком, способствует формированию у них более благоприятной кишечной флоры (т. е. большему росту бифидо- и лактобактерий и меньшему — *E. coli*). Это препятствует развитию заболеваний, вызываемых некоторыми штаммами *E. coli*. Женское молоко содержит также активируемую солью липазу, которая убивает *Giardia lamblia* и *Entamoeba histolytica*. Реактивность к туберкулину, передаваемая с грудным молоком, свидетельствует о пассивной передаче Т-клеточного иммунитета.

Молоко женщин, придерживающихся адекватной и сбалансированной диеты, содержит все необходимые ребенку вещества, за исключением, вероятно, фтора и — через несколько месяцев — витамина D. Если питьевая вода содержит недостаточно фтора ($\leq 0,3$ мг/л), то вскармливаемые грудью дети в течение первых 6 мес. должны получать не менее 10 мкг этого элемента в сутки. В дальнейшем потребление фтора должно соответствовать нормам адекватного потребления (см. табл. 382.1). При дефиците витамина D в диете матери и ограниченном воздействии солнечного света на ребенка (если он темнокожий или постоянно защищен от

солнца) рекомендуется добавлять к его суточному рациону 10 мкг этого витамина. Иногда женское молоко содержит недостаточное количество железа. Однако запасов железа в организме большинства здоровых новорожденных хватает на первые 6 мес. жизни. Кроме того, железо женского молока прекрасно всасывается. Тем не менее при грудном вскармливании детей 4–6-месячного возраста их рацион нужно обогащать железосодержащими продуктами или препаратами.

Содержание витамина К в женском молоке также невелико, что может обусловить кровоточивость у новорожденных. Всем детям сразу после рождения, особенно если они будут вскармливаться грудью, рекомендуется вводить парентерально по 1 мг этого витамина.

Хорошо известны психологические преимущества грудного вскармливания для матери и новорожденного. Кормящая грудью женщина испытывает всю полноту материнства, а ребенок при этом ощущает комфорт от физической близости с матерью.

Возобновление менструаций не должно служить поводом отнять ребенка от груди, но временные изменения в поведении матери и/или ребенка в этот период иногда требуют дополнительных консультаций. При новой беременности также не обязательно сразу отлучать ребенка от груди, хотя одновременное кормление ребенка и плода может оказаться непосильным для организма женщины.

Доказана передача ВИЧ-инфекции с материнским молоком. Поэтому при наличии других возможностей кормления носительницам этой инфекции кормить ребенка грудью не следует. Однако во многих развивающихся странах только такой способ обеспечивает выживаемость новорожденных, и их заражение ВИЧ может представлять меньшую опасность, чем кормление другим способом. Поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ, в отсутствие безопасных питательных смесей кормление грудью следует продолжать, даже в регионах широкого распространения ВИЧ-инфекции.

В грудном молоке могут присутствовать также цитомегаловирус (ЦМВ), Т-лимфотропный вирус человека типа 1, вирусы краснухи, гепатита В и герпеса. Наибольшую опасность представляет именно ЦМВ-инфекция, которая обнаруживается примерно у $2/3$ серонегативных детей, вскармливаемых грудью. У доношенных новорожденных она может протекать бессимптомно и не иметь никаких

последствий, но для недоношенных — это гораздо опаснее. Поэтому, прежде чем применять донорское молоко для недоношенных детей, необходимо убедиться в отсутствии в нем ЦМВ.

Другие вирусные инфекции передаются с грудным молоком редко. Однако при наличии в молоке вируса герпеса во рту ребенка могут появляться специфические пузырьки. Поэтому женщинам с активными признаками герпеса в области сосков следует отказаться от грудного вскармливания, а при поражении других частей тела — тщательно мыть руки.

Хотя в материнском молоке может присутствовать вирус гепатита В, он передается ребенку главным образом во время родов. Активная иммунизация в 1-е сутки после рождения в сочетании с введением специфического иммуноглобулина в этих случаях сводит риск грудного вскармливания к минимуму. Если гепатитом В болеет кормящая мать, иммунизацию ребенка проводят по ускоренной схеме (см. т. 3, гл. 350).

Подготовка будущей матери к кормлению ребенка грудью. Большинство женщин, как только у них начинается секреция молока, успешно справляются с грудным вскармливанием ребенка. Врач должен знакомить женщину с преимуществами этого способа уже в середине беременности или в любое время, когда об этом заходит речь. Во многих случаях это позволяет устранить колебания женщины. Однако, если она настроена категорически против грудного вскармливания, чрезмерная настойчивость врача может повредить ее взаимоотношениям с ребенком.

Кормление грудью требует от женщины здоровья, соблюдения режима, хорошего настроения, быстрой ликвидации случайных заболеваний и правильного питания. Втянутые и/или запавшие соски затрудняют кормление, но не являются противопоказанием к нему. В таких случаях помогает ежедневный массаж груди, начиная с последних недель беременности, и использование вакуумных чашечек уже с 3-го месяца беременности.

При правильном питании масса тела кормящей матери не меняется. Кормление грудью ускоряет нормализацию размеров матки и способствует восстановлению исходной массы тела женщины. Многим женщинам нужно напоминать, что ношение бюстгальтера, особенно до родов и в период кормления грудью, помогает сохранить тонус молочных желез.

Становление и поддержание секреции молока. Наиболее важное условие секреции молока у женщин — регулярное и полное освобождение молочных желез. Поэтому уже в первые дни после родов при любом количестве молока нужно стараться при кормлении полностью освобождать грудь. Кормление следует начинать как только позволит состояние матери и ребенка, лучше всего уже через час после родов. Детей, которые еще не умеют выражать голод, нужно прикладывать к груди примерно каждые 3 ч днем и ночью. У большинства женщин после начала лактации количество молока превышает потребности ребенка.

При болезненности сосков нужно своевременно принимать необходимые меры, не допуская появления ссадин и трещин. Рекомендуется чаще обнажать молочные железы, смазывать соски чистым ланолином, избегать мыла или спиртовых растворов, вовремя менять прокладки в бюстгальтере, чаще прикладывать ребенка к груди, сцеживать молоко руками, менять положение во время кормления, а между кормлениями следить, чтобы грудь оставалась сухой. Боязнь кормления из-за болезненности сосков может привести к задержке рефлекторного отделения молока. Ребенок остается недокормленным и сосет более активно, что еще сильнее травмирует сосок и околососковую область. В таких случаях могут помочь силиконовые наклейки на соски.

Для грудного вскармливания особое значение имеют первые 2 нед. после родов. Количество молока можно было бы оценивать по суточной прибавке массы тела ребенка, но в этот срок на нее не следует чересчур полагаться. Докорм из бутылочки для достижения этой цели также следует ограничить, поскольку это может сказаться на попытках кормления грудью.

Хотя ребенок иногда предпочитает соску материнской груди, это обычно не представляет серьезной проблемы. Мать вполне может сцеживать молоко и в первые 1–2 нед. кормить ребенка своим молоком из бутылочки. В дальнейшем, когда она отдохнет и успокоится, можно начать кормить грудью 1–2 раза в сутки, пока не установится нормальный режим кормления. Дополнительное сцеживание обычно увеличивает продукцию молока, способствуя насыщению ребенка. Даже после установления режима кормления избыточное молоко можно сцеживать и хранить его (в морозильнике до 1 мес. или в холодильнике до 24 ч) на случай

отсутствия матери в нужное время. Это не только увеличивает свободу матери, но и позволяет отцу и другим членам семьи участвовать в кормлении и уходе за ребенком.

Лактация обычно формируется окончательно лишь после выхода женщины из родильного дома, и волнения, связанные с возвращением в семью, могут нарушить установившийся в родильном доме режим кормления. Эту возможность следует предусмотреть заранее и обсудить ее с матерью. Целесообразно снабдить ее на первое время искусственной смесью для дополнительного питания. Это помогает преодолеть первые неудачи, которые способны заставить мать вообще отказаться от грудного вскармливания.

Для успешного грудного вскармливания крайне важно счастливое настроение и душевное равновесие матери. Плач ребенка, его сонливость, чиханье или срыгивание не могут ее не волновать. Ей часто кажется, что у нее мало молока или оно плохого качества, а на 4–5-й день после родов она расстраивается из-за скудного молозива, болезненности сосков и недостаточного наполнения груди. В родильном доме многие женщины стесняются кормить грудью на людях; многих беспокоят мысли о том, что в их отсутствие происходит дома и что будет, когда они вернутся. Внимательный врач должен разобраться во всем этом, особенно если женщина рожает в первый раз, и тактично развеять ее тревоги. Консультируя молодую мать, необходимо, конечно, учитывать социальные и культурные факторы ее жизни.

Гигиена. Гигиенические меры помогают предотвратить раздражение и инфекцию сосков в начале грудного вскармливания, их постоянную влажность или трение об одежду.

Грудь необходимо обмывать не менее 1 раза в день. Если обычное мыло сушит соски, следует на время отказаться от него или использовать другие средства. Околососковые кружки должны быть по возможности сухими.

Многим кормящим женщинам комфортнее днем и ночью носить бюстгальтер. При этом из него нужно удалить синтетические прокладки, заменив их впитывающими салфетками или чистой ватой.

Питание матери и другие факторы. Питание кормящей женщины должно быть разнообразным и содержать такое количество калорий и других веществ, которое компенсирует их потерю с молоком. Необходимо поддерживать массу тела и потре-

блять много жидкости, витаминов и минеральных веществ. Нельзя стремиться худеть, особенно когда ребенка кормят только грудным молоком. Важнейший компонент диеты кормящей матери — молоко, но оно не должно заменять другие необходимые продукты питания. Если мать не любит или не переносит молока, то к ее рациону следует добавлять ежедневно по 1 г кальция. Суточное потребление жидкости должно составлять примерно 3 л.

Потребление матерью ягод, помидоров, лука, капусты, шоколада, пряностей и специй может вызвать у ребенка расстройство пищеварения. Однако заранее воздерживаться от их потребления не нужно.

Лекарства следует принимать лишь в случае крайней необходимости. Многие из них вредны для новорожденного; действие других неизвестно. Антииреодные и противоопухолевые средства, литий, изониазид, алкоголь, наркотики и фениндион кормящим женщинам противопоказаны. При необходимости применения этих средств, а также диагностических радиофармацевтических препаратов, хлорамфеникола, метронидазола, сульфаниламидов и/или антрахиноидных слабительных кормление грудью следует на время прекратить. Кормящая мать не должна есть рыбу из водоемов, загрязненных многохлористыми дифенилами или другими веществами (например, ртутью). Во время грудного вскармливания нужно воздерживаться от курения и алкогольных напитков. Переутомляться нельзя, но определенные физические нагрузки необходимы для сохранения хорошего самочувствия.

Методика грудного вскармливания. Иногда кормление грудью невозможно лишь потому, что женщина недостаточно информирована о возникающих при этом трудностях. Врач должен заранее обсудить с будущей матерью все технические аспекты грудного вскармливания, особенно если у нее нет предшествующего опыта.

Во время кормления ребенок должен быть голодным и сухим, ему не должно быть слишком холодно или жарко. Полусидячее положение ребенка на руках позволяет предотвратить срыгивание и рвоту. Мать также должна находиться в удобной расслабленной позе, например сидеть на низком стуле с подлокотниками и подставкой для ног с поднятым на стороне кормления коленом. Одной рукой приближают головку ребенка к груди, а другой — поддерживают грудь так, чтобы сосок легко попал ему в рот, не препятствуя дыханию через нос.

Губы ребенка должны охватывать не только сосок, но и большую часть околососкового кружка.

Успех кормления во многом зависит от опыта первых дней. Трудности нередко связаны с тем, что пытаются приспособить ребенка к процедуре кормления, а не эту процедуру к ребенку. Учет потребностей самого ребенка позволяет избежать многих проблем. Главное — кормить ребенка вовремя и досыта.

Сразу после рождения ребенок обладает рядом рефлексов или особенностей поведения, которые способствуют кормлению грудью. К ним относятся поисковый, сосательный, глотательный рефлексы и рефлекс насыщения. Первым появляется *поисковый рефлекс*. Когда новорожденный ощущает запах молока, он двигает головой, пытаясь найти источник этого запаха. Соприкоснувшись с гладким объектом (например, с материнской грудью), ребенок поворачивается к нему и открывает рот, стараясь ухватить губами сосок.

Когда сосок касается нёба и корня языка ребенка, он начинает сосать, удерживая сосок губами. При *сосательном рефлексе* происходит не только высасывание содержимого из соска (как при кормлении из бутылочки), но и сдавливание синусов околососкового кружка. Попавшее в рот молоко вызывает *глотательный рефлекс*.

При сосании у кормящей матери возникает афферентный поток импульсов в гипоталамус и через него в переднюю и заднюю долю гипофиза. Выброс пролактина из передней доли стимулирует секрецию молока кубовидными клетками альвеол молочных желез, а окситоцин, секреторируемый задней долей гипофиза, сокращает миоэпителиальные клетки, окружающие глубокие альвеолы, «выдавливая» молоко в крупные протоки, откуда оно легче поступает в рот ребенка. При нормальном срабатывании этого «спускового крючка» (*рефлекс изгнания молока*) молоко выделяется и из второй груди. Если мать испытывает боль, усталость или эмоциональное напряжение, этот рефлекс нередко исчезает, что считают основной причиной задержки молока у женщин, которым не удается накормить ребенка.

Матери следует знать, что, когда ребенок не голоден, он не ищет соска и отказывается сосать. Большинство детей несколько дней после рождения обычно находятся в сонном состоянии и поэтому сосут грудь довольно вяло. На 3-й день жизни, когда ребенок теряет немного массы тела, многие

женщины волнуются по этому поводу. Их нужно успокоить, объяснив, что большинство здоровых новорожденных «просыпаются» и начинают активно сосать лишь на 4–5-й день жизни. Если мать во время родов получала седативные средства, то ребенок обычно сосет медленнее и слабее сдавливает грудь, высасывая тем самым меньше молока.

Некоторые дети полностью высасывают грудь за 5 мин, другие сосут ленивее; иногда на это уходит 20 мин и более. Основное количество молока высасывается быстро (например, 50 % за первые 2 мин и 80–90 % за первые 4 мин). Если кормление не причиняет матери боль, ребенку нужно дать возможность полностью насытиться. Если же он продолжает сосать слишком долго, то это можно остановить, засунув ему палец в рот. Быстро отнимать ребенка от груди нельзя.

По окончании кормления следует подержать его в вертикальном положении на руках или коленях, слегка похлопывая по спинке, чтобы освободить от проглоченного воздуха. Эту процедуру нередко приходится повторять несколько раз и в процессе кормления, а также через 5–10 мин после возвращения ребенка в кроватку. Такое похлопывание или растирание спинки нужно проводить в течение первых месяцев без чрезмерного усердия.

Кормление одной или обеими молочными железами. При каждом кормлении ребенок должен полностью высасывать хотя бы одну молочную железу, иначе не будет достаточного стимула к ее наполнению. В первые недели для максимальной продукции молока необходимо при каждом кормлении задействовать обе молочные железы, но после установления лактации можно их чередовать. Как правило, для насыщения ребенка достаточно молока из одной железы. Если молока слишком много, то каждый раз можно кормить ребенка из обеих желез, опустошая их лишь частично, что должно привести к снижению продукции молока.

Оценка адекватности кормления. Если ребенок при каждом кормлении насыщается, спит между кормлениями по 2–4 ч и достаточно прибавляет в массе тела, то его питание можно считать адекватным. Иногда в первые месяцы ребенок спокойно засыпает только при физическом контакте с матерью. Поэтому его беспокойный сон необязательно свидетельствует о недостаточности питания. С другой стороны, если ребенок сосет жадно и полностью высасывает обе груди, но остается беспокойным (т. е. не засыпает сразу после кормления

или просыпается каждые 1–2 ч) и недостаточно прибавляет в массе тела, то его питание, по всей вероятности, неадекватно. В таких случаях часто помогают члены Молочной лиги¹.

Взвешивать ребенка до и после каждого кормления вовсе не обязательно да и нежелательно. Количество высасываемого молока при каждом кормлении в течение суток колеблется в широких пределах и поэтому не отражает его суточного потребления. Незначительная прибавка массы тела ребенка может вызвать у матери тревогу и тем самым снизить продукцию молока. Кроме того, в этих случаях нередко прибегают к докорму из бутылочки, а большее увеличение массы тела ребенка при этом может заставить мать вообще отказаться от грудного вскармливания, хотя молока у нее хватает.

Прежде чем думать о недостаточной продукции молока, необходимо исключить три возможности: 1) нарушение методики кормления, 2) погрешности в диете, усталость или эмоциональное напряжение матери и 3) аномалии у ребенка, препятствующие сосанию или прибавке массы тела. Тем не менее даже хорошо сосущий ребенок нередко плохо развивается из-за недостаточного количества молока у матери. В таких случаях возможно более частое кормление. Однако если ребенка кормить чаще, чем каждые 2 ч, это может привести к угнетению секреции пролактина и дальнейшему уменьшению продукции молока. Обычно мать вполне может кормить ребенка с интервалом 2 ч. Можно также стимулировать секрецию пролактина небольшими дозами хлорпромазина в течение нескольких дней или применять тилактазу.

Сцеживание молока. При переполнении молочных желез молоко можно сцеживать руками, так как электрические молокоотсосы зачастую слишком дороги. Сцеживание способствует увеличению продукции молока и не травмирует соски. Сцеженное молоко можно хранить в морозильнике или холодильнике для последующего использования.

Дополнительное питание. Большинство работающих кормящих женщин хотели бы сцеживать молоко, чтобы было чем кормить ребенка, пока они находятся на работе. Однако напряженные условия

¹ La Leche League International, 9616 Minneapolis Avenue, Franklin Park, IL, состоит из множества местных филиалов, объединяющих кормящих женщин, которые стремятся помочь другим, испытывающим трудности при грудном вскармливании детей.

работы часто препятствуют этому. В таких случаях следует рекомендовать кормление ребенка искусственными смесями в течение дня, но по вечерам обязательно давать ему грудь. Продукция молока постепенно снижается, и поэтому мать не будет страдать от переполнения молочных желез и истечения молока, но его количества обычно хватает на 2–3-разовое кормление в сутки в течение нескольких месяцев.

Если после кормления грудью нужно докармливать ребенка искусственной смесью или заранее сцеженным молоком, то это следует делать из подогретой бутылочки сразу же после срыгивания. Отверстие в соске должно быть небольшим, чтобы ребенок сосал с некоторым усилием. Иначе он быстро отвыкнет сосать грудь. Иногда работодатели предоставляют женщинам возможность кормить ребенка грудью и на работе или снабжают их приспособлениями для сцеживания молока. Это следует всячески приветствовать.

Отлучение от груди. В возрасте 6–12 мес. дети обычно потребляют меньше молока при каждом кормлении и реже сосут грудь. Они уже способны питаться более плотной и жидкой пищей из бутылочки или чашки. По мере уменьшения потребности ребенка в молоке снижается и его продукция у матери, которая поэтому не испытывает неприятных ощущений от переполнения молочных желез. Вначале смесями или коровьим молоком из бутылочки и/или чашки заменяют отдельные, а затем и все кормления грудью. Окончательное отлучение от грудного вскармливания занимает обычно несколько дней. Иногда дети сразу едят из чашки так же легко, как и из бутылочки. Все эти изменения необходимо проводить постепенно, избегая конфликтов между матерью и ребенком. Важнейшую роль в период отлучения от груди играют поощрение ребенка и любовное отношение к нему.

Если по каким-то причинам грудное вскармливание необходимо прекратить раньше, уменьшить продукцию молока помогут тугой бюстгальтер и прикладывание льда к молочным железам. Целесообразно также ограничивать себя в жидкости. Уменьшению продукции молока может помочь прием в течение 1–2 дней небольших доз эстрогенов.

Противопоказания к грудному вскармливанию. При достаточном количестве молока у матери, адекватном ее питании и отсутствии ВИЧ-инфекции ничто не препятствует грудному вскармливанию

здорового доношенного ребенка. С женским молоком могут передаваться аллергены, но это случается редко и не может служить поводом к отказу от грудного вскармливания. В таких случаях следует попытаться выяснить природу аллергена и исключить его из диеты матери.

Существуют и другие помехи со стороны матери, например втянутой сосок или его трещины, но последнее можно избежать, не допуская переполнения молочных желез. Длительные и частые кормления способствуют также устранению мастита, хотя иногда при этом приходится применять местные тепловые процедуры или антибиотики. Противопоказанием к грудному вскармливанию могут быть острые инфекционные заболевания матери, если у ребенка нет той же инфекции. В противном случае можно продолжать кормление грудью или сцеживать молоко и давать его ребенку из бутылочки или чашки. При септицемии, активном туберкулезе, брюшном тифе, раке молочной железы и малярии кормить ребенка грудью не следует. Противопоказанием к грудному вскармливанию являются также наркомания и тяжелый невроз или психоз.

Искусственное вскармливание

Объективные показатели состояния детей (например, скорость увеличения массы тела и роста, концентрация различных веществ в крови, состав тела и др.), питающихся до 4–6-месячного возраста материнским молоком или современными искусственными смесями, практически одинаковы. Не исключено, что соответствующие исследования не обнаруживают каких-то небольших, но значимых различий, но все же они свидетельствуют о возможности поддержания нормального роста и развития детей при кормлении их современными питательными смесями. Поэтому женщина, не могущая или не желающая кормить своего ребенка грудью, способна получать от своего ребенка не меньшее удовольствие, чем кормящая мать. Современные детские питательные смеси прекрасно заменяют материнское молоко. Кроме того, ребенок в этих случаях не обязательно испытывает меньшую материнскую заботу и любовь.

Методика искусственного вскармливания. Как и при кормлении грудью, мать или няня должна принять удобное положение, не торопиться и не отвлекаться. Ребенок должен быть голодным, полностью проснувшимся, сухим и не испытывать холода. Держать его надо так же, как при кормлении

грудью. Молоко должно проходить через отверстие соски по каплям, причем бутылочку нужно наклонять так, чтобы в соску не попадал воздух. Держатели бутылочки применять не следует, поскольку при этом ребенок не только лишается контакта с матерью, но и оставленный без внимания может проглотить что-нибудь. У детей, питающихся через бутылочку с держателем, чаще бывает воспаление среднего уха.

Бутылочку принято подогревать до температуры тела, хотя никаких вредных эффектов от кормления смесью комнатной температуры или даже из холодильника не отмечалось. Температуру смеси можно проверить, капнув из бутылочки на запястье.

Срыгивание во время кормления – важное условие освобождения от проглоченного воздуха, иначе (особенно у детей первых 6–7 мес.) может быть вздутие живота и начаться рвота. Вызывают срыгивание так же, как и при кормлении грудью. Некоторые дети лучше чувствуют себя после возвращения в кроватку. Матери следует знать, что все дети время от времени после кормления срыгивают часть молока или выпускают газы, причем это чаще отмечается при искусственном вскармливании.

В зависимости от возраста и активности ребенка кормление продолжается 5–25 мин. Поскольку аппетит детей в течение суток непостоянен, количество смеси в бутылочке всякий раз должно быть больше потребляемого в среднем при каждом кормлении. Однако ни в коем случае нельзя заставлять ребенка есть больше, чем он хочет. Оставшееся количество следует вылить.

Состав детских питательных смесей. Состав поступающих в продажу смесей для детского питания в США и большинстве других стран регулируется специальным законодательством. Они должны содержать все необходимые ребенку вещества, причем в количествах, не превышающих определенного максимума. В табл. 383.1 приведены самые последние рекомендации по минимальному и максимальному содержанию отдельных веществ в смесях для детского питания в США. Следует отметить, что рекомендуемое минимальное содержание каждого вещества больше, чем в женском молоке и, следовательно, превышает современные нормативы потребления (см. табл. 382.1). Скорее всего, это связано с представлением о меньшей биологической доступности веществ из искусственных смесей.

Таблица 383.1

Последние рекомендации по минимальному и максимальному содержанию различных питательных веществ в смесях для детского питания, производимых в США*

Показатель	Минимум	Максимум
Энергия (ккал/100 мл)	63	71
Жиры (г)	4,4	6,4
линолевая кислота (%)	8	35
α -линоленовая кислота (%)	1,75	4
Углеводы (г)	9	13
Белок (г)	1,7	3,4
<i>Электролиты и минеральные вещества</i>		
Кальций (мг)	50	140
Фосфор (мг)	20	70
Магний (мг)	4	17
Натрий (мг)	25	50
Хлорид (мг)	50	160
Калий (мг)	60	160
Железо (мг)	0,2	1,65
Цинк (мг)	0,4	1,0
Медь (мкг)	60	160
Йод (мкг)	8	35
Селен (мкг)	1,5	5
Марганец (мкг)	1,0	100
Фтор (мкг)	0	60
Хром	0	0
Молибден	0	0
<i>Витамины</i>		
Витамин А (МЕ)	200	500
Витамин D (МЕ)	40	100
Витамин Е (мг α -токоферола)	0,5	5,0
Витамин К (мкг)	1	25
Витамин С (мг)	6	15
Тиамин (мкг)	30	200
Рибофлавин (мкг)	80	300
Ниацин (мкг)	550	2000
Витамин В ₆ (мкг)	30	130
Фолат (мкг)	11	40
Витамин В ₁₂ (мкг)	0,08	0,7
Биотин (мкг)	1	15
Пантотеновая кислота (мкг)	300	1200
<i>Прочие ингредиенты</i>		
Карнитин (мг)	1,2	2,0
Таурин (мг)	0	12
Миоинозитол (мг)	4	40
Холин (мг)	7	30

* Если не указано иначе, количество на 100 ккал.

Производители детского питания ответственны за соблюдение рекомендаций FDA, касающихся минимальных и максимальных количеств каждого вещества при данном сроке хранения смесей, а также за соблюдение правил безопасности и гигиены при их производстве. Для этого каждая партия смесей часто проверяется в течение всего срока хранения. Производители должны гарантировать также свойство любой искусственной смеси поддерживать нормальный рост и развитие новорожденных по меньшей мере в течение первых 4 мес. жизни. Для этого обычно оценивают скорость увеличения массы тела большого числа детей соответствующего возраста, регистрируя различия с точностью до 3 г/сут. Необходимо также оценивать эффективность и безопасность замены отдельных продуктов в качестве источника различных питательных веществ.

Большинство смесей для детского питания содержат белки коровьего молока и сои (или различные гидролизованные белки), лактозу и/или другие сахара, разные растительные масла, минеральные вещества и витамины. В табл. 383.2 приведен состав некоторых распространенных в США смесей. Обычно они выпускаются в виде порошков, концентрированных жидкостей (которые нужно разводить равным количеством воды) или в готовой к употреблению форме и представляют собой модифицированное коровье молоко.

Количество кормлений в сутки. Количество необходимых кормлений в сутки постепенно снижается с 8 и более сразу после рождения до 3–4 к годовалому возрасту. Интервалы между кормлениями разных детей первого года жизни значительно различаются, но в среднем составляют около 4 ч. В первые 1–2 мес. кормить ребенка приходится днем и ночью, но с увеличением количества высасываемого молока дети обычно спят по ночам дольше. В дальнейшем постепенно переходят на режим кормления, совпадающий с периодами приема пищи остальными членами семьи.

Количество потребляемой смеси. Разные дети одного и того же возраста всякий раз высасывают разное количество смеси. Обычно оно не превышает 200–250 г. В первые 2 нед. ребенок, как правило, потребляет несколько меньше смеси (или грудного молока), чем в последующие 5–6 мес., а позднее начинает питаться и другими продуктами. Однако смесь (или грудное молоко) остается важнейшим источником многих веществ (например, кальция).

Когда ребенок высасывает примерно 1 л питательной смеси в сутки, его следует докармливать другими продуктами. Потребление большего количества смеси лишено смысла.

Питательные смеси или коровье молоко. Хотя в настоящее время кормить ребенка до 1 года коровьим молоком, особенно обезжиренным или снятым, не рекомендуется, для питания многих детей старше 6 мес. (нередко по совету врача) все же используется гомогенизированное коровье молоко и в 50 % случаев — обезжиренное или снятое.

Последствия этого неизвестны. Однако при питании коровьим молоком потребление белка примерно в 3 раза, а натрия на 50 % превышает верхнюю границу БМУП. В то же время потребление железа составляет лишь около $\frac{2}{3}$ рекомендованной нормы, а линолевой кислоты — $\frac{1}{2}$. Питание коровьим молоком вызывает кишечные кровотечения, что также способствует развитию железодефицитной анемии. Ребенок, питающийся снятым, а не цельным коровьим молоком, получает еще больше белка и натрия, столь же мало железа и крайне мало линолевой кислоты. Кормление снятым молоком не обязательно уменьшает потребление энергетических веществ, поскольку их дефицит, по-видимому, компенсируется большим количеством еды.

Неизвестно, вредит ли ребенку большее количество белка и натрия при питании цельным или снятым молоком. Что же касается низкого потребления железа, то оно наверняка нежелательно, и в таких случаях следует добавлять железосодержащие препараты. Проблема низкого потребления линолевой кислоты более сложна. У детей, питающихся цельным или снятым молоком, симптомы дефицита незаменимых жирных кислот отмечаются редко, но это может объясняться недостаточной глубиной исследований. Например, при кормлении детей питательными смесями с низким содержанием линолевой кислоты развиваются биохимические признаки дефицита незаменимых жирных кислот, хотя и без явных клинических симптомов. Не исключено, поэтому, что то же самое имеет место и при питании цельным или снятым молоком. С другой стороны, дети, питавшиеся в раннем возрасте грудным молоком или смесями с высоким содержанием линолевой кислоты, могут накапливать достаточные ее запасы, компенсирующие низкое ее потребление в более позднем возрасте. Однако у животных дефицит незаменимых жирных кис-

Таблица 383.2

Состав обычных смесей для питания здоровых новорожденных¹

Компонент	Similac ²	Enfamil ³	Good Start ⁴	Isomil ²	Prosobee ⁴
Белок (г)	2,07 (коровье молоко, сыворотка)	2,1 (коровье молоко, сыворотка)	2,4 (сыворотка)	2,45 (соевый белок)	2,5 (соевый белок)
Жиры (г)	5,5 (сафлоровое масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, кокос и соевые масла)	5,3 (соя, кокос и сафлоровые масла с высоким содержанием олеиновой кислоты)	5,1 (пальмовое масло, соя, кокос и сафлоровые масла с высоким содержанием олеиновой кислоты)	5,46 (соевые и кокосовые масла)	5,3 (пальмовое масло, соя, кокос и сафлоровые масла с высоким содержанием олеиновой кислоты)
Углеводы (г)	10,56 (лактоза)	10,9 (лактоза)		10,3 (кукурузный сироп, сахаразы) ⁵	10,6 (цельный кукурузный сироп) ⁵
Электролиты и минеральные вещества					
Кальций (мг)	78	78	64	105	105
Фосфор (мг)	42	53	36	75	83
Магний (мг)	6	8	6,7	7,5	11
Железо (мг)	1,8	1,8	1,5	1,8	1,8
Цинк (мг)	0,75	1	0,75	0,75	1,2
Марганец (мкг)	5	15	7	25	25
Медь (мкг)	90	75	90	75	75
Йод (мкг)	6	10	6	15	15
Селен (мкг)	—	2,8	—	—	2,8
Натрий (мг)	24	27	24	44	36
Калий (мг)	105	108	98	108	120
Хлорид (мг)	65	63	59	62	80
Витамины					
Витамин А (МЕ)	300	300	300	300	300
Витамин D (МЕ)	60	60	60	60	60
Витамин Е (МЕ)	1,5	2	2	3	2
Витамин К (мкг)	8	8	8,2	11	8
Тиамин (мкг)	100	80	60	60	80
Рибофлавин (мкг)	150	140	135	90	90
Витамин В ₆ (мкг)	60	60	75	60	60
Витамин В ₁₂ (мкг)	0,25	0,3	0,22	0,45	0,3
Ниацин (мкг)	1050	1000	750	1350	1000
Фолиевая кислота (мкг)	15	16	15	15	16
Пантотеновая кислота (мкг)	450	500	450	750	500
Биотин (мкг)	4,4	3	2,2	4,5	3
Витамин С (мг)	9	12	8	9	12
Холин (мг)	16	12	12	8	12
Инозитол (мг)	4,7	6	18	5	6

¹ Количество на 100 ккал.² Ross Laboratories, Columbus, OH.³ Mead-Johnson Nutritionals, Evansville, IN.⁴ Carnation Nutritional Products, Glendale, CA.⁵ Isomil-SF (без сахаразы) имеет тот же состав, но вместо полимеров глюкозы содержит кукурузный сироп и сахаразу.

лот отчетливо сказывается на их последующем развитии. Поэтому было бы неверно считать, что биохимические признаки такого дефицита, даже в отсутствие клинических проявлений, остаются без последствий.

Вопрос о кормлении новорожденных коровьим молоком важен не только с позиций здоровья, но и с экономической точки зрения. Коровье молоко значительно дешевле питательных смесей. Поэтому их замена гомогенизированным коровьим молоком явно экономит средства многих семей, особенно малоимущих. Обеспечение всех детей, даже старше 6 мес. таким молоком могло бы помочь гораздо большему числу нуждающихся. Понятно, что это требует дальнейшего изучения последствий потребления коровьего молока.

Кормление детей на втором полугодии жизни

К 6-месячному возрасту способность организма ребенка переваривать и всасывать различные компоненты пищи, равно как и метаболизировать, использовать и экскретировать продукты переваривания, близка к таковой у взрослых. В этом возрасте прорезываются зубы, ребенок становится более активным и начинает интересоваться окружающим. С появлением зубов следует подумать о роли углеводов пищи в развитии кариеса. Большое значение приобретает и отдаленное влияние недостаточного или избыточного кормления на физическое и психическое развитие ребенка.

Именно эти соображения лежат в основе многих рекомендаций в области питания детей старше 6 мес. Адекватные количества современных детских смесей могут удовлетворять все потребности ребенка этого возраста в питательных веществах, но, тем не менее, к диете 4–6-месячных детей следует добавлять и другие продукты. Количество молока у многих кормящих матерей к этому времени тоже может быть недостаточным, и у детей, вскармливаемых грудью, может развиваться дефицит ряда веществ, особенно железа. Такие дети тем более нуждаются в дополнительном питании.

Дополнительное питание, в том числе и докорм детскими смесями, следует вводить постепенно, начиная примерно с того времени, когда ребенок уже садится без посторонней помощи (обычно в возрасте 4–6 мес.). Хороший источник железа — каши,

и докорм обычно начинают именно с них. Позднее добавляют овощные и фруктовые соки, затем мясо и, наконец, яйца. Порядок добавления этих продуктов к питанию ребенка, вероятно, не столь важен. Важнее давать их в нужное время, причем в течение 3–4 дней следует проверять, не вызывает ли каждый новый продукт нежелательные реакции. Это особенно важно при аллергии у кого-либо из членов семьи на те или иные продукты.

Дополнительное детское питание можно готовить дома и покупать уже готовым. Последним пользоваться удобнее, и оно содержит, вероятно, меньше соли. Кроме того, многие из этих продуктов специально обогащаются некоторыми веществами (например, железом). Они могут иметь разную консистенцию, и по мере развития ребенок приобретает способность потреблять менее измельченную пищу.

Широко распространены готовые обеды и супы с мясом и овощами. Однако содержание белка в них меньше, чем в мясном отваре. Столь же популярны пудинги и десерты, но они бедны питательными веществами и служат преимущественно источником энергии. Поэтому их потребление следует ограничивать. Использование продуктов, содержащих яйца (особенно при аллергии у кого-либо из членов семьи), вообще целесообразно отложить до тех пор, пока не будет уверенности в их переносимости ребенком.

За исключением кариеса зубов при питании искусственными смесями, мало что известно о возможной опасности диеты для детей второго полугодия жизни. Поэтому в этом возрасте используются различные продукты. Как показывают последние обзоры, современная практика кормления этих детей обеспечивает их необходимым количеством большинства питательных веществ.

Проблемы питания детей на первом году жизни

Недоедание. Недоедание сопровождается беспокойством и плачем ребенка, а также недостаточным прибавлением массы его тела. Это может быть также результатом неспособности усваивать нужное количество пищи, несмотря на ее достаточное предложение. В таких случаях следует пересмотреть частоту кормлений и их способ, проверить, не мало ли отверстие соски и освобождается ли ре-

бенок от заглатываемого воздуха, оценить близость взаимоотношений матери и ребенка и, наконец, исключить возможность какой-либо системной болезни у ребенка.

Клинические проявления недоедания зависят от его степени и продолжительности. К ним относятся запор, плохой сон, раздражительность и длительный плач. Ребенок может медленно прибавлять или даже терять массу тела. В последнем случае его кожа становится сухой и морщинистой, подкожный слой исчезает и он выглядит как старичок. Дефицит витаминов А, В, С и D, а также железа и белка имеет свои характерные проявления (см. гл. 384 и 386).

Лечение заключается в усиленном кормлении, ликвидации дефицита витаминов и/или минеральных веществ и обучении матери правильному кормлению ребенка. В случае каких-то системных заболеваний, наличия в организме наркотиков или плохого обращения с ребенком необходимо принять соответствующие меры (см. т. 1, гл. 22 и 23).

Переедание. Ребенок, как правило, сам отказывается от избытка пищи из-за неприятных ощущений после еды. В противном случае обычно возникает срыгивание или рвота. Избыток жира в диете замедляет эвакуацию пищи из желудка, вызывает вздутие живота, ребенок может ускоренно набирать массу тела. Избыток углеводов усиливает брожение в кишечнике, что также приводит к его растяжению, метеоризму и чрезмерному увеличению массы тела. Поскольку грудное молоко и искусственные питательные смеси не содержат избытка жира и углеводов, все эти неприятные явления возникают обычно лишь при дополнительном питании. Оно, кроме того, снижает концентрацию белка, витаминов и минеральных веществ, получаемых с молоком или смесями, и этого следует всячески избегать (см. также гл. 385).

Срыгивание и рвота. Срыгиванием называют обратное выделение небольшого количества проглоченной пищи во время или сразу после кормления. Рвота — это более полное освобождение желудка; она обычно возникает через некоторое время после еды. В определенной степени срыгивание — естественное явление, особенно в первые месяцы жизни. Его можно свести к минимуму, нежно потряхивая ребенка во время и после кормления (что способствует удалению проглоченного воздуха), успокаивая его и укладывая на правый бок сразу после еды (но не для пеленания или сна).

Рвота — один из наиболее частых симптомов у новорожденных — может быть связана с разного рода заболеваниями, в том числе и серьезными.

Мягкий стул или понос. Стул детей, вскармливаемых грудью, как правило, мягче, чем у тех, кто получает искусственное питание. Примерно с 4-го по 6-й день жизни стул грудных детей из мягкого зеленовато-желтого и содержащего слизь становится типичным «молочным стулом». Причиной временного размягчения стула у ребенка может быть прием матерью слабительных или потребление ею некоторых продуктов. Перекармливание также может увеличивать частоту стула и содержание воды в нем. Однако настоящий понос при переедании развивается редко, поэтому, пока не будет доказано обратное, следует думать об инфекции.

Переедание, особенно в первые 2 нед., может вызвать частый и мягкий стул у ребенка и при его искусственном вскармливании. Позднее причиной этого бывает использование смесей, слишком концентрированных или содержащих слишком много лактозы. В остальных случаях, как уже отмечалось, стул обычно оформленный. Понос у новорожденных при искусственном вскармливании может быть связан с попаданием в питательную смесь патогенных бактерий, которые для детей более позднего возраста безвредны. Обычно такой понос проходит достаточно быстро, но для профилактики серьезных осложнений требуется строжайшее соблюдение гигиенических правил при приготовлении питательных смесей.

С легким поносом от переедания удается быстро справиться, ограничивая на время кормление ребенка. Обычно в таких случаях требуется лишь исключить любую плотную пищу и пропустить несколько кормлений, заменив их кипяченой водой или сбалансированным раствором электролитов.

Запор (см. т. 1, гл. 5 и гл. 388). При правильном кормлении запор у новорожденных наблюдается крайне редко. О запоре следует судить не по частоте, а по консистенции стула. Обычно стул у ребенка бывает 1–2 раза в сутки, но иногда стул нормальной консистенции случается с интервалом 36–48 ч.

При любом запоре у ребенка в ранние сроки после рождения необходимо пальцевое ректальное исследование. Иногда причиной запора служит сужение или спазм сфинктера заднего прохода, и его часто удается расширить пальцем. Запор может

быть связан и с трещиной заднего прохода. Ликвидация раздражения этой области обычно быстро приводит к заживлению. Запор бывает проявлением и врожденного аганглиоза кишечника (болезнь Гиршпрунга). На это указывает отсутствие кала в прямой кишке при пальцевом исследовании; в этих случаях необходимы дальнейшие диагностические мероприятия (см. п. 414.3).

Причиной запора может быть недостаточное количество пищи или жидкости. В ряде случаев он связан с диетой, перегруженной жиром или белком, или с недостаточным объемом содержимого кишечника. Детям первых месяцев может помочь простое увеличение количества жидкости или сахара в питательной смеси. В более позднем возрасте лучшие результаты дает увеличение зерновых продуктов, овощей и фруктов в диете. Полезен сливовый сок (15–30 г), но более эффективным обычно бывает дополнительное питание, увеличивающее объем содержимого кишечника. Клизму и свечи следует применять лишь в качестве временной меры. При тяжелом запоре можно дать 1–2 чайные ложки гидроксида магния.

Кишечная колика. Этим термином обозначают приступообразную боль в животе, предположительно связанную со спазмом кишечника и вызывающую сильный плач. Она обычно возникает до 3-месячного возраста и имеет характерные *клинические проявления*. Обычно громкий плач ребенка начинается внезапно. Приступ плача может продолжаться несколько часов. Лицо краснеет, но носогубный треугольник остается бледным. Живот, как правило, вздут и напряжен. Ноги какое-то время могут быть вытянутыми, но обычно притягиваются к животу. Стопы часто холодеют, а пальцы рук сжимаются в кулак. Иногда приступ полностью истощает силы ребенка. В других случаях он заканчивается дефекацией или отхождением газов.

У некоторых детей колика возникает особенно часто. Ее *этиология* обычно остается неясной, но иногда приступ явно связан с голодом или с заглатыванием воздуха. Растяжение кишечника и дискомфорт могут быть следствием и переедания, а также усиленного брожения, вызванного богатой углеводами пищей. Однако изменение диеты редко предотвращает повторную кишечную колику.

Причиной внезапного плача и боли в животе бывают аллергические реакции кишечника, но не только. Колика может быть проявлением кишеч-

ной непроходимости или инфекционного перитонита. Приступы часто возникают по вечерам, что указывает на возможную роль каких-то событий в семье. Волнения, страх, гнев или возбуждение у старших детей могут вызывать рвоту, а у новорожденных — кишечную колику, но единая причина колики, равно как и способ лечения, который помогал бы всегда, — отсутствуют. Необходимо тщательное обследование, чтобы исключить инвагинацию, ущемление грыжи и другие серьезные причины боли.

Иногда колика проходит, если подержать ребенка в вертикальном положении или положить его животом на колено, бутылку с горячей водой или теплую подушку. В других случаях облегчение наступает при спонтанном или вызванном клизмой или ректальной свечой отхождением газов или кала. Применение ветрогонных перед кормлением не предотвращает приступы. При длительном приступе иногда назначают снотворные. Если ничто другое не помогает, эти средства можно давать не только ребенку, но и родителям. В крайних случаях ребенка на время госпитализируют, чтобы мать смогла отдохнуть. В клинике же часто лишь меняют режим кормления ребенка. Надеяться на избавление ребенка от кишечной колики можно при улучшении методики кормления (включая отрыгивание воздуха), стабильной эмоциональной обстановке, исключении аллергенов из пищи матери и ребенка, равно как и его недокорма или перекорма. У детей старше 3 мес. колика возникает редко. Даже не представляя серьезной опасности, она сильно тревожит родителей и сказывается на состоянии ребенка. Поэтому важнейшее значение имеет внимательное и участливое отношение врача, хотя он и не сумел сразу прекратить приступ.

Питание на втором году жизни

К концу первого года большинство детей привыкает к 3-разовому кормлению в сутки с одним или двумя дополнительными приемами пищи в промежутках. Несмотря на широкое разнообразие возможных диет, они должны составляться с учетом непереносимости тех или иных продуктов и в соответствии с семейными привычками. Матери необходимо знать основные суточные потребности ребенка. Не менее важно, чтобы она была готова к возрастным изменениям его пищевого поведения.

Меньшее потребление пищи. К концу первого года жизни дети растут медленнее, чем раньше, и потребление ими пищи соответственно уменьшается или увеличивается с меньшей скоростью. Нередко у ребенка возникает временное отвращение к определенным продуктам или даже к любой пище. Незнание таких изменений в пищевом поведении часто приводит к попыткам насильственного кормления. Ребенок, естественно, протестует, что создает трудности в семье. Поскольку проблему легче предотвратить, чем решить, мать должна заранее предвидеть изменения пищевого поведения ребенка на втором году жизни. Ей следует знать, что отказ ребенка от пищи — явление, скорее всего, временное, и что попытки насильственного кормления не только бесполезны, но и вредны.

Собственные предпочтения ребенка. После года у ребенка отчетливо проявляется любовь или нелюбовь к отдельным продуктам питания, и это по возможности следует учитывать, особенно если эти продукты (например, шпинат) не слишком важны. Такого рода конфликтов, естественно, следует избегать. Нередко пищу, отвергаемую ребенком в первый раз, через несколько дней или недель он охотно принимает. Однако, если ребенок отказывается от важнейших пищевых продуктов, например молока или каши, следует подумать о пищевой аллергии. В противном случае можно предложить эти продукты ребенку в другой форме (например, в виде сыра, йогурта или хлеба).

Диета, выбираемая ребенком, через несколько дней становится вполне сбалансированной. Поэтому ему можно позволить самому выбирать из широкого списка продуктов, лишь бы он потреблял их долгое время в достаточном количестве. Здоровый ребенок сам должен определять, сколько и что он будет есть. На его выбор в этом возрасте могут влиять предпочтения других детей в семье. Поскольку привычки, формирующиеся к 2-летнему возрасту, обычно сохраняются и в последующие годы, на них нужно обращать особое внимание.

Самостоятельность. Детям нужно разрешать участвовать в кормлении, как только они будут к этому физически готовы, т. е. задолго до годовалого возраста. Примерно в 6 мес. ребенок уже может сам держать бутылочку, а еще через 2–3 мес. — и чашку. В возрасте 7–8 мес. ему можно давать в руки сухарик или печенье. К 10–12 мес. он уже держит ложку и умеет направлять ее в рот. Препятство-

вать этому важному этапу развития ребенка, опасаясь попаданию в рот грязи, не следует. К концу второго года жизни дети обычно уже едят сами. Однако примерно до 4 лет за ними во время еды необходимо следить, так как пища может попасть в дыхательные пути. Поэтому до этого возраста не следует давать им пищу, которой легко подавиться (например, виноградины, орехи, кусочки сыра и мяса).

Основная суточная диета. Родителей необходимо снабдить планом ежедневной диеты ребенка, который должен лечь в основу семейного меню. Суточный набор разного рода продуктов (злаки, фрукты, овощи, мясо и молочные продукты) обеспечивает сбалансированность диеты с достаточным содержанием всех питательных веществ. Здоровый растущий ребенок обычно сам определяет количество пищи, соответствующей его основным потребностям. Потребление необходимых питательных веществ оценивают, исходя из суточного меню, но без аккуратных записей в дневнике питания эти оценки часто ненадежны. Лишь точные данные позволяют правильно скорректировать диету.

Дети старшего возраста должны иметь представление о составе необходимой диеты и ее важности для здоровья и роста. Однако на основании этих сведений нельзя заставлять ребенка есть только строго определенную пищу.

Пищевые привычки, сформировавшиеся на первом-втором году жизни, во многом сохраняются и в последующие годы. Возникающие трудности с кормлением нередко обусловлены чрезмерной настойчивостью родителей, и напряженность во время еды подчас вызывает отрицательную реакцию ребенка. Этому способствует и чрезмерная суета вокруг процесса еды, быстрота поглощения пищи взрослыми и старшими детьми, их неприятие определенных блюд, плохо приготовленная пища и т. п. Процесс еды должен протекать в приятной обстановке с разговором, интересующим всех членов семьи. За стол маленьких детей следует сажать на удобный высокий стул с подставкой для ног.

Необходимо учитывать аппетит ребенка и не заставлять его есть больше, чем он хочет. Пример взрослых формирует пищевые привычки детей в большей степени, чем увещания.

Перекус между кормлениями. На втором году жизни и позднее ребенку между основными корм-

лениями можно давать апельсиновый или другие соки, а также фрукты с печеньем. Столь же питательными должны быть и легкие закуски в детских учреждениях.

Вегетарианская диета. Полностью овощная диета может обеспечить организм всеми необходимыми питательными веществами, но для этого она должна содержать разные овощи и злаки. Овощи богаты пищевыми волокнами, витаминами и минеральными веществами, а большое количество волокон обычно ускоряет моторику кишечника, вызывает обильный стул и снижает уровень холестерина в крови. У взрослых вегетарианцев реже развивается дивертикулит и аппендицит. Потребление яиц и молока, очевидно, обеспечивает более сбалансированную диету. При строгом вегетарианстве может развиваться авитаминоз B_{12} , а из-за потребления большого количества пищевых волокон — недостаточность микроэлементов. Кормящие матери, придерживающиеся строгой вегетарианской диеты, должны дополнительно получать витамин B_{12} для профилактики метилмалоновой ацидемии у детей. Существуют также некоторые опасения относительно замедления роста детей в первые 2 года жизни при содержании их на вегетарианской диете.

Питание в позднем детстве

Дети старше 2 лет могут есть то же, что и остальные члены семьи. Так называемая пищевая пирамида позволяет удовлетворить потребности во всех необходимых питательных веществах (рис. 383.1). Основу пирамиды составляют злаки, фрукты и овощи, что соответствует рекомендациям Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии (США). На долю жиров должно приходиться примерно 30 % общей калорийности суточного рациона, на долю насыщенных жирных кислот — менее 10 %, а на долю холестерина — не более 100 мг/1000 ккал. Полиненасыщенные жирные кислоты должны составлять 7–8 % калорийности диеты, а мононенасыщенные — 12–13 %. Такая диета, рекомендованная Американской кардиологической ассоциацией в качестве первого этапа, направлена на профилактику ИБС и ожирения у взрослых. По некоторым данным, она столь же эффективна у детей, за исключением случаев высокой семейной предрасположенности к ИБС. Вместе с тем она не ограничивает рост и вводить ее с 2-летнего возраста легче, чем у подростков.

Исходно разработанная для старших детей и взрослых, пищевая пирамида недавно была адаптиро-



Рис. 383.1. Пищевая пирамида для детей 2–6 лет (US Department of Agriculture/US Department of Health and Human Services USDHHS)

вана для детей 2–6 лет (см. рис. 383.1). В табл. 383.3 указана примерная частота приема разных пищевых продуктов и количество некоторых из них. Это должно соответствовать НСП калорий, белка, витаминов и минеральных веществ, установленным Советом по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук (США) в 1989 г. Более поздние стандарты для некоторых продуктов питания (см. табл. 382.1) отличаются от этих нормативов, но частота приема каждого продукта остается прежней.

Таблица 383.3

Частота потребления различных продуктов в диете разной энергетической ценности

Продукт	Энергетическая ценность суточной диеты		
	1600 ккал	2200 ккал	2800 ккал
Хлеб	6	9	11
Фрукты	2	3	4
Овощи	3	4	5
Мясо, г	150	180	200
Молоко	2–3	2–3	2–3
Всего жиров, г	53	73	93
Добавленный сахар (чайные ложки)	6	12	18

В табл. 383.3 указана частота потребления разных продуктов, обеспечивающая хорошо сбалансированную диету калорийностью 1600, 2200 и 2800 ккал/сут. Диета калорийностью 1600 ккал подходит для умеренно активных детей 4–6 лет. Для менее активных детей она может оказаться чрезмерной, а для очень активных — недостаточной. Диета должна обеспечивать нормальную скорость прибавки массы тела, но не вызывать ожирения. Если специально не заставлять ребенка есть больше, то эта цель обычно достигается.

Диета с калорийностью 2200 ккал/сут предназначена для большинства умеренно активных детей 6–10 лет. Старшие дети этой возрастной группы могут нуждаться в несколько большем количестве калорий, а младшие — в меньшем. Физически активным мальчикам-подросткам требуется не менее 2800 ккал/сут. Потребности девочек, как правило, несколько уступают потребностям мальчиков.

Возрастное повышение энергетических потребностей можно компенсировать более частым приемом продуктов каждой группы. Например,

при диете с калорийностью 2800 ккал/сут дети могут принимать пищу столь же часто, как и взрослые.

Приводимые нормативы соответствуют диетам, подходящим для всех детей старше 2 лет, хотя колебания энергетических потребностей детей одной и той же возрастной группы достигают 15–20%. Эти потребности зависят в основном от физической активности, но не только от нее. Поэтому даже в тех случаях, когда диета основывается на пищевой пирамиде, следует внимательно следить за массой тела ребенка.

По мере того как дети становятся старше и независимее, они чаще едят вне дома, обычно в ресторанах быстрого питания, где не соблюдаются принципы пищевой пирамиды. Поэтому посещать такие рестораны следует не более 1–2 раз в неделю. Однако дети часто сопротивляются запретам. Кроме того, с ростом числа работающих матерей многие семьи вообще питаются только в ресторанах. Большинству педиатров и диетологов остается надеяться, что родители поймут важность сбалансированной диеты.

ЛИТЕРАТУРА

- Center for Nutrition Policy and Promotion Committee: Tips for Using the Food Guide Pyramid for Young Children 2 to 6 Years Old. United States Department of Agriculture, Program Aid 1647, March 1999.
- Heird W. C. Nutritional requirements during infancy. In: Present Knowledge in Nutrition, 8th ed. / B. A. Bowman, R. M. Russell (eds.). — Washington, DC: International Life Sciences Institute (ILSI) Press, 2001. — P. 416–25.
- Heird W. C. Nutritional requirements during infancy. In: Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed. / M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike et al. (eds.) — Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. — P. 839–55.
- La Leche League International. The Womanly Art of Breast Feeding. — Franklin Park, IL: La Leche League International, 1976.
- Lawrence R. A. Breast Feeding, a Guide for the Medical Profession, 4th ed. — St. Louis: C. V. Mosby, 1994.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Reports of the Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89 (Suppl.): 525.
- Raiten D. J., Talbot J. M., Waters J. H. Assessment of nutrient requirements for infant formulas. J Nutr 1998; 128: 2059S–293S.
- Work Group on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100: 1035–39.

Глава 384

Недостаточное питание, голод и истощение

Уильям К. Хейрд (*William C. Heird*)

Недостаточное питание, голод и истощение нередко рассматривают в единстве, исходя из того, что недостаточное питание приводит к голоду, а тот (при определенной продолжительности) — к хроническому истощению. С этой точки зрения, недостаточное питание означает ограниченную возможность получения пищи, голод — острую физиологическую реакцию на это, а истощение — биохимические и/или физические последствия хронической или острой недостаточности питания. Однако такое представление вряд ли полностью справедливо. Во многих случаях, особенно в развивающихся странах, между этими явлениями действительно существует прямая связь, но далеко не все дети, проживающие в условиях недостаточного питания, испытывают голод; истощение также далеко не всегда связано с дефицитом пищевых ресурсов в данном регионе. Каждое из этих явлений по-своему сказывается на состоянии отдельных лиц, семей и всего общества. Поэтому представление об их неразрывной связи мешает оценить распространенность, причины и последствия каждого явления, требующего специфических мер коррекции.

Недостаточное питание

Это понятие может иметь разные определения, и самое широкое из них — «ограниченная или непостоянная возможность получения полноценных и безопасных пищевых продуктов в приемлемой для общества форме и приемлемым для него способом».

Питание можно оценивать с глобальной, государственной, семейной и индивидуальной точек зрения. Глобальный подход предусматривает оценку возможности накормить все население мира. С государственной точки зрения та же проблема рассматривается применительно к населению данной страны. С позиций семьи оценивается возможность домашнего производства и/или приобретения нужных пищевых продуктов, а с позиций индивидуума — количество и качество пищи для

собственного потребления. Последнее зависит не только от доступности пищи, но и от ее распределения среди членов семьи.

В некоторых развивающихся странах ограниченность пищевых ресурсов (как результат войн, неурожая и стихийных бедствий или нехватки средств на производство, импорт и/или систему распределения) затрагивает все население. Однако последствия этого, как и в развитых странах, сказываются в первую очередь на семейном и индивидуальном уровне. Опасаясь голода, семья начинает экономить деньги на продукты, что приводит не только к недостаточному питанию, но и к напряженным отношениям в семье. Вначале начинают хуже питаться женщины, затем — другие члены семьи и, наконец, дети.

Недостаточное питание формирует у людей чувство неполноценности. Поэтому и оценивать данное явление следует с позиций отдельных семей и людей, а не с научной или государственной точек зрения. Проблема возникает тогда, когда отдельный человек теряет уверенность в возможности получения пищи. Эту многоуровневую и разностороннюю проблему можно оценивать и пытаться решать разными способами.

Оценка. На глобальном и государственном уровне о недостаточности пищевых ресурсов судят по количеству людей, питание которых не соответствует основным энергетическим затратам. Это количество часто совпадает с числом лиц, страдающих истощением.

Как измерять эту проблему на семейном и индивидуальном уровне — неясно. Ограниченность пищевых ресурсов, несомненно, влияет на потребление пищи и, в конечном счете, на качество питания человека. Поэтому подсчет лиц, страдающих истощением (в частности, калорийной недостаточностью), дает некоторое представление о проблеме питания в стране. Однако при этом не учитываются ни эмоциональные составляющие проблемы, ни ее перспективы. Даже при достаточности пищи в данное время, люди могут испытывать страх перед ее нехваткой в скором будущем. Такие показатели, как рост и развитие детей, также зависят не только от наличия пищи, но и от внутрисемейных отношений. Поэтому при оценке степени недостаточности питания важно учитывать не только доступность пищевых продуктов, но и то, насколько разные члены семьи уверены в надежности своего положения.

В развитых странах для оценки этой проблемы используют анкеты с вопросами, касающимися наличия пищи, беспокойства по этому поводу, а также связи между недостаточностью питания и ощущением голода. Как и ожидалось, результаты зависели от дохода (недостаточность питания чаще отмечалась членами необеспеченных семей) и еженедельных расходов на питание.

Распространенность. Недостаточность питания особенно характерна для развивающихся стран. Согласно современным данным, до 18 % всего населения этих стран находятся в состоянии хронического истощения. В большинстве африканских стран этот показатель достигает 33 %, в Азии и тихоокеанских странах — 17 %, но в других частях света он гораздо ниже. Поскольку эти цифры отражают лишь число людей с явными признаками истощения, истинная распространенность недостаточного питания (в широком смысле слова) должна быть значительно большей. С другой стороны, хроническое истощение может зависеть не только от недостаточного питания, но и от других факторов.

В 1999 г. недостаточное питание отмечалось почти у 10 % семей в США (около 31 млн человек), но на голод жаловалось только 3 %. В центре крупных городов и сельских районах недостаточное питание беспокоит людей чаще, чем в предместьях. Это более характерно для семей афро- и латиноамериканцев, а также для матерей-одиночек. Среди таких семей опасения по поводу питания (хотя и в отсутствие голода) высказывало 20–30 %.

Типичная такая семья в США — вовсе не обязательно семья безработных: по крайней мере один человек в ней работает, но получает крайне мало. Люди вынуждены экономить на питании, расходуя свои ограниченные средства на другие нужды (оплата жилья, транспорт, медицинское обслуживание и т. д.).

Последствия. Недостаточное питание приводит к истощению. Однако оно имеет не только биологические, но и социальные последствия. Например, в этих условиях чаще рождаются дети с малой массой тела, а у кормящих женщин уменьшается количество молока. В результате замедляется психическое развитие детей; они хуже успевают в школе, а в зрелые годы реже находят высокооплачиваемую работу. Истощение снижает работоспособность и тем самым еще больше уменьшает возможность правильного питания. Этот порочный круг может

передаваться из поколения в поколение, усугубляя биологические и социальные последствия недостаточного питания.

Даже в отсутствие явных признаков истощения, человек может потреблять меньше фруктов и овощей и, следовательно, испытывать дефицит витаминов (А, Е, С и В₆), равно как и минеральных веществ (например, магния и калия) и пищевых волокон (см. табл. 386.1). Ряд исследований свидетельствует о том, что в необеспеченных семьях женщины чаще страдают избытком массы тела и ожирением, чем в семьях с достаточным питанием. Однако эта связь нелинейна: в особенно тяжелых условиях (например, при голодании детей) частота ожирения или избыточной массы тела среди женщин не отличается от таковой среди женщин из богатых семей.

Клинические проявления и лечение. Если недостаточное питание не приводит к истощению, то на это редко обращают внимание, а если и обращают, то помочь можно разве что сочувствием и советом. Однако при наблюдении за детьми из необеспеченных семей врач должен получить сведения об их рационе.

Вначале следует выяснить частоту недельного потребления основных групп пищевых продуктов (см. рис. 383.1). При подозрении на несбалансированность диеты необходимо ознакомиться с пищевым дневником матери за 3–5 дней. Это позволяет оценить потребление отдельных питательных веществ. Такой анализ может проводиться как врачом, так и диетологом.

В нужных случаях советуют изменить диету и/или прописывают необходимые добавки к ней. Многим детям помогают препараты витаминов, но подчас имеет место дефицит и основных питательных веществ. Сведения о частоте потребления продуктов каждой группы и наиболее дешевых источниках необходимых веществ сообщает диетолог. Врач должен ознакомить семью с возможностью получения помощи от государственных и/или местных организаций.

Голод

Голод — это неприятное ощущение, связанное с отсутствием пищи. Он представляет собой возможное, хотя и необязательное, следствие недостаточного питания. Поскольку разные люди даже при одинаковом питании ощущают голод по-разному,

определить это понятие еще труднее, чем недостаточное питание.

Программа по выявлению голода среди детей (Community Childhood Hunger Identification Project) на основании ответов на 8 стандартных вопросов анкеты и с учетом материального положения семей делит их на «голодные», «испытывающие риск голода» и «неголодные». В необеспеченных семьях США время от времени испытывают голод 8 % детей до 12 лет и еще 21 % относятся к группе риска. В семьях с наименьшим доходом голодные дети встречаются еще чаще (21 %), а в группу риска входит 50 %. Таким образом, почти $\frac{3}{4}$ детей из беднейших семей в США недостаточно питаются, причем многие из них испытывают настоящий голод. С другой стороны, все это, очевидно, не достигает той степени, при которой развивается хроническое истощение.

Психические отклонения отмечаются у детей из 10–30 % малоимущих семей и гораздо реже в обеспеченных семьях. В малоимущих «голодных» семьях эти отклонения встречаются особенно часто. По данным одного из исследований, в специальном обучении нуждались дети из 29 % «голодных» семей, 15 % из семей группы риска и 14 % из группы «неголодных». Обращение к психиатру отмечено в анамнезе детей из 21, 12 и 5 % семей этих групп соответственно. При равной степени необеспеченности семей неуспеваемость в школе, тревожные состояния, раздражительность, агрессивность и вызывающее поведение у детей «голодной» группы отмечались чаще, чем у «неголодной». Сходные данные получены при обследовании детей с хроническим истощением в развивающихся странах.

Обнаруженные корреляции не обязательно свидетельствуют о причинно-следственных отношениях. Хотя голод и может лежать в основе поведенческих сдвигов, нельзя исключить, что и голод, и эти сдвиги порознь зависят от какой-то третьей причины. Например, больные или вынужденные постоянно сводить концы с концами родители хуже справляются с планированием питания и закупкой продуктов. Иными словами, дети в таких семьях чаще остаются голодными, но их поведение не в меньшей или даже в большей степени зависит от других семейных проблем.

Клинические проявления и лечение. Природа голода не позволяет точно определить это состояние. Поскольку среди разных людей, даже питающихся одинаково, одни ощущают голод, а

другие — нет да и один и тот же человек в разные дни чувствует его по-разному, опрос детей или родителей не дает надежных результатов.

В таких случаях целесообразно использовать анкеты, аналогичные разработанной Программе, упомянутой выше. Детей из «голодных» или «испытывающих риск голода» семей необходимо обследовать на предмет возможного дефицита каких-либо питательных веществ, при выявлении дефицита — назначать соответствующие добавки или советовать изменить диету. Родителей этих детей следует направлять за помощью в соответствующие организации.

Истощение

Безуспешные поиски конкретной причины или причин истощения, так же как попытки их устранения, продолжаются не один десяток лет. Основное внимание уделяется дефициту то белка, то калорий, то микроэлементов. В настоящее время среди причин истощения обсуждаются низкая масса тела при рождении, дефицит отдельных витаминов и микроэлементов, инфекционные заболевания, неправильное кормление, занятость женщин, низкий доход семьи, упадок сельского хозяйства, загрязнение окружающей среды, урбанизация и т. п. Соответственно предлагаются разнообразные способы решения этих проблем, как то: пропаганда методов правильного кормления детей, соблюдение интервала между родами, обогащение продуктов питания некоторыми веществами (например, витамином А, железом и/или цинком), борьба с безработицей, развитие сельского хозяйства и т. п. Разнообразие подходов к этой глобальной проблеме во многом отражает недостаточное ее понимание.

Истощение — проблема многосторонняя, и ее решение на государственном уровне требует ответственности и сотрудничества ведомств, занимающихся вопросами здравоохранения, сельского хозяйства, образования и экономики. Частая смена приоритетов не только не способствует объединению усилий всех этих ведомств, но и создает у руководящих работников впечатление непреодолимой сложности проблемы, препятствуя выработке единого подхода к ее решению.

Общий подход к проблеме истощения (или нарушения питания) предложен Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ). Истощение — это одновременное биологическое следствие недостаточного пита-

ния и болезни, причем то и другое тесно связаны с социальными и экономическими условиями жизни. Недостаточное питание нельзя рассматривать отдельно от других проблем развития, поскольку оно является отражением этих проблем.

Предложенный подход требует также открытого обсуждения любых гипотез, касающихся причин истощения. Истощение нельзя сводить к какой-нибудь одной причине (например, нехватке пищи, плохому медицинскому обслуживанию, неправильной методике кормления или неразвитости сельского хозяйства). Наконец, необходимо, чтобы самые широкие круги населения понимали, что универсальных причин и путей решения проблемы истощения не существует. Попытки ее решения только путем улучшения питания или медицинского обслуживания могут быть успешными лишь в определенных условиях. Нельзя навязывать меры, обязательные для любой страны или всего мира.

Оценка. Традиционно оценивают лишь физические показатели истощения (клинические, антропометрические и биохимические) и, возможно, его непосредственные, связанные с питанием причины. Однако более широкая оценка ситуации требует дополнительных методов и подходов, включающих анализ не только питания, но и состояния системы здравоохранения и вопросов распределения ресурсов на семейном, местном и государственном уровнях.

Тем не менее распространенность истощения среди детей дошкольного возраста с успехом оценивается по таким антропометрическим показателям, как рост и масса тела по отношению к возрастной норме и масса тела по отношению к росту. Первый из этих параметров отражает суммарный эффект недоедания на протяжении всей жизни ребенка, второй — уровень питания не только в настоящее время, но и за некоторый предшествующий срок, а третий — только в настоящее время. Величины, составляющие 80–90 % от стандартных, считаются аномально низкими.

Перечисленные показатели достаточно чувствительны, но ничего не говорят о конкретной причине истощения. На их основании невозможно выявить сравнительный вклад нарушения питания, инфекционных заболеваний, низкой массы тела при рождении, плохого ухода, низкого дохода семьи, неравномерного распределения пищи и т. п. Учет всех этих факторов необходим для общей

оценки ситуации, тогда как биохимические и/или антропометрические показатели отражают просто тяжесть и распространенность истощения, позволяя судить об их динамике в данном регионе или в данной социальной группе.

Распространенность. В 2000 г. в развивающихся странах недостаточная масса тела (по отношению к возрасту) была зарегистрирована у 26,7 %, а низкорослость — у 32,5 % детей дошкольного возраста. Эти показатели примерно на 11 и 15 % соответственно ниже, чем в 1980 г., что свидетельствует о существенном улучшении ситуации, по крайней мере в некоторых регионах. Однако за 20 лет население развивающихся стран увеличилось, и поэтому общее число детей с отставанием массы тела и роста изменилось гораздо меньше.

В США и других развитых странах истощение встречается крайне редко. Согласно данным III Национального обзора (National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1991), отставание в росте (ниже 5-го перцентиля) отмечалось у 4–5 % детей в возрасте от 2 мес. до 11 лет. Примерно то же самое имело место двумя 10-летиями раньше (обзор 1971–1974 гг.). Среди бедных семей частота истощения у детей не превышала таковую среди общего населения. Это подтверждает данные ЮНИСЕФ о важнейшей роли не только питания, но и правильного ухода за детьми.

Однако среди госпитализированных детей в США и других развитых странах истощение встречается столь же часто, что и в развивающихся странах.

Последствия. Истощение влияет не только на текущие показатели заболеваемости и смертности, но и на дальнейшее психическое развитие, социальную адаптацию, работоспособность и финансовое благополучие человека. Проспективные исследования показывают, что выраженное истощение (масса тела менее 60 % возрастной нормы) увеличивает смертность детей более чем в 8 раз, умеренное истощение (масса тела 60–69 % возрастной нормы) — в 4–5 раз и даже легкое (масса тела 70–79 % возрастной нормы) — в 2–3 раза. Эти данные говорят о том, что более чем в 50 % случаев дети погибают от причин, прямо или косвенно связанных с истощением, причем в 83 % случаев причиной смерти является истощение умеренной или легкой степени. Основную роль при этом играют инфекционные заболевания, развивающиеся на фоне истощения.

Перенесенное в детстве истощение часто обуславливает низкие показатели роста и массы тела в юности и зрелом возрасте, что сопровождается снижением мышечной массы и силы. Это не может не сказаться на работоспособности, а у женщин — еще и на репродуктивной функции. Истощение влияет также на психическое развитие и школьную успеваемость детей. По стандартным психологическим тестам они отстают от своих сверстников из той же социальной группы на 5–15 пунктов. Тот факт, что тяжелое истощение замедляет психическое развитие детей в большей степени, чем легкое или умеренное, доказывает влияние истощения на интеллект.

Неясно, можно ли одним лишь изменением питания уменьшить отставание детей в психическом развитии. Однако в сочетании с общим улучшением условий дома и в школе это наверняка поможет. Чем раньше все это будет сделано, тем лучше будет результат.

Профилактика. Биологические и поведенческие проявления недостаточного питания и истощения глубоко затрагивают социальную сферу жизни. Решение проблемы истощения возможно лишь при участии специалистов самого разного профиля. Например, такая простая мера, как снабжение населения витамином А, требует заинтересованности отдельных семей, местных сообществ, врачей, руководителей программ и политиков. В решении проблем питания центральное место должны занимать биологические науки.

Отношение к недостаточности питания и истощению в развитых и развивающихся странах во многом связано с общей политикой государства. Главное — понять причины этих проблем, которые, хотя в глобальном масштабе и связаны с бедностью, в каждой стране имеют свои особенности и поэтому не всегда очевидны. Например, в большинстве развитых стран не все недоедающие люди живут в бедности, и не все живущие в бедности голодают. В развивающихся странах истощение у детей (вследствие плохого здоровья и ухода) встречается и в семьях, имеющих неограниченный доступ к пищевым продуктам. Таким образом, недостаточное питание и истощение могут зависеть от социальной, экономической и экологической ситуаций в данное время и в данном месте. Подходы к решению проблемы, равно как и отношение к ней отдельных людей и целых народов, определяются множеством конкретных факторов. Например, малообеспечен-

ные семьи часто отказываются от изменений своего образа жизни или использования новых продуктов питания, несмотря на целесообразность таких изменений и положительного отношения к ним соседей.

Многие программы не достигают успеха из-за того, что недостаточно учитывают реакцию населения. Некоторые из таких программ, начавшиеся в развивающихся странах, проходят оценку в настоящее время. Можно надеяться, что эти усилия приведут к улучшению питания населения и уменьшат число детей с истощением.

Клинические проявления и лечение. Истощение может иметь разную тяжесть. Легкое истощение (например, недостаточное потребление отдельных питательных веществ) требует тех же терапевтических подходов, что и недостаточное питание. Лечение авитаминоза рассматривается в гл. 386, а лечение наиболее тяжелых форм истощения — в следующем разделе настоящей главы.

Белково-энергетическая недостаточность

Нарушение питания можно рассматривать на примере дефицита какого-либо одного из питательных веществ, хотя обычно речь идет о недостаточности сразу нескольких из них. Так, при дефиците белка и калорий в диете в первую очередь говорят о белково-энергетической недостаточности (БЭН), хотя это почти всегда сопровождается дефицитом и других питательных веществ.

В случае нарушения питания, обусловленного недостаточным потреблением пищи, используется термин «первичная недостаточность», а когда это нарушение связано с повышенной потребностью в питательных веществах, снижением их всасывания в ЖКТ и/или увеличением потерь — «вторичная недостаточность». Для детского населения развивающихся стран наиболее характерна первичная недостаточность питания, в развитых странах чаще встречается вторичная.

БЭН как первичная, так и вторичная может проявляться по-разному — от небольшого отставания роста и/или массы тела от возрастной нормы до тяжелого истощения. Две наиболее тяжелые формы БЭН — маразм и квашиоркор — издавна рассматривают как разные состояния, исходя из того, что причиной маразма служит преимущественно калорийная недостаточность, а причиной кваши-

оркора — белковая. В настоящее время выделяют и третье состояние — маразм-квashiоркор, при котором имеются проявления того и другого. Клинические и биохимические признаки этих состояний имеют много общего. Например, низкая концентрация альбумина в плазме, которую считают характерной для квашиоркора, часто встречается и у детей с клиническими проявлениями маразма. В настоящее время предпочитают использовать термины «отечная» (квashiоркор) и «неотечная» (маразм) формы БЭН. Причины, лежащие в основе клинически разных форм БЭН, практически одинаковы. К ним относятся социальные и экономические (бедность и необразованность), культурные (пищевые табу), биологические (нарушение питания матери, нехватка грудного молока) факторы, равно как и факторы окружающей среды (теснота и антисанитарные условия жизни).

Клинические проявления. При *неотечной БЭН* (маразм) ребенок вначале перестает прибавлять в массе тела (а затем и худеет), становится раздражительным или, напротив, апатичным, в конце кон-

цов развивается кахексия. По мере исчезновения подкожного жира кожа становится морщинистой и дряблой. Жировые подушечки со щек исчезают в последнюю очередь, так что лицо ребенка долго сохраняет относительно нормальный вид. Живот может быть вздутым или уплощенным с легко заметной перистальтикой кишечника. Мышцы атрофируются и теряют тонус. Температура тела обычно несколько снижается, пульс замедляется. Как правило, возникает запор, хотя иногда развивается голодный понос с частым выделением небольшого количества слизистого кала.

Симптомы *отечной БЭН* (квashiоркор) вначале неотчетливы и включают сонливость, апатию или раздражительность. В дальнейшем замедляется рост, атрофируется мышечная ткань, падает сопротивляемость организма, возрастает восприимчивость к инфекциям, возникает рвота, понос и анорексия. Подкожная ткань становится дряблыми. Рано появляющиеся отеки (рис. 384.1) могут маскировать отставание в массе тела. Печень увеличивается. Внутренние органы обычно



Рис. 384.1. Двухлетний мальчик с квашиоркором (А); генерализованные отеки, типичные изменения кожи и состояние про-
страции. (Б) Тот же ребенок; облысение, апатичное и страдальче-
ское выражение лица; отек лица и изменения кожи видны более
отчетливо (Фотографии предоставлены Moises Behar, Институт
питания Центральной Америки и Панамы, Гватемала.)

отекают раньше, чем лицо или конечности. Часто развивается дерматит с потемнением трущихся участков кожи, но открытые ее участки (в отличие от пеллагры, см. гл. 386) остаются чистыми. Иногда отмечается местная или генерализованная депигментация кожи. Волосы становятся редкими и тонкими, а у темноволосых детей местами рыжеют или седеют.

Патофизиология. Многие проявления БЭН представляют собой адаптивные реакции. Так, при недостаточном потреблении калорий и/или белка снижается физическая активность и расходование энергии. Однако, несмотря на это, происходит мобилизация жировых запасов, необходимая для удовлетворения текущих, пусть и сниженных энергетических потребностей. После истощения жировых запасов начинается распад белка, за счет чего образуются субстраты, поддерживающие основной обмен.

Почему у одних детей БЭН сопровождается отеками, а у других — нет, остается неясным. Предполагается роль многих факторов. Потребности и состав тела у разных детей к моменту развития заболевания могут быть различными. Кроме того, избыточное кормление ребенка углеводами на фоне клинических признаков маразма приводит к снижению потребления белка и мобилизации белковых запасов организма. В конце концов снижается синтез альбумина и развивается гипоальбуминемия с отеками. Вторично происходит и жировая инфильтрация печени, обусловленная, вероятно, усилением липогенеза вследствие избыточного поступления в организм углеводов. В качестве причины отеочной БЭН предполагается и отравление афлатоксином. Наконец, важной причиной развития отеков при квашиоркоре может быть токсическое действие свободных радикалов. В пользу этого предположения свидетельствует низкая концентрация метионина (предшественника цистеина) — одной из аминокислот, необходимых для синтеза главного антиоксиданта глутатиона, а также низкая скорость синтеза глутатиона у детей с отеочной БЭН. При неотечной БЭН скорость его синтеза остается нормальной.

Лечение. Обычный подход к лечению БЭН включает три этапа. Первый — стабилизационный; он продолжается не более 24–48 ч. В этот период при наличии обезвоживания проводят регидратацию и начинают вводить антибиотики для контроля инфекции. Поскольку нужное количество

жидкости определить трудно, лучше вводить ее через рот. При внутривенном введении жидкости необходимо часто проверять степень обезвоживания, особенно в первые 24 ч.

На втором этапе продолжают вводить антибиотики (меняя их в случае неэффективности) и переводят ребенка на диету (около 75 кал/кг и 1 г/кг белка в сутки) с достаточным количеством электролитов, микроэлементов и витаминов. Этот этап продолжается обычно 7–10 сут. Если ребенок не может есть из чашки или бутылочки, пищу лучше вводить через носовой зонд, а не парентерально.

К концу второго этапа отеки обычно спадают, инфекция подавляется, ребенок начинает проявлять больший интерес к окружающему, у него восстанавливается аппетит. Это позволяет перейти к третьему этапу лечения, который заключается главным образом в кормлении. Ребенка постепенно переводят на восстановительную диету со 150 ккал/кг и 4 г/кг белка в сутки.

В развивающихся странах третий этап лечения часто проводят на дому. Однако гораздо лучше продолжать лечение в больнице. Это позволяет уделять больше внимания обучению матери, что крайне важно для профилактики повторных случаев БЭН.

Железо обычно начинают добавлять лишь на конечном этапе лечения, чтобы его количество не превысило связывающую способность ограниченных запасов трансферрина, иначе это может вредно сказаться на белковом обмене. На ранних этапах лечения свободное железо может усиливать окислительный стресс, что способствует развитию отеков.

ЛИТЕРАТУРА

- Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 519–20.
- Cooper A., Heird W. C. Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1132–41.
- Karp R. Malnutrition among children in the United States: The impact of poverty. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. / M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike et al. (eds.) — Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. — P. 989–1001.
- Kleinman R. E., Murphy M., Little M. et al. Hunger in children in the United States: Potential behavioral and emotional correlates. *Pediatrics* 1998; 101(1). www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/1/e3; hunger, children, mental health, poverty.

Pelletier D. L., Olson C. M., Frongillo E. A. Jr. Food insecurity, hunger, and undernutrition. In: *Present Knowledge in Nutrition*, 8th ed. / B. A. Bowman, R. M. Russell (eds.). — Washington, DC: ILSI Press, 2001. — P. 701–13.

World Health Organization: *Management of Severe Malnutrition. A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers.* — Geneva: WHO, 1999.

Глава 385

Ожирение

Патриция А. Донохью
(*Patricia A. Donohue*)

Несмотря на все мероприятия, направленные на снижение потребления жиров (с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний), распространенность избыточной массы тела и ожирения в США постоянно увеличивается. Вследствие этого среди детей возрастает частота так называемых взрослых заболеваний (сахарного диабета типа 2, гипертонической болезни и гиперлипотеидемии).

Большинство авторов определяют ожирение как превышение индекса массы тела (ИМТ; масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах в квадрате, $\text{кг}/\text{м}^2$) 95-го перцентиля половозрастной нормы (см. т. 1, рис. 15.2, А и Б). Тех, у кого ИМТ находится между 85-м и 95-м перцентилем, относят к лицам с избыточной массой тела, при которой возрастает риск ожирения и сопутствующих ему заболеваний (см. также гл. 383). Ожирение у взрослых обычно диагностируют в тех случаях, когда ИМТ превышает $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Высокий ИМТ у лиц обоего пола и всех возрастных групп сопровождается избыточным содержанием жира в организме (исключение составляют люди с очень большой массой мышц, например культуристы). С нормативами ИМТ для лиц разного пола и возраста можно ознакомиться в Центре по контролю заболеваемости США (www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes).

Этиология. Ожирение связано с нарушением взаимодействия множества генетических и средовых факторов, участвующих в регуляции жировых запасов организма. На той стадии эволюции человека, когда добыча была связано с огромным физическим усилием (охота, сбор корней) и постоянно существовала угроза голодания, сфор-

мировался генотип, способствующий сохранению энергетических запасов. В условиях обилия высококалорийной пищи и неограниченного доступа к ней этот «экономный» генотип начинает играть отрицательную роль. Профилактика и лечение ожирения требуют учета этого взаимодействия между генетикой и окружающей средой.

Общая величина энерготрат играет важнейшую роль в поддержании массы тела. Существуют мощные механизмы, направленные на ее сохранение; при ее снижении расход энергии уменьшается, а при увеличении — возрастает. Та конкретная масса тела («точка настройки»), при которой включаются эти механизмы, контролируется множеством генетических факторов. Расходование энергии в покое (основной обмен) у лиц разных этнических групп различен: в препубертатном возрасте у детей белой расы (независимо от процента жира в организме и пола) оно выше, чем у темнокожих. Генетические факторы могут определять также меньшую физическую активность и меньший основной обмен у тех детей, у которых позднее разовьется ожирение. Таким образом, в этиологии ожирения важная роль принадлежит генетической регуляции расходования энергии и теплопродукции. Эти процессы контролируются, в частности, через активность симпатической нервной системы и синтез митохондриальных белков, разобщающих окислительное фосфорилирование.

Роль факторов окружающей среды иллюстрируется значительным ростом распространенности ожирения за последние 20 лет. За столь короткий срок набор генов, естественно, измениться не мог. Как показывают результаты мускатайнского исследования (табл. 385.1), распространенность ожирения резко увеличилась не только среди взрослых, но и среди лиц гораздо более молодого возраста. В некоторых группах населения США она особенно высока и возрастает особенно быстро среди женщин. Это характерно не только для взрослых (табл. 385.2), но и для девушек, вступающих в период полового созревания. За последние 10 лет распространенность ожирения увеличилась на всей территории США. Это обусловлено как ростом потребления пищи, так и снижением физической активности населения. Другой иллюстрацией влияния факторов внешней среды является развитие ожирения при лечении лейкозов или опухолей гипоталамуса, а также краниофарингиомы.

Таблица 385.1

Распространенность избыточной массы тела среди школьников, по данным мускатайнского исследования (штат Айова, США)*

Год (число обследованных)	Возраст (лет)			Всего (%)
	12-14	15-17	18	
<i>Девушки</i>				
1971 (1072)	17,5	16,3	25,0	17,4
1981 (906)	18,7	17,9	20,0	18,4
1992 (1139)	31,4	30,0	22,7	30,5
<i>Юноши</i>				
1971 (978)	16,8	11,9	26,9	15,4
1981 (921)	19,6	16,5	10,8	17,9
1992 (1191)	28,5	21,8	33,9	25,9

* ИМТ больше 85-го перцентиля, нормального для данного пола и возраста.

Таблица 385.2

Распространенность ожирения (ИМТ > 30 кг/м²) в разных этнических группах США в 1988-1994 гг.

Обследуемые	Возрастные группы (лет)							Всего 20-74
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80	
<i>Мужчины</i>								
Белые, не латиноамериканцы	12,0	17,1	22,7	30,6	25,3	20,4	7,7	20,0
Черные, не латиноамериканцы	19,1	20,3	27,3	21,5	25,6	19,5	11,1	21,3
Мексиканцы	13,3	17,9	32,9	37,1	26,6	18,5	4,4	23,1
<i>Женщины</i>								
Белые, не латиноамериканки	13,1	22,4	22,6	33,5	28,3	23,7	14,3	22,4
Черные, не латиноамериканки	23,4	35,5	44,6	50,1	45,4	38,3	20,5	37,4
Мексиканки	22,4	34,7	44,7	43,0	39,1	24,3	19,1	34,2

На роль наследственности указывают результаты многих исследований. Конкордантность по ожирению среди однойцовых близнецов выше, чем среди двуйцовых. У приемных детей, даже в зрелом возрасте, ИМТ сходен с таковым у их биологических сибсов (от обоих родителей или одного).

На крупных популяциях из различных этнических групп получены статистические доказательства рецессивного наследования таких параметров, как ИМТ, содержание абдоминального висцерального жира, распределение жировых запасов, а также ожирения. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания имеют тенденцию концентрироваться в определенных семьях. Доказательства этого получены во многих исследованиях, в том числе и среди американских индейцев племени Пима.

Эпидемиология. Риск ожирения у взрослых можно предвидеть еще в детском возрасте. Такие

параметры, как АД и уровень липидов в крови, а также ожирение у детей обычно сохраняются в дальнейшей жизни. Ожирение в детстве и само по себе увеличивает заболеваемость и смертность среди взрослых лиц даже с нормальной массой тела. С ростом распространенности ожирения происходит и «омоложение» тяжелых заболеваний. Так, учащение случаев сахарного диабета типа 2 среди детей и подростков прямо связано с эпидемией ожирения.

Риск ожирения у детей возрастает при ожирении у родителей, особенно у матери. Большая масса тела плода при рождении также увеличивает вероятность ожирения в последующие годы, а главными факторами, определяющими высокую массу тела новорожденного, являются сахарный диабет и (в меньшей степени) ожирение у матери (табл. 385.3).

Таблица 385.3

Отношение шансов ожирения в молодом возрасте при ожирении или его отсутствии в детстве и у родителей

Возраст (лет)	Ожирение в детстве	Ожирение у родителей	
	да против нет	у одного против нет	у обоих против нет
1–2	1,3	3,2	13,6
3–5	4,7	3,0	15,3
6–9	8,8	2,6	5,0
10–14	22,3	2,2	2,0
15–17	17,5	2,2	5,6

Данные III Национального исследования здоровья и питания (NHANES III) отражают влияние недостаточной физической активности на развитие ожирения. Низкая физическая активность прямо связана с сидением за телевизором, увеличение массы тела у растущих детей пропорционально времени, проводимому за этим занятием. Калифорнийское исследование показало, что у школьников 3-го класса ограничение времени просмотра телевизионных передач значительно снижает скорость прибавки массы тела. Среди детей 8–16 лет (даже с учетом расы, семейного дохода, потребления калорий и физической активности) выявлена положительная связь между проведенным за телевизором временем и распространенностью ожирения.

Патогенез. Экспериментальные модели многогенного наследования. У грызунов к ожирению приводят спонтанные мутации многих одиночных генов, и это служит основанием для поиска их аналогов (генов-кандидатов) у человека (табл. 385.4). Некоторые синдромы у людей сходны с таковыми у грызунов. Аутосомно-рецессивные мутации одиночных генов выявлены у мышей с ожирением (*ob/ob*, *Lep^{ob}*) и сахарным диабетом (*db/db*, *Lep^{db}*). При этих мутациях у мышей одного и того же генотипа формируется фенотип, характеризующийся выраженной гиперфагией, ожирением, сахарным диабетом типа 2, нарушением термогенеза и бесплодием (гипогонадотропный гипогонадизм). За фенотип мышей *Lep^{ob}* ответственна мутация гена, кодирующего белок *лептин*. У этих мышей уровень лептина существенно снижен. У человека выявляемые в редких случаях мутации гена лептина (*LEP*) приводят лишь к дефициту этого белка и роль таких мутаций в развитии ожирения остается недоказанной. Популяционные исследования

и генетический анализ у большого числа больных с ожирением и/или сахарным диабетом не выявили мутаций в этом локусе. Клонирование гена рецептора лептина (*Lepr*) позволило охарактеризовать мутации, ответственные за фенотип *db/db* у мышей, и гомологичные фенотипы у крыс линий Zucker fatty (*fa/fa*) и Koletsky. Таким образом, спонтанные мутации одного и того же гена *Lepr* у грызунов трех разных линий приводят к формированию одного и того же фенотипа. По составу тела и уровню лептина мыши-гетерозиготы по мутациям *ob* или *db* занимают промежуточное положение между гомозиготами дикого типа и гомозиготами-мутантами. Что касается человека, то мутация гена рецептора лептина была найдена у sibсов из трех семей, страдающих ранним и тяжелым ожирением. У этих гомозигот отсутствовало половое развитие и была снижена секреция гормона роста и тиреотропного гормона (ТТГ). Судя по результатам популяционных исследований, масса тела в большей степени зависит от мутаций в генетическом локусе рецептора лептина, чем в локусе самого лептина.

Аутосомно-рецессивный признак «пузатости» (*tubby*), обусловленный мутацией гена *TUB*, ассоциирован со слабее выраженными ожирением и инсулинорезистентностью без явной гиперфагии. Гиперлиппротеидемия у этих мышей зависит от генотипа и у самцов проявляется отчетливее, чем у самок. Фенотип *tubby* включает также дегенерацию сетчатки и нейросенсорную тугоухость, сходные с таковыми у больных с синдромами Ашера, Альстрема и Барде–Бидля. Однако у человека мутации гена *TUB* до сих пор не описаны.

У «тучных» (*fatty*) мышей (*fat/fat*) рецессивно наследуемая мутация вызывает гиперинсулинемию без гипергликемии и позднее ожирение, также выраженное слабее, чем у мышей *ob/ob* или *db/db*. Гиперинсулинемия на самом деле обусловлена повышенным содержанием в крови проинсулина. Молекулярный дефект локализован в гене, кодирующем карбоксипептидазу E — эндопептидазу, необходимую для превращения прогормонов в активные гормоны: проинсулина в инсулин и проопиомеланокортина (ПОМК) в адренотропный гормон (АКТГ), меланоцитстимулирующий гормон (МСТГ), β-эндорфин и β-липопротеид. Роль мутаций гена карбоксипептидазы E при ожирении у человека неизвестна, однако она может быть связана с мутациями гена прогормонконвертазы 1. У таких больных ожирение сопровождается

Таблица 385.4

Мутации у грызунов, приводящие к ожирению, участки генетического сцепления и гомологи у человека

Грызуны	Фенотип	Ген	Способ наследования (аутосомный)	Хромосома у грызунов	Участок генетического сцепления у человека	Мутация у человека	Мутантный белок
Мыши	Агути	A ^y	Доминантный	2	20q11	Нет ¹	ASP
	Сахарный диабет	db	Рецессивный	4	1p31	Да	Рецептор лептина
	Тучность (Fat)	fat	Рецессивный	8	4q21	Нет ²	Карбоксипептидаза
	Ожирение (Obese)	ob	Рецессивный	6	7q31	Да	Лептин
	«Пузатость» (Tubby)	tub	Рецессивный	7	11p15	Нет	Фосфодиэстераза
Крысы	Тучность (Fatty)	fa	Рецессивный	5	1p31	Да	Рецептор лептина
	Полнота (Corpulent)	fa ^K	Рецессивный	5	1p31	Да	Рецептор лептина

¹ ASP препятствует связыванию МСГ с его рецептором МС4R. С ожирением у человека ассоциированы разные мутации МС4R.

² Карбоксипептидаза E необходима для нормального процессинга прогормонов под действием прогормонконвертазы 1 (ПК1). Мутации ПК1 ассоциированы с ожирением у человека.

нарушением процессинга проинсулина, что приводит к сахарному диабету, гиперпроинсулинемии и дефициту АКТГ (из-за нарушения процессинга ПОМК). Описан также ряд больных с мутациями гена ПОМК, ранним и выраженным ожирением и дефицитом АКТГ. Волосы у них (в отличие от других членов семьи) были рыжими.

Доминантная «желтая» (yellow) мутация у мышей агути (agouti) обуславливает желтый цвет шерсти (в отличие от желто-черной полосатой окраски дикого типа), ожирение и сахарный диабет. Это был первый из клонированных генов ожирения у грызунов, а в дальнейшем были найдены десятки его аллелей, по-разному проявляющихся в фенотипе. Молекулярный дефект при наиболее доминантной форме мутации гена *Ay* заключается в делеции его 5'-регуляторного участка. Избыточная продукция сигнального белка агути (ASP) при этом обусловлена эктопической экспрессией его мРНК во многих тканях, тогда как в норме она экспрессируется только в коже. ASP и родственные ему пептиды AgRP препятствуют связыванию природного лиганда с рецепторами меланокортина 1–4 (MC1R–MC4R), каждый из которых по-разному экспрессируется в разных тканях. У человека мутации гена ASP пока не обнаружены, но некоторые мутации гена MC4R ассоциируются с ожирением. В Германии и Франции мутации гена этого рецептора находят почти у 10 % лиц с ожирением независимо от возраста. В США такие мутации, по-видимому, встречаются реже. Доминантный характер этих мутаций обусловлен, по всей вероят-

ности, гаплонедостаточностью, а не доминантным негативным эффектом.

Регуляция потребления пищи. В регуляции потребления и расходования энергии взаимодействуют афферентная сигнализация, эффекторная и нейроэндокринная системы. Важным компонентом этой сложной системы является гормон лептин. Его уровень в плазме зависит от содержания жира, и у женщин он выше, чем у мужчин. Лептин вырабатывается практически только в жировой ткани и действует на гипоталамические центры, изменяя активность двух эффекторных систем. При низкой концентрации лептина и инсулина в плазме (как это бывает при голодании и потере массы тела) потребление пищи возрастает, а расход энергии уменьшается. Это обусловлено стимуляцией синтеза нейропептида Y, а также, вероятно, угнетением активности симпатической нервной системы и других усиливающих катаболизм систем. При высокой концентрации лептина и инсулина (что наблюдается при кормлении и прибавке массы тела) потребление пищи уменьшается, а расходование энергии увеличивается за счет, в частности, усиления секреции меланокортина и кортиколиберина, или кортикотропин-рилизинг гормона (КРТ). Список нейропептидов, влияющих на энергетический баланс, стремительно возрастает. Многие из них перечислены в табл. 385.5. К наиболее важным пептидам, стимулирующим потребление пищи, относятся орексины А и В, которые секретируются гипоталамусом, а также грелин, вырабатываемый в желудке.

Таблица 385.5

**Белки ЦНС (нейропептиды), участвующие
в энергетическом обмене**

Нейропептиды	Регуляция лептином или инсулином
<i>Стимулирующие аппетит</i>	
Нейропептид Y*	Снижают
Пептид, родственный агут**	Снижают
Мелатонин	Снижают
Орексин А и В (гипокретин 1 и 2)	Снижают
Галанин	Неизвестно
Норадреналин	Неизвестно
Герлин	Неизвестно
<i>Угнетающие аппетит</i>	
α -Меланоцитстимулирующий гормон*	Повышают
Кортиколиберин*	Повышают
Тиролиберин*	Повышают
Транскрипт, регулируемый кокаином и амфетаминем*	Повышают
Интерлейкин-1 β *	Повышают
Урокортин*	Неизвестно
Глюкагоноподобный пептид 1	Неизвестно
Окситоцин	Неизвестно
Нейротензин	Неизвестно
Серотонин	Неизвестно

* Влияют и на потребление пищи, и на расходование энергии, что приводит к изменению запасов жира.

Большинство данных приведено с разрешения из: Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr. et al. Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404: 661–71.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГНЧС). Адреналэктомия полностью или частично устраняет генетическое, алиментарное и гипоталамическое ожирение у мышей и крыс. Глюкокортикоиды же (даже в следовых дозах) восстанавливают ожирение, что указывает на повышенную чувствительность к стероидам в этих случаях. У человека и животных с гиперкортизолиемией наблюдается выраженное ожирение. Однако эффект адреналэктомии у животных может быть следствием не только дефицита глюкокортикоидов, но и вторичного усиления секреции КРГ гипоталамусом и АКТГ гипофизом. В опытах на животных введение в ЦНС КРГ и родственного ему гормона уркортина воспроизводит проявления стрессорной реакции, в частности анорексию. Эти результаты дают основания предполагать, что лечебное вмешательство в состоянии ГНЧС способ-

но изменить фенотип некоторых больных с генетическим ожирением.

Модели полигенного наследования. У мышей определенных линий имеет место полигенное наследование ожирения, при котором предрасположенность к нему (при содержании на богатой жирами диете), уровень холестерина в плазме, локализация жировых депо определяются множеством генетических локусов. Полигенные модели ожирения обнаруживают большее сходство с фенотипами ожирения у человека, чем дефекты одиночных генов. Однако и они, по всей вероятности, играют роль в генетике ожирения у человека.

Результаты модификации генов. При изучении ожирения используют и методы модификации генов. Результаты этих модификаций наряду с другими экспериментальными воздействиями представлены в табл. 385.6.

Клинические проявления. Ожирение у человека в редких случаях может быть связано с дефектом одиночных генетических локусов. Примерами служат синдромы Прадера–Вилли, Барде–Бидля и Альстрема, при которых причина ожирения остается неизвестной. Эти синдромы обычно диагностируются уже при физикальном обследовании по наличию характерных дизморфических признаков. К избыточной массе тела могут приводить и некоторые гормональные сдвиги, такие как гипотиреоз, синдром Кушинга и генерализованная дисфункция гипоталамуса. Однако все это редко наблюдается у типичных больных, обследуемых по поводу ожирения.

У детей ожирение чаще всего ассоциируется с высоким ростом, несколько опережающим норму костным возрастом и относительно ранним началом полового развития. Быстрый рост не дает оснований заподозрить гипотиреоз или гиперкортизолиемию, которые, напротив, задерживают созревание скелета и полового развития и ведут к низкорослости. У многих подростков имеется также *acanthosis nigricans* — гипертрофическая гиперпигментация кожи (обычно на затылке и в кожных складках). Этот признак ассоциируется с инсулинорезистентностью и высоким риском сахарного диабета типа 2.

Лабораторные данные, диагноз и дифференциальная диагностика. Ожирение обычно можно диагностировать уже при осмотре больного. При необходимости по графику ИМТ определяют, превышает ли он 95-й процентиль возрастного пока-

Таблица 385.6

Трансгенные модели модификации размеров тела и содержания жира

Увеличение	Уменьшение	Отсутствие изменений при нормальной диете
MC4R Н	D ₁ -рецептор дофамина Н	КРГ Н
Рецептор 5-ГТ2с Н	Гиперэкспрессия РБ-1	НПУ Н
Гиперпродукция КРГ	Тирозинфосфатаза 1В Н	ФНО-α Н
Удаление бурого жира	GLUT4 Н	РБ 3 Н
β ₂ -адренорецептор Н (+/-)	Мелатонин Н	
Гиперэкспрессия CLUT4 в жировой ткани	Гиперэкспрессия ЛПЛ	
Рецептор 1 НПУ Н	ПКА Р1β Н	
Nhh2 Н	РАИП Н гетерозиготы	
Гиперэкспрессия 11β-ГСД-1 в жировой ткани		

Примечание: MC4R — рецептор меланокортина 4; Н — нокаут гена; 5-ГТ2с — гидрокситриптофан 2с; КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин); GLUT4 — транспортер глюкозы 4; НПУ — нейропептид Y; Nhh2 — один из двух факторов транскрипции «спираль-петля-спираль», экспрессирующийся в нервной системе мышей в процессе развития; РБ — разобщающий белок; ЛПЛ — липопротеидлипаза; ПКА Р1β — регуляторная субъединица 1β протеинкиназы А; РАИП — рецептор, активируемый индукторами пероксисом; ФНО — фактор некроза опухолей; 11β-ГСД — 11β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 1.

зателя. Ранним признаком риска ожирения служит быстрое восстановление ИМТ. В норме ИМТ после грудного возраста падает до минимума, а затем начинает возрастать. Раннее начало этого возрастания сопряжено с повышенным риском ожирения.

На отсутствие гипотиреоза и гиперкортизолеми указывает нормальный уровень свободного тироксина и ТТГ в крови, свободного кортизола в суточной моче и его суточных колебаний в слюне. При выраженном и раннем ожирении и его отсутствии в семейном анамнезе следует подумать об одном из упомянутых выше дефектов одиночных генов. Определение лептина в крови способствует диагностике недостаточности этого гормона или резистентности к нему. В ряде лабораторий можно провести поиск и анализ генетических мутаций.

При ожирении важнее всего оценить риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Для этого исследуют содержание липидов в плазме, глюкозы и инсулина натощак и концентрацию гемоглобина А1с. Иногда необходимо также проверить наличие апноэ во сне.

Осложнения. Быстрое распространение ожирения в последние годы резко увеличило нагрузку на органы здравоохранения (см. www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction). Ожирение сопровождается резким повышением риска сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, рака, заболеваний системы дыхания (бронхиальной астмы, синдрома апноэ), бесплодия, деформирующего остеоартроза, протеинурии, депрессивных и тре-

вожных состояний, а также социальной и трудовой дискриминацией. Сопутствующие ожирению болезни приводят к уменьшению продолжительности жизни, и она тем меньше, чем раньше развилось ожирение. Ожирение — хроническое заболевание, требующее длительного лечения.

Профилактика. Необходимо всячески пропагандировать занятия физкультурой и спортом, а также правильное питание. В ряде городов нужно повысить безопасность дорожного движения и игр на улице, хотя это и нелегко сделать. Ответственность за правильное питание и повышение физической активности должны взять на себя школы, общественные организации и культурные учреждения. В школьных программах важное место следует отводить физкультуре. Школьные завтраки не должны содержать способствующие ожирению продукты, а автоматы для питья — высококалорийные напитки. Педиатрам следует информировать страдающих ожирением родителей об опасности ожирения у детей. При кормлении ребенка грудью ожирение у него в зрелом возрасте менее вероятно, чем при искусственном вскармливании, и это нужно доводить до сведения будущих родителей.

Лечение. Рекомендуются снизить калорийность питания и содержание в нем жира, увеличив потребление пищевых волокон. Некоторым пациентам помогает диета с низким содержанием углеводов, но основная задача — снизить потребление калорий и увеличить расходование энергии. Полезна любая физическая активность, особенно на свежем

воздухе, с одновременным уменьшением времени, проводимого за телевизором или компьютерными играми.

Медикаментозное лечение. Результаты медикаментозного лечения ожирения не могут считаться обнадеживающими. Лечение необходимо проводить постоянно, как при артериальной гипертонии и сахарном диабете, а препаратов для снижения массы тела, которые можно было бы использовать длительно или применять у детей, не существует. Их безопасность при длительном приеме остается недоказанной, они помогают далеко не всем больным и могут влиять на сердце и сосуды. В основном используются средства, снижающие аппетит (ингибиторы моноаминоксидазы, симпатомиметики), повышающие энерготраты (эфедрин, кофеин) или тормозящие всасывание жира (орлистат). Средства последней группы малоэффективны и, если применяются на фоне богатой жирами диеты, вызывают очень неприятные ощущения в животе. Метформин — облегчающий утилизацию глюкозы препарат, предложенный для лечения сахарного диабета типа 2, помогает больным ожирением, придерживающимся диеты, но и сама по себе диета, если ее соблюдать длительное время, может быть не менее эффективной. В качестве терапевтических средств предлагаются также агонисты и антагонисты ряда нейропептидов. Роль некоторых из этих соединений в энергетическом обмене отражена в табл. 385.5.

Рекомбинантный лептин вызывает лишь умеренное и непостоянное снижение массы тела (уменьшение жировых запасов). Его эффект зависит от дозы и проявляется не только у тучных, но и у худых людей. В редких случаях дефицита лептина использование этого препарата приводит к быстрому снижению массы тела и увеличению энерготрат. Через несколько месяцев лечения в крови больных появляются антитела к лептину. Их влияние на эффективность препарата не установлено.

Хирургическое лечение. В некоторых случаях долговременный эффект дает хирургическое уменьшение объема желудка. Наложение анастомозов для уменьшения площади всасывающей поверхности кишечника чревато многими осложнениями (чаще всего — дефицитом питательных веществ). Простое удаление жира (липосакция) не решает проблему, хотя и может быть дополнительной косметической процедурой у больных, придерживающихся диеты и режима физической активности независимо от хирургической гастропластики.

Задачи лечения. Достижение «идеальной» массы тела у детей, как и у взрослых, практически невозможно. У детей старшего возраста первоначальную задачу следует ограничить снижением массы тела хотя бы на 10 %. У взрослых лиц даже такое умеренное похудение приводит к снижению уровня липидов в плазме, АД, содержания инсулина натощак и смягчению симптомов других сопутствующих заболеваний (например, бронхиальной астмы). Что касается маленьких детей, то чрезмерное ограничение калорийности диеты может замедлить их рост. Во многих случаях достаточно просто на время предотвратить дальнейшую прибавку массы тела. Больным всех возрастов необходимо изменить свой образ жизни так же, как это требуется при сахарном диабете, гиперлипотеидемии и артериальной гипертонии. Наибольшее влияние на эпидемию ожирения должны оказать обучение пациентов и профилактические мероприятия. Генетическое консультирование в настоящее время имеет небольшое значение, но по мере дальнейшего определения генетических дефектов его роль может возрасти.

ЛИТЕРАТУРА

- Bray G. A., Tartaglia L. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672–77.
- Clarke W. R., Schnott H. G., Leaverton P. E. et al Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: The Muscatine study. *Circulation* 1978; 58: 626–34.
- Crespo C. J., Smit E., Troiano R. P. et al. Television watching, energy intake, and obesity in US children: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 360–65.
- Donohoue P. A. Disorders of the body mass. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed. / D. L. Rimoin, J. M. Connor, R. E. Pyeritz et al. (eds.) — London: Harcourt, 2002.
- Fagot-Campagna A., Pettitt D. J., Engelgau M. M. et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664–72.
- He Q., Karlberg J. Prediction of adult overweight during the pediatric years. *Pediatr Res* 1999; 46: 697–703.
- Hill J., Peters J. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280: 1371–4.
- Kimm S. Y. S., Barton B. A., Obarzanek E. et al. Racial divergence in adiposity during adolescence: The NHLBI growth and health study. *Pediatrics* 2001; 107: e34.
- Leibel R. L., Rosenbaum M., Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621–8.

- Mokdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999; 282: 1519–22.
- Moll P. P., Burns T. L., Lauer R. M. The genetic and environmental sources of body mass index variability: The Muscatine ponderosity family study. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1243–55.
- Ogden C. L., Kuczmarski R. J., Flegal K. M. et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109: 45–60.
- Robinson T. N. Reducing children's television viewing to prevent obesity. *JAMA* 1999; 282: 1561–7.
- Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–71.
- Seeley R. J., Schwartz M. W. Neuroendocrine regulation of food intake. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 58–61.
- Von Kries R., Koletzko B., Sauerwald T. et al. Breast feeding and obesity: Cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 147–50.
- Whitaker R. C., Pepe M. S., Wright J. A. et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101: e5.
- Whitaker R. C., Wright J. A., Pepe M. S. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869–73.

Глава 386

Гипо- и гипервитаминозы

Уильям К. Хейрд (William C. Heird)

Витамины — необходимые элементы питания. Эти вещества не образуются в организме и должны поступать в него извне либо в составе хорошо сбалансированной диеты, либо в виде специальных добавок к ней. Функции витаминов суммированы в табл. 386.1, а нормы их суточного потребления — в табл. 382.1. В развитых странах (за исключением некоторых недостаточно питающихся семей, см. гл. 384) гипо- и авитаминозы встречаются редко. Однако во многих развивающихся странах (см. табл. 386.1) это широко распространенное явление.

Жирорастворимые витамины А и D в избыточных количествах могут быть токсичными, но прием водорастворимых редко приводит к неблагоприятным последствиям. В табл. 386.1 приведены сведения и об авитаминозах.

386.1. ВИТАМИН А

Витамин А — это общее название всех производных β -иона. К ним относятся ретинол, ретиноловый эфир, ретиналь и ретиноевая кислота. Группу *провитамина А* составляют *каротиноиды*, обладающие биологической активностью β -каротина. Эти вещества являются необходимыми компонентами диеты взрослых и детей.

β -каротин частично всасывается в лимфатические сосуды кишечника в неизменной форме, а частично — после расщепления на две молекулы ретинола. Присутствующий в пищевых продуктах ретиноловый эфир гидролизуется в кишечнике, превращаясь в ретинол, который в клетках слизистой оболочки образует эфир с пальмитиновой кислотой и откладывается в печени. Далее из этого эфира образуется свободный ретинол, переносимый ретинолсвязывающим белком к местам своего действия. Для мобилизации ретинола необходим цинк. В норме концентрация ретинола в плазме у грудных детей составляет 20–50 мкг%, а у старших детей и взрослых — 30–225 мкг%.

При рождении содержание витамина А в печени невелико, но из-за высокого его уровня в молозиве, грудном молоке и искусственных смесях для детского питания быстро возрастает. Источником этого витамина служат и другие пищевые продукты (овощи, фрукты, яйца, масло, печень), а также витаминные добавки. Тепловая обработка, консервирование или хранение продуктов в морозильнике приводят лишь к небольшой потере витамина А, хотя окислители разрушают его. Поэтому у здоровых детей, получающих хорошо сбалансированную диету, риск авитаминоза А мал. Однако его причиной могут быть хронические кишечные заболевания или синдром нарушения всасывания жира. Фактором риска является низкое потребление не только жира, но и белка, которое приводит к недостаточности ретинолсвязывающего белка и, следовательно, к низкой концентрации витамина А в плазме.

Витамин А необходим прежде всего для зрения. В сетчатке глаза человека присутствуют две фоторецепторные системы: палочки, которые воспринимают свет низкой интенсивности, и колбочки, воспринимающие цвет и яркий свет. В зрительных пигментах палочек и колбочек роль простетической группы выполняет ретиналь, а главное различие между этими зрительными пигментами заключает-

Свойства и источники витаминов

Название и синонимы	Характеристика	Биохимические функции	Проявления недостаточности	Проявления избытка	Источники
Витамины А , ретинол (витамины А ₁): высокомолекулярный спирт; 1 мкг ретинола = 3.3 МЕ витамина А. Провитамины А: растительные пигменты α-, β- и γ-каротины, а также криптоксантин; 1/6 активности ретинола	Жирорастворимый, термостабильный, разрушается при окислении и высушивании; для всасывания необходима желчь; накапливается в печени; защищается от распада витамином Е	Компонент пигментов сетчатки (родопсина и йодопсина), необходим для зрения в сумерках, развития костей и зубов, формирования и созревания эпителия	Гемералопия, светобоязнь, ксерофтальмия, конъюнктивит, кератомалиция, приводящая к слепоте; дефекты эпифизов костей и зубной эмали; ороговение эпителия слизистой оболочки и кожи; задержка роста; снижение сопротивляемости инфекции	Анорексия, замедление роста, сухость и трещины кожи, увеличение печени и селезенки, припухлость и боль в длинных костях, ломкость костей, повышение внутричерепного давления, облысение, каротинемия	Печень, рыбий жир, цельное молоко, молочные продукты, печени и селезенки, обогащенные маргарины. Каротиноиды из растений: зеленые овощи, желтые фрукты и овощи
Витамины группы В: тиамин, витамин В ₁ , антибери-бери-витамин, аневрин	Растворим в воде и спирте; в жире не растворяется; стабилен в подкисленной среде; разрушается при нагревании, подщелачивании и добавлении сульфитов	Компонент тиаминпиридофосфата карбоксилаза, участвующих в различных реакциях окислительного декарбоксилирования, в том числе пирувата	Бери-бери, утомляемость, раздражительность, анорексия, запор, головная боль, бессонница, тахикардия, полиневрит, сердечная недостаточность, отеки, повышение уровня пирувата в крови, афония	При приеме внутрь отсутствуют	Печень, мясо (особенно свинина), молоко, цельные или обогащенные крупы, зерна пшеницы, бобовые, орехи
Рибофлавин, витамин В ₂	Плохо растворим в воде, разрушается на свету и в щелочных растворах, стабилен при нагревании, в присутствии окислителей и в кислой среде	Компонент флавопротеиновых ферментов, участвующих в реакциях переноса водорода, обмена аминокислот, жирных кислот и углеводов, а также в процессах клеточного дыхания. Пигмент сетчатки, необходимый для адаптации к свету	Арибофлавиноз, светобоязнь, нечеткость зрения, жжение и зуд в глазах, васкуляризация роговицы, отставание в росте, заеды	Не опасны	Молоко, сыр, печень и другие внутренние органы, мясо, яйца, рыба, зеленые листовые овощи, цельные или обогащенные крупы
Ниацин: никотинамид; никотиновая кислота; антипеллагрический витамин	Растворим в воде и спирте; не разрушается кислотами, щелочами, на свету, при нагревании и в присутствии окислителей	Компонент коэнзимов I и II. Кофакторы НАД и НАДФ многих дегидрогеназ	Пеллагра, синдром множественного дефицита витаминов В, понос, деменция, дерматит	Никотиновая кислота (но не амид) расширяет сосуды; горячие приливы и зуд кожи, поражение печени	Мясо, рыба, печень, цельные и обогащенные крупы, зеленые овощи, арахис
Фолаты: группа близких соединений, содержащих птеридиновое кольцо, парааминобензойную и глутаминовую кислоты. Птероилглутаминовая кислота	Плохо растворим в воде; разрушается при нагревании, на свету и в кислой среде	Участвует в образовании и метаболизме одноуглеродных единиц, в синтезе пуринов, пиримидинов, нуклеопротеидов и метильных групп	Мегалобластная анемия (у новорожденных и беременных) обычно развивается из-за нарушения всасывания, глоссит, изъязвления глотки, снижение иммунитета	Неизвестны	Печень, зеленые овощи, орехи, крупы, сыр, фрукты, дрожжи, бобы, горох

Название и синонимы	Характеристика	Биохимические функции	Проявления недостаточности	Проявления избытка	Источники
Цианокобаламин: витамин B ₁₂	Плохо растворим в воде; стабилен при нагревании в нейтральной среде; разрушается в кислой или щелочной среде и на свету. Для всасывания необходим внутренний фактор Касла	Перенос одноуглеродных единиц в пурины и метаболиты лабильных метильных групп; необходим для созревания эритроцитов в костном мозге; метаболит нервной ткани; аденозилкобаламин — кофермент метилмалонил-КоА-мутаза	Ювенильная пернициозная анемия из-за нарушения всасывания, а не дефицита в диете; развивается также после гастрэктомии, при глютеновой болезни, воспалении тонкой кишки, длительной лекарственной терапии (ПАС, неомицин); метилмалоновая ацидурия; гомоцистинурия	Неизвестны	Мясо мышц и внутренних органов, рыба, яйца, молоко, сыр
Биотин	Выделен в кристаллическом виде из дрожжей; водорастворим	Кофермент карбоксилаз; участвует в транспорте CO ₂	Дерматит, себорея, инактивируется авидином сырого яичного белка	Неизвестны	Дрожжи, продукты животного происхождения, синтезируется в кишечнике
Активные формы витамина B ₆ : пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин	Водорастворим; разрушается ультрафиолетом и при нагревании	Компонент коферментов декарбоксилаз, трансаминаз, транссульфатаз; метаболит жирных кислот	Раздражительность, судороги, гипохромная анемия; у больных, принимающих изониазид — периферический неврит; оксалурия	Сенсорная невропатия	Мясо, печень, почки, цельные злаки, соевые бобы, орехи, рыба, птица, зеленые овощи
Витамин С: аскорбиновая кислота; противощитовитный витамин	Водорастворим; легко окисляется; окисление ускоряется при нагревании, на свету, в присутствии следов меди и железа	Сохранение целостности трикеточных структур; облегчение всасывания железа и превращения фолиевой кислоты в фолиновую; метаболит тирозина и фенилаланина; активность сукцинатдегидрогеназы и фосфатазы в сыворотке крови новорожденных (но не у взрослых)	Цинга и плохое заживление ран	Оксалурия	Цитрусовые, помидоры, ягоды, зеленые овощи. При нагревании витамин разрушается
Витамин D: группа стеролов со сходной физиологической активностью; D ₂ -кальциферол — активированный эргостерол; D ₃ — активированный 7-дегидрохолестерол в коже. 1 мкг = 40 МЕ витамина D	Жирорастворимый, устойчив к нагреванию, кислотам и щелочам и окислению. Для всасывания необходима желчь. Прогормон 25-ОН-холекальциферола	Регулирует всасывание и запасание кальция и фосфора, влияя на проницаемость кишечной стенки; регулирует активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, участвующей в процессах отложения кальция фосфата в костях и зубах	Рахит (активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови возрастает раньше развития деформации костей); тетания у младенцев; замедление роста; остеомаляция	Переносимость различна; при потреблении более 500 мкг/сут в течение нескольких недель развиваются токсические явления; токсический эффект возможен при длительном потреблении 45 мкг/сут; тошнота, понос, потеря массы тела, полиурия, никтурия, кальцификация мягких тканей, включая сердце, почечные каналцы, сосуды, бронхи, желудок	Обогащенные витамином D молоко и маргарин, рыбий жир, солнечный свет или другие источники ультрафиолета

Название и синонимы	Характеристика	Биохимические функции	Проявления недостаточности	Проявления избытка	Источники
Витамин Е: группа близких химических соединений — токоферолов со сходной биологической активностью	Жирорастворимый, разрушается ультрафиолетом и щелочами; легко окисляется кислородом, железом, прогорклым жиром. Антиоксидант; для всасывания необходима желчь	Уменьшает окисление каротина, витамина А и линолевой кислоты; стабилизирует мембраны	Потребность зависит от потребления полиненасыщенных жирных кислот; гемолиз эритроцитов у недоношенных детей; нарушение нервных функций	Неизвестны	Растительные масла, зеленые листовые овощи, орехи, бобы
Витамины К: группа нафтохинонов со сходной биологической активностью; К ₁ — фитохинон	Природные соединения жирорастворимы; устойчив к нагреванию и действию восстановителей; разрушается при окислении, под действием сильных кислот и щелочей и на свету. Для всасывания необходима желчь	Образование протромбина; витамин К-зависимыми являются факторы свертывания крови II, VII, IX и X, а также остеокальцин	Кровоточивость, нарушения костного метаболизма	Не установлены; аналоги могут вызывать гипербилирубинемия у недоношенных детей	Зеленые листовые овощи, свинина, печень. Широко распространены

Примечание: КоА — коэнзим А; ПАС — парааминосалициловая кислота.

ся в связывающем ретиналь белке (родопсин в палочках и йодопсин в колбочках). *Транс*-ретиналь в темноте изомеризуется в *11-цис*-ретиналь, который присоединяется к белку опсину, образуя родопсин. Под влиянием света *11-цис*-ретиналь вновь переходит в *транс*-форму, и этот энергетический переход по зрительному нерву передается в головной мозг, формируя зрительный образ.

Помимо своей роли в зрении, ретиноиды необходимы для дифференцировки клеток, активации генов, чувствительных к ретиноевой кислоте, и стабилизации клеточных мембран. Витамин А принимает участие также в кератинизации тканей, костном метаболизме, формировании плаценты, процессах роста, сперматогенезе и образовании слизи. При дефиците витамина А возникают характерные изменения эпителия — пролиферация базальных клеток и гиперкератоз с образованием чешуйчатого слоя ороговевших клеток. В дыхательной системе это может привести к закупорке бронхиол. Чешуйчатая метаплазия почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, а также протоков поджелудочной и слюнных желез способствует инфицированию соответствующих тканей.

Недостаточность витамина А

Клинические проявления. Нарушения зрения развиваются исподволь и редко проявляются ранее 2–3-летнего возраста. Вначале страдает задний сегмент глаз и нарушается адаптация к темноте (куриная слепота). Позднее возникает сухость конъюнктивы и роговицы (ксероз), приводящая к ее сморщиванию, помутнению или кератомалиции (рис. 386.1). На бульбарной конъюнктиве могут появляться су-

хие серебристо-серые бляшки (пятна Бито) с фолликулярным гиперкератозом и фотофобией.

Недостаточность витамина А может также сопровождаться замедлением физического и психического развития и апатией. Обычно развивается анемия с гепатоспленомегалией или без нее. Кожа становится сухой и шелушащейся, а на лопатках, ягодицах и разгибательной поверхности конечностей обнаруживается фолликулярный гиперкератоз. Иногда наблюдается ороговение влагалищного эпителия, а метаплазия эпителия мочевых путей обуславливает пиурию и гематурию. Повышение внутричерепного давления может приводить к расхождению швов черепа, но гидроцефалия с парезом черепных нервов или без него отмечается редко.

Диагностика. Диагностике недостаточности витамина А помогают пробы на адаптацию к темноте. Биомикроскопическое исследование конъюнктивы позволяет обнаружить ее ксероз. Рекомендуются также брать отпечатки с поверхности глаз и влагалища. Концентрация каротина в плазме падает быстро, но содержание витамина А — гораздо медленнее.

Профилактика. Грудным детям требуется не менее 500 мкг витамина А в сутки, а старшим детям, как и взрослым — 600–1500 мкг каротина или витамина А. Поскольку содержание витамина А в грудном молоке зависит от его уровня в плазме, кормящие женщины, проживающие в регионах, где часто встречается его дефицит, после родов должны получать примерно 30 000 мкг (100 000 МЕ) этого витамина.

Диету с низким содержанием жиров следует обогащать витамином А. При заболеваниях, сопро-



Рис. 386.1. При выздоровлении от ксерофтальмии остается постоянное поражение глаз (Bloch C. E. Blindness and other diseases arising from deficient nutrition [lack of fat-soluble A factor]. Am J Dis Child 1924; 27: 139)

вождающихся нарушением всасывания жира или повышенной экскрецией витамина А, нужно добавлять его водные эмульсии в количествах, в несколько раз превышающих суточные потребности. Такие препараты следует назначать и недоношенным детям, у которых жиры и витамин А всасываются в кишечнике хуже, чем у доношенных.

Эпидемиологические исследования показывают, что добавки витамина А на 20 % увеличивают выживаемость детей с явной или субклинической его недостаточностью. У детей в возрасте до 6 мес. этот эффект не наблюдается. Однако добавление по 30 000 мкг (100 000 МЕ) витамина (в виде водной эмульсии) каждые 4 мес. детям 6–11 мес. и по 60 000 мкг (200 000 МЕ) детям старше 1 года снижает смертность от тяжелого поноса и кори. Данные в отношении тяжести заболеваний дыхательной системы или смертности от них недостаточны. Влияние витамина А на смертность от инфекционных заболеваний может быть связано с восстановлением эпителиальных покровов и/или повышением иммунитета.

Лечение. При латентном дефиците витамина А достаточно вводить его по 1500 мкг в сутки. При ксерофтальмии назначают по 1500 мкг/кг внутрь в течение 5 сут, а затем вводят внутримышечно его масляный раствор (по 7500 мкг/сут) до выздоровления. Добавление витамина А в суточных дозах 1500–3000 мкг может снижать заболеваемость и смертность детей от вирусных инфекций (таких, как корь) и в отсутствие авитаминоза.

Гипервитаминоз А

Клинические проявления. У грудных детей, получивших более 100 000 мкг витамина А, может развиваться острый гипервитаминоз, проявляющийся тошнотой, рвотой, сонливостью и взбуханием родничков. Могут иметь место диплопия, отек диска зрительного нерва и другие признаки, характерные для опухоли мозга (идиопатическая внутричерепная гипертензия). Токсический эффект добавок витамина А наблюдали при вакцинации детей в развивающихся странах.

Прием избыточного количества витамина А в течение нескольких недель или месяцев приводит к хроническому гипервитаминозу. Дети отказываются от еды, перестают прибавлять в массе тела, у них возникает зуд. Иногда наблюдаются раздражительность, ограниченная подвижность из-за болезненной припухлости костей, облысение, себо-

рейный дерматит, трещины в углах рта, повышение внутричерепного давления и увеличение печени. Обычно имеет место размягчение костей черепа и шелушение ладоней и стоп. На рентгенограммах виден гиперостоз длинных костей, наиболее выраженный в средней их части (рис. 386.2). Анамнез избыточного потребления витамина А помогает отличить гипервитаминоз от кортикального гиперостоза (см. т. 1, гл. 98). Кроме того, в этих случаях повышено содержание витамина А в крови. Иногда наблюдаются гиперкальциемия и/или цирроз печени.



Рис. 386.2. Гиперостоз локтевой и большеберцовой костей у ребенка в возрасте 21 мес., обусловленный отравлением витамином А (Caffey J. Pediatric X-ray Diagnosis, 5th ed. — Chicago: Year Book, 1967. — P. 994):

А — волнистый кортикальный гиперостоз локтевой кости; Б — волнистый кортикальный гиперостоз правой большеберцовой кости; отсутствие изменений метафиза

Если беременная женщина принимает внутрь большое количество ретиноидов (например, для лечения угревой сыпи), то ребенок может родиться с тяжелыми пороками развития.

Прием каротиноидов даже в нетоксическом количестве может вызвать желтое окрашивание кожи, но не склер. Такое состояние (*каротинемия*)

особенно часто наблюдается у детей с заболеваниями печени, сахарным диабетом или гипотиреозом, а также при врожденной недостаточности ферментов, превращающих провитамины А в витамин.

386.2. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

К витаминам группы В относятся факторы разного химического строения и с разной функцией: тиамин (витамин В₁), рибофлавин, ниацин, пиридоксин (витамин В₆), биотин, фолат и витамин В₁₂. Все они входят в состав важных ферментных систем, выполняющих близкие функции. Поэтому недостаточность какого-либо одного из них приводит к нарушению всей цепи биохимических процессов и проявляется разнообразными клиническими симптомами.

Пища, содержащая малое количество одного из витаминов этой группы, часто бедна и другими, и у одного и того же человека обычно наблюдается множественный В-гиповитаминоз. В связи с этим при обнаружении признаков недостаточности какого-либо одного витамина, как правило, назначают все витамины группы В.

Организм нуждается и в таких веществах, как пантотеновая кислота, холин и инозитол, но синдромы, обусловленные их недостаточностью в диете детей, в настоящее время неизвестны.

Тиамин

Тиамин (витамин В₁) представляет собой водорастворимое соединение, которое в виде тиаминпирофосфата (кокарбоксылазы) служит коферментом в реакциях углеводного обмена. Он необходим также для синтеза ацетилхолина, его недостаточность сопровождается нарушением нервной проводимости. Тиамин выполняет функцию кофермента в реакциях переноса кетонных групп и декарбокислирования α-кетокислот, участвуя тем самым в пентозофосфатном пути, генерирующем НАДФ и пентозы.

Грудное и коровье молоко, как и овощи, злаки, фрукты и яйца, богаты тиамином. Поэтому большинство детей, питающихся этими продуктами, не нуждаются в дополнительном его количестве. Однако при его недостаточности у матери существует опасность гиповитаминоза и у новорожденного. Кроме того, тиамин легко разрушается при нагревании, особенно в нейтральной или щелоч-

ной среде, и поэтому выпаривается в кипящей воде. Основная часть тиамина присутствует в наружной оболочке зерен, поэтому их очистка уменьшает содержание этого витамина в пище.

Тиамин обычно хорошо всасывается в ЖКТ, но при кишечных или печеночных заболеваниях его всасывание может снижаться. Лихорадка, хирургические операции, как и любой стресс, повышают потребность в тиамене, но так как все это обычно длится недолго, недостаточность витамина не успевает развиваться.

У детей с мегалобластной анемией и у новорожденных с типичными проявлениями болезни кленового сиропа встречается *тиаминовая зависимость*. Кроме того, моча детей с болезнью Ли (подострая некротическая энцефаломиелопатия), как и у их родителей, тормозит образование тиаминпирофосфата, а большие дозы тиамина смягчают некоторые физические проявления этого заболевания.

Недостаточность тиамина

Клинические проявления. Ранние проявления тиаминовой недостаточности включают утомляемость, апатию, раздражительность, депрессию, сонливость, нарушение концентрации внимания, анорексию, тошноту и неприятные ощущения в животе. Затем развиваются периферические невриты с ощущениями покалывания, жжения и онемения пальцев и стоп, снижением глубоких сухожильных рефлексов, потерей вибрационной чувствительности и болезненным спазмом мышц голени, застойная сердечная недостаточность и психические нарушения. Иногда наблюдаются протозек и атрофия зрительных нервов. Характерный признак — охриплость голоса или афония, вызванные парезом гортанного нерва. Атрофия мышц и болезненность по ходу нервных стволов сменяются атаксией, нарушением координации движений и потерей проприоцептивной чувствительности. У взрослых возможны параличи, но у детей они наблюдаются редко. Поздние проявления включают повышение внутричерепного давления, менингеальные симптомы и кому.

При полном авитаминозе В₁ развивается состояние, называемое *бери-бери*. В зависимости от внешнего вида больного различают две его формы: влажную и сухую. Дети с влажной формой бери-бери выглядят истощенными и бледными. У них развиваются отеки и одышка, рвота и тахикардия; кожа становится воскообразной, в моче часто при-

сутствуют альбумин и цилиндры. Ребенок с сухой формой бери-бери выглядит достаточно упитанным, но бледным, вялым и апатичным. У него отмечается одышка, тахикардия и гепатомегалия.

Смерть при тиаминовой недостаточности обычно наступает от нарушения сердечной деятельности. Вслед за легким цианозом и одышкой могут быстро возникать тахикардия, увеличение печени, потеря сознания и судороги. Сердце, особенно его правые отделы, увеличивается. На электрокардиограмме находят увеличение интервала $Q-T$, инверсию зубца T и низкий вольтаж. Эти изменения, как и кардиомегалия, легко поддаются витаминотерапии, но без своевременного лечения быстро развивается сердечная недостаточность и наступает смерть.

В смертельных случаях бери-бери повреждения локализуются главным образом в миокарде, периферических нервах, подкожной ткани и серозных полостях. Полости сердца расширены, обычно обнаруживается жировая дегенерация миокарда. Часто имеют место генерализованные отеки или отеки нижних конечностей, серозный выпот и венозный застой. Столь же часто, особенно в нижних конечностях, обнаруживают дегенерацию миелиновой оболочки нервов и самих аксонов с их вторичным (валлеровским) перерождением, начинающимся в дистальных отделах. Сосуды головного мозга расширены, наблюдаются кровоизлияния.

Диагностика. Ранние проявления тиаминовой недостаточности неспецифичны и поэтому не имеют дифференциально-диагностического значения. Диагностическую ценность имеет снижение активности транскетолазы в эритроцитах и повышенное содержание глиоксалата в крови и моче. Диагностике тиаминовой недостаточности способствует исследование экскреции тиамин или его метаболитов (тиазола или пиримидина) после приема нагрузочной дозы тиамин. Однако лучший способ диагностики — оценка клинической реакции на введение тиамин.

Профилактика. Достаточные количества тиамин в диете матери предотвращают гиповитаминоз B_1 у вскармливаемых грудью детей. Детское питание во всех развитых странах содержит нужное количество этого витамина. Если после прекращения грудного или искусственного вскармливания ребенок получает разнообразную диету со свежими фруктами, овощами и неполированным зерном, то в специальных добавках тиамин нет необходимо-

сти. Потребление большого количества углеводов увеличивает потребность в тиамине, но это редко приводит к его недостаточности.

Лечение. При развитии бери-бери у грудного ребенка тиамин следует назначать не только ему, но и матери. Суточная доза для детей и взрослых составляет соответственно 10 и 50 мг. В отсутствие желудочно-кишечных расстройств витамин принимают внутрь. Однако детям с сердечной недостаточностью тиамин следует вводить внутримышечно или внутривенно. Состояние больных при этом, как правило, быстро улучшается, но полное излечение требует нескольких недель. Постоянных нарушений сердца не остается.

У больных с бери-бери часто имеет место недостаточность и других витаминов группы В, этим больным следует вводить и все другие витамины этой группы.

Рибофлавин

Рибофлавин представляет собой желтое флуоресцирующее водорастворимое вещество, стабильное при нагревании и в кислой среде, но разрушающееся на свету и в щелочном растворе. Из рибофлавина синтезируются коферменты флавинонуклеотид и флавинадениндуклеотид (ФАД), которые формируют простетические группы ряда ферментов, участвующих в транспорте электронов. Поэтому рибофлавин необходим для роста и тканевого дыхания. Он участвует также в процессах адаптации к свету и в превращении пиридоксина в пиридоксальфосфат. Большое количество этого витамина присутствуют в печени, почках, пивных дрожжах, молоке, сыре, яйцах и листовых овощах. Коровье молоко содержит в 5 раз больше рибофлавина, чем женское.

Недостаточность рибофлавина

Изолированная недостаточность рибофлавина встречается редко. Ее причиной обычно служит дефицит витамина B_2 в диете, но может играть роль также нарушение всасывания при атрезии желчных путей, гепатите или при приеме пробенецида, фенотиазин или пероральных контрацептивов. Светолечение разрушает рибофлавин.

Клинические проявления. Признаки и симптомы рибофлавиновой недостаточности включают хейлоз, глоссит, кератит, конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение, изъязвление роговицы и се-

борейный дерматит. Углы губ вначале становятся бледными, затем в этих местах происходит истончение и мацерация эпителия, появляются поверхностные трещины, покрытые желтым струпом и тянущиеся радиально на 1–2 см. При глоссите язык теряет папиллярную структуру и становится гладким. Часто развивается нормоцитарная нормохромная анемия с гипоплазией костного мозга.

Диагностика. Перечисленные признаки слишком неспецифичны, чтобы ими можно было обосновать диагноз. Диагностическое значение имеет сниженная экскреция рибофлавина с мочой (менее 30 мкг/сут) и низкий уровень в эритроцитах глутатионредуктазы, коферментом которой служит ФАД.

Профилактика. Суточная потребность в рибофлавине указана в табл. 382.1. Достаточное количество молока, яиц, листовых овощей и нежирного мяса в диете, как правило, предупреждает гиповитаминоз В₂.

Лечение. Внутрь назначают по 3–10 мг рибофлавина ежедневно. Если через несколько дней не наступает улучшения, рибофлавин в солевом растворе можно вводить по 2 мг в/м до 3 раз в сутки. Дети должны получать хорошо сбалансированную диету с добавками (хотя бы временно) других витаминов группы В.

Ниацин

Ниацин участвует в образовании двух коферментов — никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), играющих важную роль в транспорте электронов и гликолизе. Ниацин можно частично заменить триптофаном пищи, но необходимы и другие его источники. Большое количество ниацина содержится в печени, обезжиренной свинине, лососевых рыбах, птице и красном мясе. В крупах его мало. В молоке и яйцах также присутствует небольшое количество ниацина, но они являются хорошими источниками триптофана, из которого синтезируются активные коферменты. В процессе приготовления пищи ниацин почти не разрушается.

Недостаточность ниацина

Пеллагра (от лат. *pellis* — кожа и *agra* — грубый) — вызываемое дефицитом ниацина (никотиновой кислоты) заболевание, при котором поражаются все ткани. Пеллагра встречается преимущественно

в тех странах, где основным продуктом питания служит маис, содержащий очень мало триптофана.

Клинические проявления. Ранние симптомы пеллагры нечетки. В продромальном периоде отмечаются потеря аппетита, вялость, слабость, чувство жжения и онемения кожи, головокружение. При длительной недостаточности ниацина развивается классическая триада признаков (синдром трех «Д»): дерматит, диарея и деменция. На фоне гельминтоза или хронических заболеваний у детей пеллагра протекает особенно тяжело.

Наиболее характерное проявление пеллагры — дерматит. Он появляется внезапно или исподволь и может провоцироваться раздражителями, включая солнечный свет. Вначале на открытых симметричных участках тела возникает эритема, напоминающая солнечный ожог, поэтому при легком течении дерматит не всегда распознается. Поврежденные участки обычно резко отграничены от окружающей кожи и часто меняют свою локализацию. Поражения на руках, как правило, имеют вид перчаток (пеллагрические перчатки). Сходные участки повреждения возникают на голенях и стопах (пеллагрические носки) или вокруг шеи (воротник Касалья; рис. 386.3). В некоторых случаях появляется сыпь в виде везикул и пузырей (влажный тип), в других — гнойники, покрытые корками эпидермиса, в третьих — отек, который вскоре сменяется участками шелушения. После заживления могут оставаться пигментированные области.

Одновременно или раньше кожных повреждений развиваются стоматит, глоссит, рвота и/или понос. Отек и покраснение кончика языка и его боковых поверхностей часто распространяются на весь язык и сменяются язвами.



Рис. 386.3. Пеллагра с ранним повреждением кожи шеи (воротник Касалья)

Симптомы со стороны нервной системы включают депрессию, дезориентацию, бессонницу и спутанность сознания.

У новорожденных и маленьких детей классические признаки пеллагры обычно более слабы, но часто имеет место анорексия, раздражительность, тревожность и апатия. Могут также появляться язвочки на языке и губах, а кожа становится сухой и шелушится. Понос и запор периодически сменяют друг друга; иногда развивается вторичная умеренная анемия. У больных пеллагрой детей часто имеются признаки и других нарушений питания.

Гистопатология. При гистологическом исследовании обнаруживают отек и дегенерацию коллагена в поверхностных слоях кожи. Капилляры сосочкового слоя расширены; околосоудистое пространство инфильтрировано лимфоцитами. Отмечается чрезмерное ороговение эпидермиса, а в дальнейшем — его атрофия. Аналогичные изменения имеют место на языке, внутренней поверхности щек и во влагалище. Это может сопровождаться вторичной инфекцией и изъязвлением слизистой оболочки.

Стенки толстой кишки истончены и воспалены; слизистая оболочка атрофична, местами покрыта налетом. Изменения в нервной системе обычно появляются на относительно поздней стадии авитаминоза. К ним относятся очаговая демиелинизация и дегенерация ганглионарных клеток, демиелинизация задних и боковых столбов спинного мозга.

Диагностика. Диагноз обычно устанавливают на основании физических признаков — глоссита, симметричных очагов дерматита и желудочно-кишечных расстройств. Подтверждением диагноза служит быстрое улучшение состояния при введении ниацина. В моче больных практически отсутствует метаболит ниацина *N*-метилникотинамид.

Профилактика. Хорошо сбалансированная диета, содержащая мясо, овощи, яйца и молоко, обеспечивает достаточное потребление ниацина (см. табл. 382.1). Добавки ниацина новорожденным нужны лишь в случае пеллагры у матери, а старшим детям — при резко ограниченной диете.

Лечение. Дети, как правило, быстро реагируют на лечение. К свободной и хорошо сбалансированной диете следует добавлять 50–300 мг ниацина в день. В тяжелых случаях или при нарушении всасывания в кишечнике можно вводить 100 мг ниацина внутривенно. После приема больших доз ниацина в ближайшие полчаса часто возникает

ощущение жара, прилива и жжения кожи. Прием никотинамида таких неприятных симптомов не вызывает. Большие дозы ниацина могут вызвать холестатическую желтуху и оказать токсическое действие на печень.

Диету нужно обогащать и другими витаминами, особенно группы В. В активной стадии пеллагры следует избегать солнечного света и покрывать пораженные участки кожи смягчающими повязками. При гипохромной анемии назначают железо. Даже после выздоровления необходимо длительно контролировать диету во избежание рецидива.

Пиридоксин (витамин В₆)

Витамином В₆ называют пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин. Все эти соединения превращаются в пиридоксаль-5-фосфат (или пиридоксамин-5-фосфат), который играет роль кофермента в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот (например, декарбоксилирования 5-гидрокситриптофана при образовании серотонина), а также участвует в метаболизме гликогена и жирных кислот. Витамин В₆ необходим и для распада кинуренина. Если этого не происходит, в моче появляется ксантуреновая кислота. Пиридоксин требуется для нормального функционирования нервной системы. Пиридоксальфосфат — кофермент глутаматдекарбоксилазы и трансминазы γ -аминомасляной кислоты, которые играют важную роль в метаболизме головного мозга. Помимо этого пиридоксин принимает участие в активном транспорте аминокислот через клеточные мембраны, образовании комплексных соединений с металлами и синтезе арахидоновой и докозагексаеновой кислот (из линолевой и линоленовой кислот соответственно). При недостаточности пиридоксина распад глицина может приводить к оксалурии. Пиридоксин выводится из организма главным образом в виде 4-пиридоксовой кислоты. Грудное молоко и детские смеси содержат достаточное количество пиридоксина. Хорошим его источником служат также коровье молоко и крупы, но при длительном нагревании этих продуктов пиридоксин разрушается. К недостаточности витамина В₆ могут приводить заболевания с нарушением всасывания жира.

Антагонисты пиридоксина (например, изониазид, применяемый в лечении туберкулеза) беременность и такие средства, как пеницилламин, гидралазин и пероральные контрацептивы, содержащие

прогестерон и эстрогены, повышают потребность в пиридоксине.

Недостаточность пиридоксина

Клинические проявления. К синдромам, поддающимся лечению очень большими дозами пиридоксина, относят витамин В₆-зависимые судороги, витамин В₆-чувствительную анемию, ксантуреновую ацидурию, цистатионурию и гомоцистинурию. Все эти состояния обусловлены, по всей вероятности, нарушением структуры или функции ферментов. Недостаточность витамина В₆, как и перечисленные синдромы, встречаются у детей реже, чем у взрослых. У человека описаны четыре клинические формы недостаточности витамина В₆: судороги новорожденных, периферический неврит, дерматит и анемия. У взрослых людей пиридоксин и фолиевая кислота снижают частоту тромбоза на фоне повышенного уровня гомоцистеина в крови.

Новорожденные, в течение 1–6 мес. получающие искусственные питательные смеси с недостаточным содержанием витамина В₆, становятся беспокойными, у них развиваются генерализованные судороги. Не менее часто отмечаются желудочно-кишечные расстройства и усиленный четверохолмный рефлекс — вздрагивание в ответ на неожиданный раздражитель. При лечении туберкулеза гидразидом изоникотиновой кислоты может развиваться периферическая невропатия, которая исчезает при снижении дозы препарата или введении пиридоксина. Кожные повреждения включают заеды, глоссит и себорейный дерматит вокруг глаз, носа и рта. Отмечаются также микроцитарная анемия, оксалурия, оксалатные камни в мочевом пузыре, гиперглицинемия, лимфопения, сниженное образование антител и предрасположенность к инфекциям.

Зависимые от витамина В₆ судороги могут быть в любое время — от нескольких часов после рождения до 6-месячного возраста. Обычно они имеют характер миоклонической энцефалопатии с гипсаритмией на ЭЭГ. Во многих таких случаях мать во время беременности получала большие дозы пиридоксина для предотвращения рвоты.

При витамин В₆-зависимой анемии наблюдают микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Концентрация железа в крови повышена, железосвязывающий белок насыщен; в костном мозге и печени находят отложения гемосидерина, железо не используется для синтеза гемоглобина.

Ксантуреновая ацидурия после нагрузки триптофаном в некоторых семьях — нормальное и, по-видимому, доброкачественное явление. Большие дозы витамина В₆ уменьшают экскрецию ксантуреновой кислоты. *Цистатионурия* также не имеет заметных клинических проявлений, хотя активность цистатионазы зависит от витамина В₆ (см. т. 2, п. 133.3).

Цистатион-β-синтаза также зависит от витамина В₆ (см. т. 2, п. 133.3), его введение некоторым больным с гомоцистинурией снижает уровень гомоцистеина в крови.

При пиридоксиновой недостаточности у новорожденных анемия встречается довольно редко. Введение триптофана в дозе 100 мг/кг приводит к появлению в моче большого количества ксантуреновой кислоты, чего в норме не наблюдается. При пиридоксиновой зависимости экскреция этой кислоты после введения триптофана также возрастает не всегда.

Диагностика. Недостаточность витамина В₆ или зависимость от него следует подозревать у всех страдающих судорогами грудных детей. После исключения более частых причин судорог (например, гипокальциемии, гипогликемии, инфекции) следует ввести 100 мг пиридоксина. Прекращение судорог укрепляет подозрение в недостаточности витамина В₆ и требует проведения нагрузочной пробы с триптофаном. Старшим детям можно внутримышечно вводить 100 мг пиридоксина под контролем ЭЭГ. Нормализация ЭЭГ при этом свидетельствует о пиридоксиновой недостаточности.

При недостаточности пиридоксина снижается активность глутаматпируваттрансаминазы в эритроцитах, что имеет диагностическое значение.

Профилактика. Сбалансированная диета обычно содержит достаточное количество пиридоксина, но дети, получающие преимущественно белковую пищу, могут нуждаться в добавке витамина В₆. У новорожденных, матери которых во время беременности получали большие дозы пиридоксина, повышается риск пиридоксинзависимых судорог, и в этих случаях следует подумать о добавке витамина В₆ в течение нескольких первых недель жизни. Любого ребенка, получающего антагонисты пиридоксина (например, изониазид), необходимо тщательно обследовать. При обнаружении неврологических симптомов нужно вводить пиридоксин или снижать дозу антагониста. Пиридоксин в суточной дозе 0,3–0,5 мг у грудных детей, 0,5–1,5 мг у старших детей и 1,5–2,0 мг у взрослых предотвращает

недостаточность витамина В₆. Однако при его дефиците могут потребоваться более высокие дозы.

Лечение. Судороги, обусловленные недостаточностью пиридоксина, купируют внутримышечным введением 100 мг витамина. При адекватной диете достаточно однократного введения. Детям с пиридоксиновой зависимостью приходится вводить 2–10 мг витамина в сутки внутримышечно или 10–100 мг внутрь.

Токсичность пиридоксина

Очень большие дозы пиридоксина могут вызывать у взрослых людей невропатию.

Биотин

Биотин подробно рассматривается в т. 2, п. 133.6. Он вырабатывается многими микроорганизмами, поэтому биотиновая недостаточность встречается редко. Она может наблюдаться у тех, кто потребляет сырые яйца, в белке которых содержится большое количество антагониста биотина авидина. Недостаточность биотина описана также у новорожденных и старших детей, находящихся исключительно на парентеральном питании, а также у грудных детей при дефиците биотина у матерей.

Частые признаки биотиновой недостаточности — плотный отек, поражение рта и лица, облысение, сонливость, галлюцинации, гипотония и гиперестезии с накоплением органических кислот в крови. Встречаются и другие неврологические нарушения.

О биотиновой недостаточности свидетельствует повышенная экскреция с мочой органических кислот, особенно пропионовой и дикарбоновых. Диагноз подтверждается нормализацией клинической и биохимической симптоматики после введения биотина.

Включение биотина в растворы для парентерального питания должно предупредить самую частую причину его недостаточности у грудных детей. Для лечения этого состояния, как и для подтверждения диагноза, достаточно вводить внутрь по 10 мг биотина.

Фолиевая кислота

Потребность в фолиевой кислоте определяется главным образом ее гематологическим эффектом (см. гл. 547).

Дефицит фолата до или во время беременности обуславливает тяжелые пороки развития у плода. К наиболее частым из них относятся дефекты нервной трубки. Прием 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в период до и после зачатия заметно снижает частоту как этих нарушений, так и преждевременных родов. В качестве профилактической меры употребляют обогащенную фолатом пищу — 100–200 мкг/сут. Чаще всего обогащают фолатом злаки и крупы. Всем женщинам детородного возраста рекомендуется дополнительно ежедневно принимать 400 мкг фолата.

Прием 1 мг фолиевой кислоты в день вместе с 5–100 мг пиридоксина у взрослых лиц снижает частоту тромбоза, связанного с небольшим повышением уровня гомоцистина. Однако для нормализации уровня гомоцистина могут потребоваться также добавки бетаина и витамина В₁₂. Дозы всех этих витаминов существенно ниже тех, которые применяют при гомоцистинурии, обусловленной врожденным нарушением обмена веществ (см. т. 2, п. 133.3).

Витамин В₁₂

См. гл. 421 и 547.

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Аскорбиновая кислота, будучи сильным восстановителем, принимает участие во многих ферментативных реакциях (см. табл. 386.1 и т. 2, п. 133.2). Например, ее введение устраняет транзиторную гипертирозинемия, которая относительно часто встречается у новорожденных с низкой массой тела и реже — у доношенных детей, получающих диету с высоким содержанием белка (см. т. 2, п. 133.2). Аскорбиновая кислота необходима также для превращения фолиевой кислоты или других конъюгатов (см. табл. 386.1 и гл. 547 и 421), поэтому ее недостаточность в ряде случаев приводит к мегалобластной анемии. Однако главная роль аскорбиновой кислоты — участие в образовании нормального коллагена. Нарушение структуры коллагена при недостаточности витамина С отчасти обусловлено отсутствием в белке гидроксипролина и пролина. Синтез такого неполноценного коллагена определяет основные метаболические и клинические проявления витаминной недостаточности.

При адекватном потреблении матерью витамина С во время беременности ребенок рождается

с достаточным запасом этого витамина. Его содержание в плазме пуповинной крови обычно в 2–4 раза выше, чем в плазме матери. Молоко женщин без авитаминоза С, как и все детские питательные смеси, содержит достаточное количество аскорбиновой кислоты. Однако при низком потреблении матерью витамина его уровень в молоке также снижается. В коровьем молоке очень мало витамина С, поэтому дети, вскармливаемые коровьим молоком или раствором порошкового молока, должны дополнительно получать аскорбиновую кислоту. Хорошим источником витамина С служат свежие фрукты, особенно цитрусовые, и овощи.

Повышение температуры тела при инфекционных заболеваниях и кишечном расстройстве, дефицит железа, пребывание на холоду и недостаточность белка увеличивают потребность в витамине С.

Недостаточность витамина С

Патофизиология. Недостаточность витамина С лежит в основе цинги — болезни, при которой нарушено образование коллагена и хондроитинсульфата. Это обуславливает кровоточивость, нарушение структуры дентина и расшатывание зубов. Поскольку остеобласты теряют способность к выработке остеоида, нарушается энхондральное окостенение. Кроме того, уже образовавшиеся костные трабекулы становятся хрупкими и легко возникают переломы. Надкостница делается рыхлой, и под нее происходят кровоизлияния, особенно на концах бедренных и большеберцовых костей. Тяжелый авитаминоз может сопровождаться дистрофией скелетных мышц и миокарда, угнетением костномозгового кроветворения и атрофией надпочечников.

Клинические проявления. Цинга встречается у лиц любого возраста, но поскольку для развития ее симптомов требуется время, у новорожденных она проявляется крайне редко. Обычный возраст ребенка в начале заболевания 6–24 мес. Недостаточность витамина С через какое-то время приводит к неспецифическим симптомам: раздражительность, одышка, кишечное расстройство и потеря аппетита. Как правило, возрастает общая чувствительность тела. Это особенно заметно при попытке поставить ребенка на ножки или при смене пеленок. Болезненность приводит к псевдопараличу: бедра и колени обычно полусогнуты, как у лягушки, стопы вывернуты кнаружи. Иногда наблюдаются отеки голеней, а в некоторых случаях в области эпифизов

прощупываются поднадкостничные кровоизлияния. Лицо ребенка приобретает страдальческое выражение. Изменения десен особенно заметны после прорезывания зубов. Десны имеют синевато-фиолетовый цвет, слизистая оболочка набухает (преимущественно вокруг верхних резцов). Реберно-хрящевые соединения утолщаются (цинготные четки), грудина западает (рис. 386.4). Цинготные четки обычно имеют более острые края, чем при рахите.



Рис. 386.4. Цинготные четки и западение грудины

На коже и видимых слизистых оболочках часто видны мелкие кровоизлияния; иногда появляются гематурия, мелена, а также кровоизлияния в глаза и под твердую мозговую оболочку. Температура тела обычно несколько повышена. Если развивается анемия, то она отражает невозможность ути-

лизации железа или нарушение обмена фолиевой кислоты (см. гл. 547 и 548). Раны заживают плохо, а зажившие часто появляются вновь. Суставы опухают, отмечаются фолликулярный гиперкератоз и признаки синдрома Шегрена (ксеростомия, сухой кератоконъюнктивит и увеличение слюнных желез), которые обычно ассоциируются с диффузными болезнями соединительной ткани (см. т. 3, гл. 220).

Диагностика. Результаты лабораторных исследований при цинге ненадежны. Поэтому диагноз обычно основывают на характерной клинической картине, рентгенографии длинных костей и анамнестических данных о недостаточном потреблении витамина С.

При рентгенографии — типичные изменения в эпифизах длинных костей. Эти изменения особенно часто находят в области голеней. На ранних стадиях рентгенологическая картина напоминает простую атрофию костей. Трабекулы диафизов неразличимы, кость имеет вид матового стекла. Корковый слой крайне тонок, а края эпифизов резко очерчены. Белая линия Френкеля (толстая неравномерная линия в области метафизов) представляет собой зону кальцифицированного хряща. Центры окостенения в эпифизах также имеют вид матового стекла и окружены белыми кольцами (рис. 386.5).

До тех пор, пока не появятся зоны разрежения под белыми линиями метафизов, рентгенологически цингу диагностировать невозможно. Эти зоны представляют собой линейный распад проксимальных участков костной ткани, параллельных белой линии. Боковые части зон разрежения имеют вид треугольного дефекта (см. рис. 386.5). Иногда видна «шпора» — боковое выпячивание белой линии. Линии деструкции метафизов могут полностью отделять эпифизы, которые либо смещаются вбок, либо сдавливаются. В активной фазе цинги поднадкостничные кровоизлияния рентгенологически не определяются. Однако при заживлении появляются кальцифицированные выпуклости надкостницы, а пораженная кость приобретает форму колокольного языка или булавы.

Концентрация витамина С в плазме выше 0,6 мг% исключает его недостаточность, но и меньшие концентрации не обязательно указывают на это. Более надежным показателем является концентрация аскорбиновой кислоты в слое лейкоцитов и тромбоцитов (светлый слой), образующемся

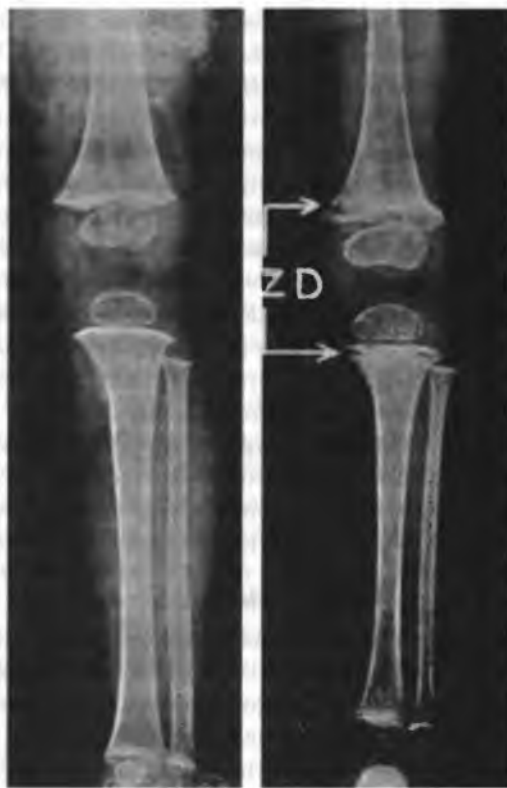


Рис. 386.5. Рентгенограммы голеней:

А — ранняя стадия цинги: на концах диафизов большеберцовой и малоберцовой костей белые линии; эпифизы бедренной и большеберцовой костей окружены кольцами; Б — более выраженные цинготные изменения: в бедренной и большеберцовой костях зоны деструкции (ZD)

при центрифугировании крови. Нулевой уровень витамина в этом слое свидетельствует о скрытой цинге даже в отсутствие ее клинических признаков. Насыщенность тканей витамином С можно определить по его экскреции с мочой после введения пробной дозы аскорбиновой кислоты. У здоровых детей 80 % введенной парентерально пробной дозы выводится с мочой за 3–5 ч. При цинге часто обнаруживается общая неспецифическая аминокацидурия, хотя концентрация аминокислот в плазме остается нормальной. При цинге нагрузка тирозином приводит к появлению в моче метаболитов, сходных с таковыми у недоношенных детей.

Цингу часто путают с артритом или акродинией. Рентгенологическая картина при недостаточности меди также очень похожа на таковую при цинге. Псевдопаралич при цинге нередко путают с сифилитическим. Однако последний бывает в гораздо более раннем возрасте и обычно сопровождается

другими признаками сифилиса. Можно подозревать и геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха), тромбоцитопеническую пурпуру, лейкоз, менингит или нефрит.

Профилактика. Прием достаточного количества витамина С предотвращает цингу. Прекрасным источником этого витамина служат цитрусовые фрукты и соки. Дети при искусственном вскармливании обычно получают достаточное количество аскорбиновой кислоты, если питательную смесь не слишком нагревать. Кормящие женщины должны ежедневно получать примерно 100 мг витамина С. У старших детей и взрослых потребность в этом витамине несколько выше, чем у грудных детей (см. табл. 382.1).

Лечение. Прием примерно 100 г апельсинового или томатного сока в день быстро излечивает цингу у детей, хотя лучше назначать аскорбиновую кислоту. Суточная лечебная доза составляет 100–200 мг внутрь или парентерально. При своевременном лечении ребенок быстро выздоравливает; восстанавливается и рост. Однако припухлость костей из-за поднадкостничного кровоизлияния может сохраняться месяцами.

386.3. ВИТАМИН D

Особое значение имеют две формы витамина D — витамин D₂ и витамин D₃. Эти синтезированные формы существуют в виде диетических добавок. В коже человека провитамин (7-дегидрохолестерол) фотохимически активируется в витамин D₃, который переносится в печень. В печени витамины D₂ и D₃ гидроксилируются, превращаясь в 25-ОН-холекальциферол, а далее в корковом веществе почек — в 1,25-дигидрохолекальциферол, который функционирует как гормон. Рецепторы 1,25-дигидрохолекальциферола присутствуют в большинстве тканей, но в основном он усиливает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, реабсорбцию фосфора в почках и, возможно, прямо влияет на отложение и реабсорбцию кальция и фосфора в костях. Вместе с паратгормоном и кальцитонином 1,25-дигидрохолекальциферол играет главную роль в регуляции кальциевого и фосфорного гомеостаза в жидкой среде и тканях организма.

Обычная диета грудных детей содержит лишь небольшое количество витамина D. Его мало в грудном молоке, а в коровьем — еще меньше. В злаках, овощах и фруктах его практически нет. Коровье

молоко и детские смеси, как правило, обогащают этим витамином. Количества витамина D, получаемого с молоком матери, по-видимому, вполне достаточно, если ребенок нужное время бывает на солнце. В противном случае (особенно темнокожим детям) необходимо дополнительно вводить этот витамин.

У детей со стеатореей (например, при целиакии и муковисцидозе) дефицит витамина D может быть обусловлен нарушением его всасывания. Противосудорожные препараты фенитоин или фенобарбитал нарушают метаболизм витамина D и поэтому увеличивают потребность в нем. Глюкокортикоиды могут препятствовать влиянию витамина D на транспорт кальция.

Недостаточность витамина D

Недостаточность витамина D приводит к *рахиту* (т. е. отсутствию минерализации растущих костей, или остеоида) или к остеомаляции. Ранние изменения при рахите видны рентгенологически в эпифизах длинных костей, но признаки деминерализации заметны и в диафизах. В дальнейшем, если не проводить лечения, появляются и клинические симптомы.

Эпидемиология. Раньше основной причиной рахита в США было либо недостаточное воздействие ультрафиолетовых лучей, которые не проходят через обычное оконное стекло, либо недостаточное поступление витамина D с пищей, либо то и другое вместе. В развивающихся странах это остается основной причиной заболевания и по сей день, тогда как среди грудных и старших детей в индустриальных странах обусловленный дефицитом витамина D рахит в настоящее время встречается редко. Однако и в этих странах такие случаи возможны, если темнокожие дети не получают витаминных добавок или если грудные дети или их матери проводят мало времени на солнце. Частота рахита среди этих детей возрастает.

В большинстве же случаев рахит в развитых странах связан с другими причинами (см. т. 5, п. 660.5, т. 1, гл. 106–108). К ним относятся заболевания с нарушением всасывания или метаболических превращений витамина D, например стеаторея, болезни печени и почек, а также независимые от витамина D нарушения гомеостаза кальция и фосфора.

Патофизиология. Образование новой кости начинаются остеобласты, ответственные за отложение

матрикса и последующую его минерализацию. Остеобласты секретируют коллаген, и минерализации сопутствуют изменения в полисахаридах, фосфолипиды, щелочной фосфатазе и пиррофосфатазе. Однако без кальция и фосфора минерализация невозможна. Резорбция кости происходит вследствие секреции остеокластами на костной поверхности ферментов, растворяющих и удаляющих как матрикс, так и минералы. Покрытые костью остециты одновременно резорбируют и воссоздают кость. Многие факторы, влияющие на рост кости, недостаточно изучены, но в этом процессе, без сомнения, играет роль фосфор, кальций, фторид и гормон роста.

Нарушение роста кости при рахите обусловлено задержкой или угнетением нормального роста и кальцификации эпифизарного хряща. Это происходит из-за низкой концентрации солей кальция и фосфора в крови. Хрящевые клетки не завершают свой нормальный цикл пролиферации и дегенерации, а капилляры проникают лишь в отдельные участки хряща. В результате между эпифизом и диафизом формируется истертая неравномерная линия. Без минерализации костного и хрящевого матрикса в подготовленной для этого зоне откладывается новообразованный остеонид, что приводит к образованию трущейся шероховатой полосы нежесткой ткани (рахитичный метафиз) (рис. 386.6). Именно эта зона ответственна за многие скелетные деформации, характерные для рахита. Она сдавливается и выпячивается вбок, образуя расширения на концах костей и рахитичные четки (рис. 386.7). Не происходит минерализации и под надкостницей. Предобразованное компактное вещество резорбируется нормально, но замещается по

всей длине остеонидной тканью, не подвергающейся минерализации. С течением времени кость теряет жесткость, размягчается, а разрежение ее компактного вещества делает ее неустойчивой к нагрузкам, приводя к искривлению и перелому.

При репарации хрящевые клетки на границе между метафизом и диафизом дегенерируют; возобновляется проникновение капилляров в образующееся пространство, и происходит кальцификация подготовленной для этого зоны. Эта кальцификация наблюдается примерно там, где она и должна была иметь место в отсутствие рахита. В результате образуется линия, легко видимая на рентгенограммах (рис. 386.8). По мере продолжения репарации остеонидная ткань между этой линией и диафизом также минерализуется; аналогичный процесс имеет место в остеонидной ткани компактного вещества и трабекул диафиза.

Рахит при авитаминозе D можно трактовать как попытку организма поддержать нормальный уровень кальция в крови. В отсутствие витамина D всасывание кальция в кишечнике уменьшается, и уже небольшое снижение его концентрации в сыворотке крови вызывает секрецию паратгормона. Это, в свою очередь, приводит к мобилизации кальция и фосфора из костной ткани. В результате уровень кальция в крови нормализуется, но возникают вторичные эффекты: изменения костей, снижение концентрации фосфора (поскольку паратгормон тормозит его реабсорбцию в почках) и повышение активности фосфатазы в крови (из-за возросшей активности остеобластов).

Активность щелочной фосфатазы в крови, не достигающая у здоровых детей и 200 МЕ%, уже



Рис. 386.6. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы (окрашенная серебром кальцифицированная ткань кажется черной):

A — активный рахит. Светлая широкая зона между эпифизом и диафизом — рахитичный метафиз (*R.M.*); *B* — рахит в процессе репарации; *B* — рахит после репарации; хрящевой диск (*C*) между эпифизом и нормальным диафизом; *C* — хрящ; *O* — остеонид; *L.P.C.* — линия, подготовленная для кальцификации (между хрящом (*C*) и остеонидом (*O*))



Рис. 386.7. Рахитические четки у грудного ребенка

при легком рахите превышает 500 МЕ%; нередко и более высокая ее активность. Однако при рахите на фоне недостаточности белка или цинка активность щелочной фосфатазы у грудных детей может оставаться нормальной.

Гомеостаз кальция и фосфора зависит от всасывания этих элементов в кишечнике. При соотношении кальций/фосфор в диете около 2:1 всасывание кальция максимально; при меньшем соотношении оно снижается. Всасывание кальция усиливается при кислом содержимом кишечника и наличии в диете лактозы. Комплексообразующие средства, в том числе присутствующие в злаках фитаты, тормозят всасывание кальция, а железо снижает всасывание фосфата. Большое количество стеариновой и пальмитиновой кислот, которые и сами плохо всасываются, также снижают всасывание кальция.

Клинические проявления. Один из ранних клинических признаков рахита — краниотабес (размягчение костей черепа вследствие истончения их наружной пластинки). При сильном надавливании затылочная или теменные кости пружинят как шарик от пинг-понга. Размягчение костей черепа около швов может иметь место и в норме. Иногда краниотабес сразу после рождения наблюдается

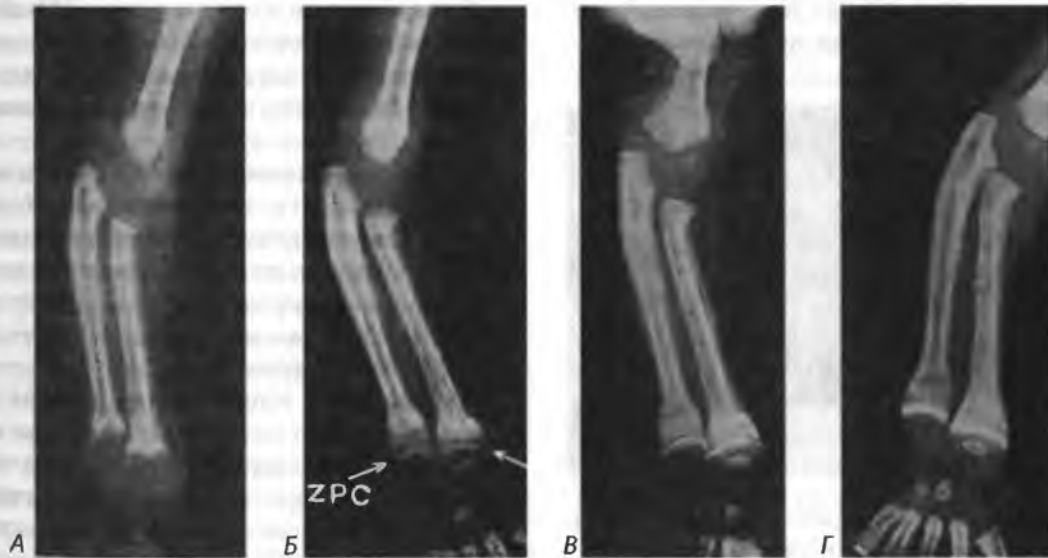


Рис. 386.8. Рахит:

А — активный рахит; вдавления и истертость дистальных концов лучевой и локтевой костей; удвоение контура боковой поверхности лучевой кости (надкостничный остеонд). Два утолщения в диафизе локтевой кости — мозоль после перелома по типу зеленой ветки; Б — рахит через 12 дней после начала лечения витамином D. Зоны, подготовленные для кальцификации (ZPC); над ними в рахитичных метафизах видна начинающаяся кальцификация; В — через 18 дней после начала лечения. Хорошо видны зоны, подготовленные для кальцификации; кальцифицированы и рахитичные метафизы. Появился эпифиз лучевой кости; Г — через 29 дней после начала лечения. Слияние зон, подготовленных для кальцификации, рахитичных метафизов и диафизов костей

у здоровых детей, но в этих случаях он обычно исчезает раньше (к 2–4-му месяцу), чем проявляется при рахите. Этот признак встречается также при гидроцефалии и несовершенном остеогенезе, которые легко отличить от рахита.

Другие ранние изменения скелета включают определяемые на ощупь утолщения реберно-грудинных сочленений (рахитические четки, см. рис. 386.7), лучезапястных и коленных суставов (см. рис. 386.8). Утолщения реберно-грудинных сочленений отмечаются также при цинге и хондродистрофии. Однако при рахите они имеют шарообразную форму, тогда как при цинге ощущаются как вдавление хрящевой части ребер или грудинной. При хондродистрофии дистальные концы костей бывают шероховатыми и вогнутыми без рентгенологических признаков истертости. От рахита следует отличать и изменения эпифизов, характерные для врожденной спондилоэпифизарной дисплазии, ЦМВ-инфекции, сифилиса, краснухи и недостаточности меди.

Рахитические четки подчас можно не только прощупать, но и увидеть (см. рис. 386.7). Грудина с прилежащими хрящами выдается вперед («куриная грудь») и имеет горизонтальные вдавления. У нижнего края грудной клетки образуется видимая борозда Харрисона (рис. 386.9). Эту деформацию часто трудно отличить от врожденных аномалий.



Рис. 386.9. Деформации при рахите: искривления конечностей, увеличенный живот и борозда Харрисона

Из-за размягчения костей череп уплощается и иногда остается асимметричным навсегда. Большой родничок увеличен и зарастает позднее (после 2 лет). Центральные отделы теменных и лобной костей часто утолщаются, образуя выпуклости, что

придает голове квадратный вид. Прорезывание зубов запаздывает, причем возникают дефекты эмали и кариес. Если смена зубов происходит в период авитаминоза D, то портятся и постоянные зубы. Резцы, клыки и первые моляры почти всегда имеют дефекты эмали.

При рахите у детей часто поражаются и тазовые кости, рост которых также замедляется. У девочек эти изменения могут сохраняться, что нередко осложняет будущие роды, заставляя прибегать к кесареву сечению.

По мере прогрессирования рахита увеличение эпифизов в лучезапястных и коленных суставах становится более заметным (см. рис. 386.8), а начинающееся размягчение диафизов бедренных, большеберцовых и малоберцовых костей приводит к O-образному или X-образному искривлению ног. Эти деформации легко отличить от семейной кривоногости.

Возможен надлом длинных костей по типу зеленой ветки, который часто протекает бессимптомно. Деформации позвоночника, таза и конечностей обуславливают низкорослость (рахитичная карликовость). Костной деформации способствует расслабление связок, что отчасти определяет искривление ног, переразгибание коленных суставов, слабость в коленях, кифоз и сколиоз. Мышцы развиты плохо, и их тонус снижен. В результате дети, даже с умеренно тяжелым рахитом, встают на ноги или начинают ходить позднее своих здоровых сверстников.

Костные изменения при рахите рентгенологически определяются лишь через несколько месяцев после начала авитаминоза D. При авитаминозе D у матери рахит у грудного ребенка может развиваться в первые 2 мес., но чаще возникает к концу первого и в течение второго года жизни. В более позднем возрасте рахит встречается редко.

Диагностика. Концентрация кальция в сыворотке крови у детей с рахитом может быть и нормальной, но концентрация фосфора почти всегда ниже 4 мг%. Активность щелочной фосфатазы в крови, как и содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в моче, постоянно повышена. Концентрация 25-гидроксиколекальциферола в крови снижена.

К неспецифическим проявлениям авитаминоза D относятся общая аминоацидурия, низкий уровень цитрата в костях с повышенной его экскрецией с мочой, закисление мочи, фосфатурия

и (иногда) глюкозурия. При рахите происходит гипертрофия параситовидных желез и возрастает уровень цАМФ в моче.

Рахит диагностируют на основании анамнестических данных (низкого потребления витамина D или недостаточного пребывания на солнце) с учетом характерных клинических проявлений. Диагноз подтверждается результатами биохимического и рентгенологического исследований.

Профилактика. Рахит можно предотвратить воздействием ультрафиолетового света или введением витамина D внутрь. Детские питательные смеси, как и грудное молоко (если мать не прячется от солнца), содержат достаточное количество этого витамина. Ребенок получает нужное количество витамина и при регулярном питании коровьим (но не порошковым) молоком.

Вскармливаемые грудью дети, если их матери или они сами мало бывают на солнце, темнокожие дети и родившиеся зимой должны получать дополнительно 400 МЕ витамина D в сутки.

Добавки витамина показаны также беременным и кормящим женщинам.

Лечение. Лечебное действие оказывает как естественный, так и искусственный свет соответствующей длины волны, но лучше вводить витамин D внутрь. Ежедневный прием 50–150 мкг витамина D₃ или 0,5–2 мкг 1,25-дигидроксиголекальциферола заметно смягчает рентгенологические признаки рахита, за исключением его витамин D-резистентной формы. В случаях авитаминоза D, обусловленного заболеваниями печени или почек, витамин D₃ неэффективен.

Вместо длительного лечения (в течение нескольких месяцев) можно однократно ввести 15000 мкг витамина D. При этом выздоровление наступает быстро, что позволяет рано исключить наследственный витамин D-резистентный рахит (см. п. 449.1; т. 5, п. 660.5; т. 1, гл. 106–108).

При введении достаточного количества витамина D признаки рахита смягчаются уже через несколько дней; затем происходит медленное восстановление нормальной структуры костей.

Сам по себе рахит — заболевание не смертельное, но больные рахитом дети чаще погибают от осложнений и приводящих инфекций, чем здоровые.

Витамин D-дефицитная тетания (тетания новорожденных). Рахит иногда сопровождается витамином D-дефицитной тетанией. В связи с широким

профилактическим использованием витамина D этот вид тетании в настоящее время практически исчез. Однако он все же встречается у детей с тяжелой стеатореей, особенно при концентрации ионизированного кальция в крови ниже 3–4 мг%. При таком уровне ионизированного кальция резко возрастает возбудимость мышц, что объясняется, вероятно, ослаблением тормозного влияния кальция на нервно-мышечные синапсы (см. т. 2, гл. 113).

Основанием для диагноза служит одновременное присутствие признаков рахита, низкой концентрации кальция в крови и симптомов тетании. Уровень фосфора и активность щелочной фосфатазы в крови при этом не отличаются от таковых при рахите без тетании.

Гипервитаминоз D. Признаки и симптомы избытка витамина D сходны с таковыми при идиопатической гиперкальциемии (см. т. 1, гл. 103), которые могут быть следствием гиперчувствительности к витамину D. При чрезмерном потреблении этого витамина через 1–3 мес. мышцы теряют тонус, развиваются анорексия, раздражительность, запор, полидипсия и полиурия. Кожа бледнеет. Отмечается гиперкальциемия и гиперкальциурия. Этому могут сопутствовать стеноз аортального отверстия, рвота, артериальная гипертония, ретинопатия и помутнение роговицы и конъюнктивы. Возникает протеинурия, и если прием чрезмерного количества витамина продолжается, поражаются почки и происходит кальцификация мягких тканей. Рентгенография обнаруживает метастатическую кальцификацию длинных костей и генерализованный остеопороз.

Метастатическая кальцификация встречается также при хроническом нефрите, гиперпаратиреозе и идиопатической гиперкальциемии. Для этих состояний, особенно двух последних, характерна и гиперкальциемия.

Лечение сводится к прекращению приема витамина D и снижению потребления кальция. При тяжелом гипервитаминозе детям можно давать внутрь гидроксид алюминия. Необходимость в комплексообразующих средствах возникает редко.

386.4. ВИТАМИН E

Витамин E (α -токоферол) — это жирорастворимый антиоксидант. Он участвует в метаболизме нуклеиновых кислот, но его биохимическая роль не совсем ясна. Витамин E присутствует во многих пищевых продуктах (см. табл. 382.1).

Авитаминоз Е встречается при нарушении всасывания жиров. Диета, богатая ненасыщенными жирными кислотами, увеличивает потребность в этом витамине, особенно у недоношенных детей, у которых он плохо всасывается. Избыток железа усугубляет признаки авитаминоза Е.

Недостаточность витамина Е

Клинические проявления. В некоторых случаях авитаминоза Е отмечаются креатинурия, отложение цероида в гладких мышцах, очаговый некроз поперечнополосатых мышц и мышечная слабость. Считается, что анемия при квашиоркоре также обусловлена дефицитом витамина Е. У некоторых недоношенных детей с низким уровнем α -токоферола в крови в возрасте 6–10 нед. развивается гемолитическая анемия, которая устраняется введением этого витамина. При авитаминозе Е возрастают число тромбоцитов и их адгезирующая способность. Роль недостаточности витамина Е предполагается и при ретинопатии недоношенных детей, что подробнее рассматривается в т. 1, гл. 37 и т. 5, гл. 701. У больных с мальабсорбцией и дефицитом витамина Е вследствие атрезии желчных путей развивается дегенеративный, потенциально обратимый неврологический синдром с мозжечковой атаксией, периферической невропатией и аномалией задних столбов спинного мозга.

Диагностика. Об авитаминозе Е надежно свидетельствует снижение уровня α -токоферола по отношению к содержанию липидов в сыворотке крови (менее 0,8 мг/г) и/или превышающий 10 % гемолиз эритроцитов в перекиси водорода. Анализ крови следует проводить не ранее, чем через 3 дня, так как до того в крови сохраняется введенный витамин Е, поэтому в течение 3 дней после введения этого витамина его уровень в крови — ненадежный показатель.

Профилактика и лечение. Минимальная суточная потребность в витамине Е неизвестна; если в диете на 1 г ненасыщенных жиров приходится 0,7 мг витамина, то этого, по-видимому, достаточно. Дети с нарушением всасывания жиров должны получать большее количество α -токоферола. Недоношенным детям можно давать до 15–25 МЕ витамина в день. Большие его дозы, введенные внутрь или парентерально, способны предотвращать постоянные неврологические нарушения у детей с атрезией желчных протоков или абеталипропротеидемией.

386.5. ВИТАМИН К

Витамин К — это нафтохинон, принимающий участие в реакциях окислительного фосфорилирования. При его недостаточности в диете или при нарушении его всасывания снижается уровень протромбина в крови и синтез проконвертина в печени, а оба эти фактора необходимы для второй фазы свертывания крови (см. гл. 568). Эту фазу можно оценить по протромбиновому времени (метод Квика). Введение витамина К новорожденным увеличивает концентрацию протромбина, проконвертина, плазменного компонента тромбопластина (фактора IX) и фактора Стюарта–Прауэр (фактора X). Эти четыре витамина К-зависимых белка содержат γ -карбокситглутамат и активны лишь в присутствии кальция. От витамина К зависит также уровень С-, S-, Z- и М-белков в плазме. Белки С и S обладают антикоагулянтным свойством, тогда как факторы Z и М стимулируют активность тромбоцитов. Витамин К-зависимые кальцийсвязывающие белки, в частности остеокальцин, способствуют взаимодействию фосфолипидов в процессе свертывания крови и метаболизме кальция.

Природный жирорастворимый витамин К называют витамином К₁, чтобы отличить его от витамина К₂, имеющего бактериальное происхождение, и синтетических нафтохинонов с соответствующей активностью. В женском молоке содержание витамина К крайне мало, в коровьем — несколько выше. Детские питательные смеси содержат достаточное количество этого витамина. В высокой концентрации он присутствует в печени, соевых бобах и люцерне, в меньшей — в таких овощах, как шпинат, помидоры и капуста.

Авитаминоз К может быть следствием подавления кишечной флоры антибиотиками. У животных этот авитаминоз можно вызвать содержанием на облученных кормах.

Недостаточность витамина К

Клинические проявления. Дефицит витамина К или гипопротромбинемия следует подозревать у любого больного с повышенной кровоточивостью. Профилактическое введение витамина К новорожденным резко снизило распространенность среди них геморрагической болезни (см. т. 1, п. 43.4). Причиной дефицита витамина К в детском возрасте служит обычно нарушение всасывания жира или длительное применение антибиотиков, кото-

рые подавляют синтез этого витамина в кишечнике. Понос, особенно у вскармливаемых грудью детей, также может приводить к дефициту витамина К. При заболеваниях печени нарушается синтез протромбина, и развивающаяся в таких случаях гипопротромбинемия не поддается лечению витамином К.

Гипопротромбинемия бывает следствием применения и ряда лекарственных средств. Вызывающий гипопротромбинемия дикумарол (или бисгидроксикумарин) специально применяют для профилактики и лечения венозного тромбоза. Считается, что этот препарат препятствует утилизации витамина К печенью, а не прямо влияет на протромбин. Протромбин крови постоянно разрушается, а дикумарол блокирует его восполнение и тем самым снижает его уровень. Если это снижение достигает опасного уровня, содержание протромбина в крови можно восстановить массивной дозой витамина К₁. Иногда приходится переливать цельную кровь.

Аналогичный механизм лежит в основе гипопротромбинемии, вызываемой салициловой кислотой. Однако салицилаты слабее снижают уровень протромбина в крови, чем дикумарол. Кровоточивость при лихорадке в ряде случаев обусловлена приемом больших доз салицилатов и устраняется введением витамина К. Поэтому детям, получающим большие дозы салицилатов, целесообразно вводить этот витамин.

Диагностика. Авитаминоз К диагностируют в случаях гипопротромбинемии, устраняемой этим витамином.

Профилактика. Профилактическое введение витамина К показано всем детям сразу после рождения. Пока грудной ребенок не начнет получать более разнообразную диету, ему можно назначать витаминные добавки. Это не относится к детям, получающим искусственные питательные смеси, так как содержание витамина К в них более чем достаточно. Дополнительное количество этого ви-

тамина требуется детям при длительном поносе, продолжительном лечении антибиотиками, а также в случаях стеатореи.

Лечение. Гипопротромбинемия легкой степени устраняется введением витамина К внутрь. Грудным детям обычно достаточно вводить по 1–2 мг витамина каждые 24 ч. При более глубоком снижении уровня протромбина и признаках кровотечения вводят 5 мг витамина К₁ парентерально. У новорожденных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также у недоношенных детей большие дозы синтетических аналогов витамина К, но не витамина К₁, могут вызывать желтуху и билирубиновую энцефалопатию. При гипопротромбинемии вследствие заболеваний печени можно вводить витамин К, но, как правило, необходимо и переливание цельной крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Baxter P., Gardner-Medwin D., Kelly T. et al.* Pavidoxine-dependent seizures: Demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 998.
- Bowman B. A., Russell R. M.* (eds.) *Present Knowledge in Nutrition*, 8th ed. — Washington, DC: ILSI Press, 2001. — P. 127–270.
- DeLuca H. F.* New concepts of vitamin D functions. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 669: 59.
- Hall J. G., Solehdin F.* Folate and its various ramifications. *Adv Pediatr* 1998; 45: 1.
- Hussey G. D., Klein M.* A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990; 323: 160.
- Leung A. K. C.* Carotenemia. *Adv Pediatr* 1987; 34: 223.
- Neuzil K. M., Gruber W. C., Chytil F. et al.* Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994; 124: 433.
- Shils M. E., Olson J. A., Shike M. et al.* (eds.) *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. — Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. — P. 305–483.
- Sommer A.* Vitamin A prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 191.

Раздел 1 Клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

Глава 387 Желудочно-кишечный тракт в норме

По мере взросления организма функции ЖКТ претерпевают изменения, поэтому симптомы, которые считаются патологическими в зрелом возрасте, являются нормой у новорожденных (например, срыгивание). Плод приобретает способность глотать околоплодные воды уже на 12-й неделе беременности, а сосательный рефлекс развивается к 34-й неделе. Координированная работа мышц полости рта и глотки, необходимая для глотания плотной пищи, обнаруживается у доношенного новорожденного уже на первых месяцах жизни. До этого времени движения языка осуществляются преимущественно вверх и вперед, будучи нацеленными на выдавливание молока из соска матери, а после него ребенок приобретает возможность смещать язык назад, что способствует смещению пищевого комка к входу в пищевод. Уже на первом месяце жизни новорожденный начинает различать вкус сладкой и соленой пищи. Способность ребенка к употреблению твердой пищи появляется к 4 мес., а современные рекомендации о начале прикорма в 6-месячном возрасте основаны в первую очередь на соображениях о питательной ценности плотной пищи, а не на факте сформировавшегося акта

глотания (см. гл. 484). В процессе кормления новорожденные заглатывают воздух, поэтому, чтобы предотвратить растяжение желудка, необходимо провоцировать отрыжку.

Анатомическое строение полости рта здорового новорожденного вариабельно. Короткая уздечка языка («привязанный язык») может вызывать тревогу у родителей; вместе с тем это практически не влияет на процесс кормления и речь и в большинстве случаев не требует лечения. Поверхность языка, покрытая бороздами (так называемый географический язык), также нормальное явление. Расщепленный нёбный язычок может быть проявлением нормы либо сочетаться с подслизистой расщелиной мягкого нёба.

Срыгивание часто наблюдается у детей на первом году жизни и сопровождается пассивным выделением либо резким выбросом содержимого желудка через рот. У здорового новорожденного объем срыгивания обычно составляет 15–30 мл, но может быть и больше. Чаще всего такой эпизод не доставляет беспокойств ребенку, реже вызывает чувство голода. Частота срыгивания может достигать нескольких раз в день; у 80 % детей такие эпизоды постепенно разрешаются к 6 мес. жизни, у 90 % детей — к 12 мес. При развитии осложнений либо сохранении срыгивания по прошествии указанного времени необходимо обследование и лечение пациента. Осложнения включают задержку развития, поражение легких (апноэ или аспира-

ционный пневмонит) либо пищевода (см. гл. 506 и 507).

У новорожденных и детей младшего возраста возможен беспорядочный режим питания, что должно обеспокоить родителей. Дети 1–2 лет могут есть, не насыщаясь, либо отказываться от приема пищи в соответствующее время. Кроме того, у детей младшего возраста отмечается тенденция к употреблению в пищу лишь ограниченного числа продуктов. В подобных случаях родителей просят оценить рацион их ребенка на протяжении нескольких дней и не обращать особого внимания на непременно присутствие в пище каких-то конкретных продуктов. Детский и подростковый возраст сопровождается быстрым ростом организма; высокая потребность в питательных веществах может выражаться в виде чрезмерного аппетита. Снижение аппетита у детей младшего и дошкольного возраста часто тревожит родителей, которые привыкли к большому объему потребления пищи ребенка. В подобных случаях родителям следует показать динамику роста нормального ребенка в зависимости от возраста.

Частота, цвет и консистенция стула могут варьировать в широких пределах у одного и того же ребенка либо у различных детей одного возраста без существенных на то причин. Несколько первых актов дефекации у новорожденного сопровождается выделением мекония — темного вязкого вещества, которое в норме прекращается по прошествии 48 ч жизни. С началом кормления меконий замещается зеленовато-бурым переходным стулом, содержащим творожистые включения, а затем — желто-коричневым молочным стулом. Частота стула у здорового новорожденного также весьма переменчива (от 0 до 9 раз в день). У новорожденных при грудном вскармливании сначала отмечается частый стул небольшими порциями (переходного характера), который по прошествии 2–3 нед. сменяется редким мягким стулом. У ребенка на грудном вскармливании стул может отсутствовать на протяжении 1–2 нед., а после этого самостоятельно нормализоваться. Цвет кала имеет ограниченное значение за исключением примеси крови либо отсутствия продуктов билирубина (стул беловато-серого, а не желто-коричневого цвета). Присутствие непереваренных частиц растительного происхождения (например, горошин или мелких зерен) в стуле ребенка 1–2 лет является вариантом нормы и свидетельствует о недостаточном пережевыва-

нии пищи, а не о нарушении ее всасывания. В возрасте 1–3 лет у ребенка возможна так называемая диарея младшего возраста. Причиной тому у здоровых, нормально развивающихся детей служит избыточное потребление насыщенных углекислотой напитков и легких закусок на протяжении всего дня. В большинстве случаев акт дефекации отмечается днем, а не ночью. Ограничение содержащих сахар напитков и повышение в рационе доли жира в большинстве случаев приводит к разрешению диареи.

У новорожденных и детей в возрасте 1–3 лет часто отмечается *вздутый живот*, особенно после приема большого количества пищи. Причиной тому служат слабость мышц живота, относительно большие размеры органов брюшной полости, а также лордоз поясничного отдела позвоночника. На протяжении первого года жизни у большого числа детей удается пальпировать печень на 1–2 см ниже реберной дуги в правом подреберье. У здорового ребенка печень имеет мягкую консистенцию, а при перкуссии определяются ее нормальная для возраста величина. Долей Риделя называют тонкую выступающую часть правой доли печени, которая пальпируется в нижнем отделе правого подреберья. В норме удается пальпировать мягкий полюс селезенки. У худых детей младшего возраста не представляет затруднений пальпация позвоночника, а расположенные поверх структуры тела могут быть расценены как объемное образование. Часто определяется пульсация брюшной части аорты. Заполненная нисходящая ободочная и сигмовидная кишка определяется в левой подвздошной области.

Кровопотеря из ЖКТ никогда не расценивается как норма, однако сглатываемая кровь может быть неверно принята за желудочно-кишечное кровотечение. Материнская кровь может оказаться заглоченной во время родов либо при кормлении в случае кровоточивости материнского соска. Кровотечение из носа или ротоглотки также может быть расценено как желудочно-кишечное (см. т. 1, п. 43.4). Красители, содержащиеся в пище или напитках, могут окрасить стул в красный цвет, однако тест на скрытую кровь будет отрицательным.

Желтуха у новорожденных, особенно недоношенных, отмечается довольно часто; ее причиной обычно служит неспособность незрелой печени связывать билирубин, что влечет повышение уровня непрямого билирубина (см. т. 1, п. 42.3). Стой-

кое повышение содержания непрямого билирубина у ребенка на грудном вскармливании может быть результатом желтухи от материнского молока, которая у доношенного новорожденного обычно имеет доброкачественное течение. Повышение уровня прямого билирубина всегда свидетельствует о патологии печени, хотя у новорожденных в редких случаях развивается в результате внепеченочной инфекции (например, мочевых путей). Прямая фракция билирубина должна составлять не более 15–20 % общего его количества. Непрямая гипербилирубинемия, которая часто бывает у здоровых новорожденных, может проявляться в виде легкой желтушности склер и кожи с золотистым оттенком, а увеличение показателей прямого билирубина обуславливает зеленовато-желтый оттенок кожи.

Глава 388

Основные симптомы и признаки заболеваний желудочно-кишечного тракта

Заболевания органов за пределами ЖКТ могут вызывать симптоматику, характерную для поражения органов пищеварительной системы, что необходимо учитывать в ходе дифференциальной диагностики (бокс 388.1). Понимание патогенеза симптомов способствует правильной постановке диагноза и выбору рационального лечения. У детей без отклонений в развитии начало лечения не требует формальных исследований, перечень которых основан на предположительном диагнозе после сбора анамнеза и физикального обследования. Отсутствие прибавки или снижение массы тела часто служит отражением более серьезного патологического процесса и требует стандартного обследования.

Дисфагия, или нарушение глотания, может быть вызвана анатомическим нарушением строения либо моторики соответствующих структур. Анатомические дефекты вызывают стойкое затруднение прохождения пищевого комка через суженный сегмент пищевода; к ним относят стриктуру, перепончатый стеноз или опухоль пищевода. Внешняя обструкция пищевода чаще всего

обусловлена сосудистым кольцом. Анатомические дефекты в большей степени затрудняют прохождение твердой, а не жидкой пищи. Физиологические нарушения при дисфагии чаще всего сводятся к аномалии моторики ротоглотки или пищевода. Глотание — это сложный процесс, который начинается во рту с актов жевания и увлажнения пищи, способствуя ее превращению в пищевой комок. Язык способствует перемещению комка в область глотки. Глоточная фаза глотания протекает достаточно быстро и включает защитные механизмы, которые препятствуют попаданию пищи в дыхательные пути. Надгортанник закрывает вход в гортань, а мягкое нёбо поднимается по отношению к стенке носоглотки. До момента открытия верхнего пищеводного сфинктера, позволяющего пищевому комку проникать в пищевод, отмечается временное прекращение дыхания. Ритмическое сокращение мышц пищевода способствует перемещению пищевого комка к желудку. Расслабление нижнего пищеводного сфинктера происходит вскоре после верхнего, поэтому жидкая пища проникает в желудок без сопротивления.

Причиной *ротоглоточной дисфагии* обычно служат нервно-мышечные заболевания (например, детский церебральный паралич). Ощущение постоянного комка в верхней части пищевода без каких-либо нарушений глотания ранее называли «истерическим комком». В большинстве случаев это патологическое состояние сопровождается гастроэзофагеальным рефлюксом.

Если дисфагия сопровождается задержкой прохождения пищи через пищевод, ребенок иногда может точно указать зону такой задержки. Чаще всего при поражении пищевода ребенок указывает на яремную ямку.

Ротоглоточная дисфагия. Прохождение пищи через верхний отдел пищевода сопровождается комплексом нервно-мышечных взаимодействий. Акт сосания требует плотного контакта между губами и соском матери; при этом язык смещается назад. Закрытие голосовой щели для защиты дыхательных путей сопровождается подъемом мягкого нёба, которое закрывает вход в носоглотку. Перстнеглоточная мышца расслабляется, и пища смещается к задней части глотки. Плотная пища также требует координированного действия мышечных групп; для употребления крупных кусков требуется работа челюстей и наличие зубов. Секретция слюнных желез, которая усиливается при

◆ **Бокс 388.1.** Заболевания вне ЖКТ с симптоматикой поражения органов пищеварительной системы**Анорексия**

- Системное заболевание (например, воспалительное заболевание, новообразование)
- Нарушения дыхания и кровообращения
- Ятрогения — лекарственная терапия, лечебная диета с неприятным для ребенка вкусом
- Депрессия
- Нервно-психическая анорексия

Рвота

- Врожденные нарушения метаболизма
- Прием лекарственных препаратов (эритромицин, химиотерапия)
- Повышение внутричерепного давления (ВЧД)
- Опухоли мозга
- Инфекции (например, мочевого тракта)
- Лабиринтит
- Надпочечниковая недостаточность
- Беременность
- Психогенная рвота
- Абдоминальная форма ассоциированной мигрени
- Интоксикации

Диарея

- Инфекции (например, средний отит, инфекция мочевых путей)
- Уремия
- Прием лекарственных препаратов (антибиотики, цизаприд)
- Опухоли (нейробластома)
- Перикардит

Запор

- Гипотиреоз
- Spina bifida
- Психомоторная заторможенность
- Дегидратация (например, сахарный диабет, поражение канальцев почек)

- Прием лекарственных препаратов (например, наркотических средств)
- Отравление свинцом
- Младенческий ботулизм

Боль в животе

- Пиелонефрит, гидронефроз, почечная колика
- Пневмония
- Воспалительные заболевания таза
- Порфирия
- Отек Квинке
- Эндокардит
- Абдоминальная форма ассоциированной мигрени
- Периодическая болезнь
- Половые преступления против детей или жестокое обращение
- Системная красная волчанка (СКВ)
- Боязнь школы
- Болевые кризы при серповидноклеточной анемии
- Воспаление межпозвоночного диска
- Прием лекарственных препаратов (например, из группы НПВС)
- Остеомиелит костей таза

Вздутие живота или объемное образование

- Асцит (например, нефротический синдром, новообразование, сердечная недостаточность)
- Объемное образование (например, опухоль Вильямса, гидронефроз, нейробластома, киста брыжейки, гепатобластома, лимфома)
- Беременность

Желтуха

- Гемолитическая болезнь новорожденного
- Инфекция мочевых путей
- Сепсис
- Гипотиреоз
- Апитуитаризм

ожидании, а также при непосредственном приеме пищи, увлажняет пищевой комок. Именно аномалия мышц, обеспечивающих процесс глотания (включая нарушение их иннервации, координации и снижение силы сокращений), вызывает ротоглоточную дисфагию в периоде новорожденности и детском возрасте. В подобных случаях нарушения функции ротоглотки чаще всего служат отражением генерализованного нервного заболевания либо патологии мышц (ботулизм, дифтерия, детский церебральный паралич). Заболевания полости рта с болевым синдромом (например, острый вирусный стоматит или травма) в ряде случаев вызывают нарушение процесса глотания. При существенном нарушении носового дыхания процесс кормления грудного ребенка затрудняется, провоцируя ды-

хательную недостаточность. Несмотря на то что тяжелые структурные аномалии ротоглотки, патология зубов и слюнных желез способны вызвать затруднения глотания, процесс кормления у большинства голодных детей протекает относительно гладко.

Другие формы дисфагии. Первичное нарушение моторики, приводящее к угнетению функции перистальтики и дисфагии, у детей относительно редко. Моторика дистального отдела пищевода нарушается после коррекции трахеопищеводного свища. Патология моторики может отмечаться при диффузных болезнях соединительной ткани. Ахалазия кардии встречается у детей нечасто. Дисфагия у новорожденного может развиваться вследствие перепончатого стеноза пищевода, сосудистых

колец, а также рудиментов трахеи и бронхов. Дисфагия может стать первым проявлением стриктуры пищевода вследствие хронического гастроэзофагеального рефлюкса и эзофагита. Нижний слоистый стеноз пищевода — еще одна механическая причина рецидивирующей дисфагии в возрасте старше 1 года. Инородные тела пищевода либо стриктура после химического ожога кислотой или щелочью также вызывают дисфагию.

Срыгивание — это спонтанное перемещение желудочного содержимого по пищеводу в ротовую полость. Срыгивание не сопровождается гипоксией, но часто усиливает чувство голода. Нижний пищеводный сфинктер предотвращает заброс же-

лудочного содержимого в пищевод (см. гл. 405). Срыгивание — это следствие гастроэзофагеального рефлюкса при недостаточности либо незрелости этого сфинктера (последнее чаще всего отмечается у новорожденных); по мере взросления ребенка подобные эпизоды исчезают самостоятельно. Срыгивание следует отличать от рвоты — активного рефлекторного процесса; дифференциальная диагностика представлена в табл. 388.1.

Анорекция. Центры голода и насыщения расположены в гипоталамусе. Представляется вероятным, что афферентные нервы из органов ЖКТ к указанным мозговым центрам и определяют развитие анорексии — проявления многих заболева-

Таблица 388.1

Дифференциальная диагностика рвоты в детском возрасте

Новорожденный	Ребенок	Подросток
<i>Распространенные</i>		
Гастроэнтерит	Гастроэнтерит	Гастроэнтерит
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Системная инфекция	Рефлюкс-эзофагит
Перекармливание	Гастрит	Системная инфекция
Анатомическая обструкция пищеварительного тракта	Прием токсического вещества внутрь	Прием токсического вещества внутрь
Системная инфекция	Характерный для коклюша кашель	Гастрит
Характерный для коклюша кашель	Прием лекарственного препарата	Синусит
Средний отит	Гастроэзофагеальный рефлюкс (рефлюкс-эзофагит)	Воспалительные заболевания кишечника
	Синусит	Аппендицит
	Средний отит	Мигрень
		Беременность
		Прием лекарственных препаратов
		Передозировка ипекакуаны/булимия
<i>Редкие</i>		
Адреногенитальный синдром	Синдром Рейе	Синдром Рейе
Врожденные нарушения метаболизма	Гепатит	Гепатит
Опухоль мозга (повышение ВЧД)	Язвенная болезнь	Язвенная болезнь
Субдуральное кровоизлияние	Панкреатит	Панкреатит
Пищевое отравление	Опухоль мозга	Опухоль мозга
Руминация (мерицизм)	Повышение ВЧД	Повышение ВЧД
Почечный канальцевый ацидоз	Заболевания среднего уха	Заболевания среднего уха
	Химиотерапия	Химиотерапия
	Ахалазия кардии	Приступообразная рвота
	Приступообразная рвота	Желчная колика
	Стриктура пищевода	Почечная колика
	Гематома двенадцатиперстной кишки	
	Врожденные нарушения метаболизма	

ний желудка и кишечника. Насыщение вызывает растяжение желудка или верхних отделов тонкой кишки; сигнал о насыщении следует по чувствительным афферентным волокнам, количество которых наиболее значительно в начальных отделах тонкой кишки. Хеморецепторы кишечника, стимуляция которых происходит в ответ на усвоение питательных веществ, также влияют на афферентную импульсацию к центрам аппетита. На импульсы, которые следуют к гипоталамусу из более высоких центров, оказывают возможное воздействие болевой синдром либо эмоциональное расстройство при заболевании кишечника. Другие регуляторные факторы включают гормоны, лептин и уровень глюкозы в крови, которые, в свою очередь, отражают функцию кишки.

Рвота. Рвота — это высоко координированный рефлекторный процесс, которому может предшествовать избыточное слюноотделение и позывы к рвоте. Резкое опущение диафрагмы, сокращение мышц живота и расслабление кардиального отдела желудка создают условия для активного выброса желудочного содержимого в пищевод. Этот процесс координируется центром рвоты продолговатого мозга; последний испытывает прямое воздействие со стороны афферентных нервных волокон и опосредованное влияние центров ЦНС, а также хеморецепторной триггерной зоны. Многие острые и хронические процессы могут сопровождаться рвотой (бокс 388.2; см. бокс 388.1).

Рвоту, обусловленную обструкцией ЖКТ, вероятно вызывает стимуляция рвотного центра висцеральными афферентными нервами кишечника (см. бокс 388.1). Если обструкция развивается ниже уровня второй части двенадцатиперстной кишки, рвотные массы обычно окрашены желчью. Вместе с тем повторная рвота в отсутствие обструкции также сопровождается рефлюксом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок и появлением примеси желчи в рвотных массах. К заболеваниям ЖКТ необструктивного характера, которые сопровождаются рвотой, относят патологические состояния тощей кишки, поджелудочной железы, печени или желчных путей. Заболевания ЦНС или эндокринной системы могут проявляться стойкой тяжелой рвотой.

Приступообразная рвота — это синдром с многочисленными эпизодами рвоты (около 9 раз в месяц), которые перемежаются состоянием полного здоровья. Начало этого синдрома обыч-

но приходится на возраст 3–5 лет; длительность эпизодов — 2–3 дня, а число приступов рвоты в сутки может достигать 4 и более. Эпизоду приступообразной рвоты может предшествовать тошнота, сонливость, головная боль или лихорадка. К провоцирующим факторам относят стресс или возбуждение. Идиопатическая приступообразная рвота может быть отражением мигрени (абдоминальная форма ассоциированной мигрени) либо нарушением моторики кишки и мутацией мтДНК. *Дифференциальная диагностика* должна проводиться с аномалиями ЖКТ (незавершенный поворот кишечника, дупликационная киста, киста общего желчного протока), заболеваниями ЦНС (новообразования, эпилепсия, вестибулярные нарушения), мочекаменной и желчнокаменной болезнью, гидронефрозом, метаболическими и эндокринными болезнями (нарушения обмена мочевины и жирных кислот, болезнь Аддисона, порфирия, наследственный отек Квинке, периодическая болезнь), хроническим аппендицитом и воспалительными заболеваниями кишечника. Лабораторно-инструментальное исследование основано на тщательном сборе анамнеза и физикальном обследовании, включая, при необходимости, фиброгастродуоденоскопию, рентгенографию с барием, МРТ головного мозга и биохимический анализ крови (уровень лактата, органических кислот и аммиака). *Лечение* включает гидратацию и ондансетрон. *Профилактика* возможна с помощью противомигренозных средств — амитриптилина или ципрогептадина.

Диарея. Диареей называют избыточную потерю жидкости и электролитов со стулом. В норме у новорожденного ежедневная масса стула составляет 5 г/кг; это количество повышается до 200 г/сут у взрослого человека. Основная масса жидкости всасывается в тонкой кишке, которая обеспечивает концентрирование своего содержимого против высокого осмотического градиента. Тонкая кишка взрослого человека способна абсорбировать за день 10–11 л/сут принятой внутрь и секретированной жидкости, толстая кишка — всего лишь 0,5 л. Заболевания с нарушением абсорбции в тонкой кишке характеризуются обильным поносом, а при патологии толстой кишки объем диареи всегда менее значителен. Частый кровянистый стул небольшого объема с тенезмами и императивными позывами — основной симптом колита.

В основе всех случаев диареи лежит нарушение транспорта ионов; движение воды через мембрану

◆ **Бокс 388.2.** Причины желудочно-кишечной непроходимости

ПИЩЕВОД

Врожденные

- Атрезия пищевода
- Сосудистые кольца
- Нижний слизистый стеноз пищевода
- Рудименты трахеи и бронхов

Приобретенные

- Стриктура пищевода
- Инородное тело пищевода
- Ахалазия
- Болезнь Шагаса
- Диффузные болезни соединительной ткани

ЖЕЛУДОК

Врожденные

- Перепопчатый стеноз антрального отдела
- Стеноз пилорического отдела

Приобретенные

- bezoary/инородные тела
- Язвенная деформация пилорического отдела
- Хроническая гранулематозная болезнь
- Эозинофильный гастроэнтерит
- Болезнь Крона
- Буллезный эпидермолиз

ТОНКАЯ КИШКА

Врожденные

- Атрезия двенадцатиперстной кишки
- Кольцевидная поджелудочная железа
- Незавершенный поворот кишечника/заворот тонкой кишки
- Незавершенный поворот кишечника/тяги брюшины

- Атрезия подвздошной кишки
- Мекониевая непроходимость
- Дивертикул Меккеля с заворотом кишки или инвагинацией
- Паховая грыжа
- Удвоение кишечника

Приобретенные

- Послеоперационные спайки
- Болезнь Крона
- Инвагинация
- Синдром обструкции дистального отдела подвздошной кишки (муковисцидоз)
- Гематома двенадцатиперстной кишки
- Синдром верхней брыжеечной артерии

ТОЛСТАЯ КИШКА

Врожденные

- Мекониальная пробка
- Болезнь Гиршспрунга
- Атрезия, стеноз толстой кишки
- Атрезия заднего прохода
- Стеноз прямой кишки
- Псевдообструкция
- Заворот кишки
- Удвоение толстой кишки

Приобретенные

- Неспецифический язвенный колит (токсический мегаколон)
- Болезнь Шагаса
- Болезнь Крона
- Муковисцидоз

энтероцита осуществляется пассивно и зависит от активного и пассивного тока ионов, в особенности натрия и хлора, а также глюкозы. Патогенез большинства эпизодов поноса можно объяснить нарушением секреции, осмоса или моторики либо комбинацией этих факторов (табл. 388.2).

Секреторную диарею часто вызывают вещества, усиливающие секрецию (например, токсина холерного вибриона), связываясь с рецептором на поверхности эпителия толстой кишки и стимулируя внутриклеточное накопление цАМФ или цГМФ. Этот механизм обеспечивает секрецию в ответ на воздействие ряда жирных кислот или солей желчных кислот в просвете кишки. Диарея, не связанная с воздействием экзогенных препаратов, усиливающих секрецию, также может иметь секреторный компонент (например, при болезни цитоплазматических включений микроворсинок). Секреторный понос обычно водянистый, большого

объема; осмолярность стула объясняется присутствием электролитов. Секреторная диарея обычно сохраняется даже в том случае, если пациент ничего не принимает внутрь.

Осмотическая диарея развивается после приема внутрь осмотически активных веществ. Последние могут вообще не всасываться у человека (например, магния сульфат, фосфат, лактулоза или сорбитол), либо их всасывание может оказаться нарушенным в связи с заболеванием тонкой кишки (например, лактоза при недостаточности лактазы или глюкоза при ротавирусной инфекции). Углеводы, которые абсорбировались в тонкой кишке, подвергаются ферментативным превращениям в толстой кишке с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Несмотря на то что последние могут всасываться и использоваться организмом в качестве энергетического субстрата, они также способны увеличивать осмотическую нагрузку. Эта форма диареи обыч-

Таблица 388.2

Механизмы развития диарей

Основной механизм	Дефект	Исследование стула	Пример	Комментарий
Секреторный	Снижение абсорбции, повышение секреции: транспорт электролитов	Водянистый стул с нормальной осмоляльностью; осмос = $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$	Холера, эшерихиоз, вызванный токсигенными штаммами, карциноид, ВИПома, нейробластома, врожденная хлоридорея, поражение <i>Clostridium difficile</i> , криптоспоридиоз (при ВИЧ-инфекции)	Сохраняется даже при голодной диете; нарушение всасывания желчных кислот может также повышать секрецию воды в кишке; лейкоциты в кале отсутствуют
Осмотический	Нарушение переваривания, транспорта ионов, прием внутрь невсасываемых растворов	Водянистый стул кислого содержимого с наличием восстанавливающих моносахаридов; повышенная осмоляльность; осмос $> 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$	Дефицит лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы, прием лактулозы, злоупотребление слабительными средствами	Прекращается на голодный желудок; при нарушении всасывания углеводов повышается содержание водорода в выдыхаемом воздухе; лейкоциты в кале отсутствуют
Нарушения моторики				
Усиление	Снижение времени пассажа пищи	Частый стул нормальной консистенции (желудочно-толстокишечный рефлекс)	Синдром раздраженной кишки, тиреотоксикоз, постаготомический синдром	Может быть связано с инфекцией
Снижение	Нарушения нервно-мышечной передачи Застой (при кишечных инфекциях)	Частый стул нормальной консистенции	Псевдообструкция, слепая кишка	Возможна кишечная инфекция
Воспаление слизистой оболочки	Воспаление, снижение площади поверхности слизистой оболочки и/или всасывания, усиление моторики	Кровь и лейкоциты в крови	Целиакия, сальмонеллез, шигеллез, амебиаз, иерсиниоз, кампилобактериоз, ротавирусный энтерит	Признаки дизентерии: кровь, слизь и лейкоциты в кале

Behrman R. E., Kliegman R. M. (eds.) Nelson Essentials of Pediatrics, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.

но сопровождается меньшей потерей жидкости по сравнению с секреторной диареей и прекращается по мере прекращения приема пищи. Осмоляльность стула не определяется лишь содержанием электролитов, поскольку в нем присутствуют иные осмотические компоненты (разность между общей осмоляльностью кала и долей электролитов (сумма концентраций ионов натрия, калия и анионов) составляет более 50 мосм) (см. гл. 422). Нарушения моторики кишки сопровождаются быстрым или замедленным прохождением химуса, однако обильной потери жидкости со стулом обычно не отмечается. Замедление транзита пищи может сопровождаться избыточным ростом бактериальной флоры, что также способствует поносу. Дифференциальный диагноз наиболее распространенных причин острой и хронической диареи представлен в табл. 388.3.

Запор. Любое определение запора относительно и зависит от консистенции стула, его частоты и

затруднений, связанных с актом дефекации. Здоровый ребенок может иметь мягкий стул через 1 или 2 дня, и подобные случаи не относятся к запору. Вместе с тем плотный стул через 2 дня должен рассматриваться в качестве запора. Причиной запора может стать нарушение заполнения либо опорожнения прямой кишки (бокс 388.3).

Новорожденные дети на грудном вскармливании могут иметь нечастый стул нормальной консистенции; это не считается патологией. Истинный запор в периоде новорожденности чаще всего связан с болезнью Гиршпрунга, псевдообструкцией кишечника или гипотиреозом.

Наполнение прямой кишки нарушается при неэффективной перистальтике (например, при гипотиреозе или употреблении опиатов, а также при обструкции кишки вследствие структурной аномалии или болезни Гиршпрунга). Стаз в толстой кишке ведет к всасыванию большей части жидкости, что нарушает развитие рефлекса с прямой

Таблица 388.3

Дифференциальная диагностика диарей

Причины	Ребенок грудного возраста	Ребенок среднего возраста	Подросток
<i>Острое течение</i>			
Частые	Гастроэнтерит	Гастроэнтерит	Гастроэнтерит
	Общее инфекционное заболевание	Пищевое отравление	Пищевое отравление
	Прием антибиотиков	Общее инфекционное заболевание	Прием антибиотиков
		Прием антибиотиков Прием токсичных веществ	
Редкие	Первичный дефицит дисахаридаз		Гипертиреоз
	Токсический колит при болезни Гиршпрунга		
	Адреногенитальный синдром		
<i>Хроническое течение</i>			
Частые	Вторичный дефицит лактазы после инфекционного заболевания	Вторичный дефицит лактазы после инфекционного заболевания	Синдром раздраженной кишки
	Непереносимость коровьего молока/соевого белка	Синдром раздраженной кишки	Воспалительные заболевания кишечника
	Синдром раздраженной кишки	Целиакия	Непереносимость лактозы
	Целиакия	Непереносимость лактозы	Лямблиоз
	Муковисцидоз	Лямблиоз	Передозировка слабительных (нервно-психическая анорексия)
	ВИЧ-энтеропатия	Воспалительные заболевания кишечника	
		ВИЧ-энтеропатия	
		СПИД	
		Секретирующие опухоли	
		Псевдообструкция кишечника	
	Прием лекарственных препаратов		
Редкие	Первичный иммунодефицит		Секретирующие опухоли
	Семейная атрофия ворсинок слизистой оболочки кишечника		Первичная опухоль кишки
	Секретирующие опухоли		«Кишка гея»
	Врожденная хлоридорея		
	Энтеропатический акродерматит		
	Лимфангиэктазия		
	Абеталипопротеидемия		
	Эозинофильный гастроэнтерит		
	Синдром короткой кишки		
	Синдром профузного поноса		
	Аутоиммунная энтеропатия		
	Прием лекарственных препаратов		
	Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок		

◆ Бокс 388.3. Причины запора

**НЕОРГАНИЧЕСКИЕ (ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ)
ОРГАНИЧЕСКИЕ****Анатомические нарушения**

- Стриктура заднего прохода
- Атрезия заднего прохода
- Смещение заднего прохода кпереди
- Стриктура кишки (после некротического энтероколита)

Патология поперечнополосатых мышц

- Синдром подрезанного живота
- Гастрошизис (незаращение передней брюшной стенки)
- Синдром Дауна

Патология гладких мышц или нервов кишки

- Болезнь Гиршпрунга
- Псевдообструкция кишечника
- Нейронная дисплазия кишечника

Поражения спинного мозга

- Синдром фиксированного спинного мозга
- Травма спинного мозга
- Spina bifida

Прием лекарственных препаратов

- Холинолитики
- Наркотические анальгетики
- Антидепрессанты
- Химиотерапевтические средства (винкристин)
- Ферменты поджелудочной железы (фиброзная энтеропатия)

Метаболические заболевания

- Гипокалиемия
- Гиперкальциемия
- Гипотиреоз
- Сахарный диабет

Заболевания кишечника

- Целиакия
- Непереносимость белка коровьего молока
- Муковисцидоз (или мекониевая непроходимость)
- Воспалительные заболевания кишечника (стриктура)
- Опухоль

Диффузные болезни соединительной ткани

- СКВ
- Склеродермия

Психические заболевания

- Нервно-психическая анорексия

ных нервных волокон крестцового отдела спинного мозга, а также мышц брюшной стенки и промежности. Нарушение расслабления наружного сфинктера заднего прохода также может способствовать запору.

Независимо от этиологии данного состояния оно всегда имеет самоподдерживающий характер. Накопление большого количества плотных каловых масс в прямой кишке способствует затрудненной либо даже болезненной дефекации. Это создает дополнительный стимул к задержке стула, и порочный круг патогенеза замыкается. Растяжение прямой и сигмовидной кишки снижает чувствительность рефлекса дефекации и эффективность перистальтики. Наконец, жидкое содержимое проксимального отдела толстой кишки просачивается, минуя твердый участок кала, к заднему проходу и выходит во внешнюю среду при отсутствии сознательных усилий ребенка. Такое недержание кала может быть ошибочно расценено как диарея. Запор сам по себе не оказывает отрицательного воздействия на весь организм. В тяжелых случаях он может сопровождаться стазом мочи. Развитие запора часто вызывает беспокойство и эмоциональный дискомфорт как самого ребенка, так и его семьи.

Боль в животе. Восприимчивость и переносимость боли в животе варьирует у отдельных детей в широких пределах. Это обстоятельство представляет собой лишь одну причину затруднений, связанных с обследованием детей с хронической болью в животе. Функциональный болевой синдром (при отсутствии четкой органической причины) может приносить не меньшее беспокойство, чем серьезная органическая патология. Дифференциальная диагностика по указанному принципу — важный этап обследования ребенка с соответствующими жалобами, который влияет на тактику лечения. Чем более специфичен характер боли, тем более точен предварительный диагноз, который чаще всего сводится к органической патологии. Нормальное развитие и данные физикального обследования, включая ректальное пальцевое исследование, чаще всего свидетельствуют о функциональном характере боли.

Поиск конкретной причины болевого синдрома может быть затруднителен, однако природу и расположение патологического очага можно оценить уже на основании общих сведений. В брюшной полости существует два типа афферентных нервных волокон, которые передают болевые импульсы.

кишки, ведущего в норме к началу акта дефекации. Опорожнение прямой кишки зависит от рефлекса дефекации, который инициируется барорецепторами прямой кишки. Таким образом, причиной запора может также служить патология на уровне мышц прямой кишки, афферентных и эфферент-

Острую локализованную боль в коже и мышцах опосредуют А-волокна, С-волокна передают тупую диффузную боль с внутренних органов, брюшины и мышц. Тела нейронов этих афферентных нервных волокон содержатся в спинномозговых ганглиях; некоторые аксоны пересекают срединную линию и достигают спинного мозга, среднего мозга и таламуса. Боль достигает постцентральной извилины коры больших полушарий, которая получает импульсы от обеих сторон тела.

Висцеральная боль при заболевании внутренних органов чаще всего проецируется на тот дерматом, из которого происходит иннервация пораженного органа. Болевые импульсы из печени, поджелудочной железы, желчных путей, желудка или тощей части кишки ощущаются в эпигастральной области, тогда как из дистальной части тонкой кишки, слепой кишки, червеобразного отростка или проксимальной части толстой кишки — в области пупка. Боль из дистального отдела толстой кишки, мочевых путей или органов таза чаще проецируется в надлобковой области. Распространение боли на отдаленные зоны, иннервируемые одним и тем же спинномозговым сегментом с пораженным органом, свидетельствует об увеличении интенсивности провоцирующих стимулов. Боль от париетальной брюшины распространяется по С-волокам, соответствующим дерматомам Th₆–L₁; такая боль выражена более значительно и более локальна по сравнению с висцеральной болью.

Болевые импульсы из кишки распространяются в ответ на напряжение или растяжение. Воспалительный процесс может снижать порог болевых ощущений, однако механизм возникновения боли при воспалении пока неясен. Тканевые метаболиты, образуемые в непосредственной близости от нервных окончаний, обычно служат причиной болевого синдрома в результате ишемии. Восприятие таких болевых импульсов может изменяться под действием дополнительной импульсации из головного мозга либо периферических источников. Особо важное значение имеют психологические факторы. Характеристика боли в животе представлена в табл. 388.4 и 388.5.

Желудочно-кишечное кровотечение. Кровотечение возможно на любом уровне ЖКТ, а выявление конкретного источника кровотечения зачастую представляет непростую задачу (табл. 388.6). Тонкая кишка, исследование которой весьма затруднительно, — наименее вероятный источник

кровотечения. Единственным исключением служит безболезненное кровотечение из дивертикула Меккеля, диагностика которого не составляет труда. Эрозивное повреждение слизистой оболочки ЖКТ — наиболее распространенная причина кровотечения, хотя частота варикозного расширения вен пищевода при портальной гипертензии заставляет учитывать и это патологическое состояние. Сосудистые мальформации выступают в качестве причины кровотечения у детей редко, а их диагностика затруднительна. Мелкие сосудистые повреждения позволяет обнаружить проглатываемая микроскопическая камера с размером капсулы.

При кровотечении в пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке возможна *кروавая рвота*. Контакт с желудочным соком или кишечным содержимым быстро приводит к потемнению крови, которая может приобретать вид кофейной гущи; массивное кровотечение сохраняет красный цвет. Появление *алой крови в кале* свидетельствует о дистальном очаге кровотечения либо о массивном кровотечении выше дистального отдела подвздошной кишки. Умеренное либо незначительное кровотечение выше дистального отдела подвздошной кишки сопровождается появлением черного стула дегтеобразной консистенции (*мелена*); обильное течение из двенадцатиперстной кишки или выше также вызывает развитие мелены.

Железодефицитная анемия может развиваться у детей с хронической кровопотерей через кишку даже в том случае, если периодическое исследование кала на скрытую кровь дает отрицательный результат. Желудочно-кишечное кровотечение может вызвать гипотензию или тахикардию, однако симптомы со стороны органов пищеварения отмечаются нечасто. Активное кровотечение из двенадцатиперстной кишки или желудка может сопровождаться тошнотой, рвотой или поносом. Продукты распада крови в просвете кишки могут быть причиной печеночной комы при условии предшествовавшего нарушения функции печени, а также увеличенных показателей билирубина в крови.

Вздутие живота и объемные образования брюшной полости. Увеличение живота может происходить в результате снижения тонуса мускулатуры брюшной стенки либо увеличения объема содержимого в виде жидкости, газа или солидных образований. Асцит — накопление жидкости в полости брюшины — сопровождается растяжением живота в боковых отделах (при большом объеме

Таблица 388.4

Рецидивирующая боль в животе у детей

Заболевание	Характеристика	Ключевые методы исследования
<i>Неорганические</i>		
Рецидивирующий болевой синдром в животе (функциональная боль в животе)	Неспецифическая боль, часто в околопупочной области	Анамнез и физикальное обследование, иные исследования по показаниям
Синдром раздраженной кишки	Схваткообразная боль в животе, диарея, запор	Анамнез и физикальное обследование
Неязвенная диспепсия	Симптомы, характерные для язвенной болезни; по данным эндоскопического исследования гастродуоденальной зоны патологии не обнаруживают	Анамнез, фиброзофагогастродуоденоскопия
<i>Заболевания полых органов ЖКТ</i>		
Хронический запор	Сведения из анамнеза о задержке стула, обнаружение скопления каловых масс при пальпации живота	Анамнез и физикальное обследование, рентгенография живота в прямой проекции
Непереносимость лактозы	Симптомы появляются при приеме лактозы — чувство распирания живота, метеоризм, схваткообразная боль в животе, диарея	Переход на безлактозную диету; определение содержания водорода в выдыхаемом воздухе после употребления лактозы
Паразитозы (особенно лямблиоз)	Чувство распирания живота, метеоризм, схваткообразная боль в животе, диарея	Исследование кала на тропозоиты и цисты, иммуноферментный анализ
Избыточное употребление в пищу фруктозы или сорбитола	Неспецифическая боль в животе, чувство распирания живота, метеоризм, диарея	Избыточное употребление яблок, фруктовых соков, конфет или жевательной резинки с сорбитолом
Болезнь Крона	См. гл. 418	
Язвенная болезнь	Жгучая, ноющая боль в эпигастральной области, которая усиливается при пробуждении и на голодный желудок; облегчается при приеме антацидов	Фиброзофагогастродуоденоскопия, рентгенография живота с барием
Эзофагит	Эпигастральная боль с жжением ниже грудины	Фиброзофагогастродуоденоскопия
Дивертикул Меккеля	Боль в околопупочной области или внизу живота, возможно появление крови в кале	Сцинтиграфия брюшной полости с ^{99m} Tc-пертехнетатом или интубационная энтерография
Рецидивирующая инвагинация кишки	Сильная схваткообразная боль в живота; возможно периодическое появление крови в кале	Рентгеноконтрастное исследование позволяет обнаружить инвагинацию во время приступа либо точку инвагинации на кишке между приступами
Внутренняя, паховая грыжа или грыжа передней брюшной стенки	Тупая боль в животе или в передней брюшной стенке	Физикальное обследование, КТ брюшной стенки
Хронический аппендицит или мукоцеле аппендикса	Рецидивирующая боль в правом подреберье, которая часто приводит к неверному диагнозу; может быть редкой причиной боли в животе	Ирригоскопия, КТ
<i>Заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы</i>		
Желчнокаменная болезнь	Боль в правом подреберье, которая может усиливаться при приеме пищи	УЗИ желчного пузыря
Киста общего желчного протока	Боль в правом подреберье, обнаружение объемного образования ± повышение уровня билирубина	УЗИ или КТ области правого подреберья
Рецидивирующий панкреатит	Стойкая боль, которая может распространяться в спину; рвота	Активность амилазы и липазы ± трипсиногена сыворотки крови, УЗИ или КТ поджелудочной железы

Заболевание	Характеристика	Ключевые методы исследования
<i>Половые органы и мочевые пути</i>		
Инфекция мочевых путей	Тупая боль в надлобковой области, пояснице	Общий анализ мочи и посев мочи, скинтиграфия почек
Гидронефроз	Односторонняя боль в животе или пояснице	УЗИ почек
Мочекаменная болезнь	Прогрессирующая сильная боль в пояснице или паховой области с возможностью иррадиации в яички	Общий анализ мочи, УЗИ, экскреторная урография, КТ
Другие заболевания половых органов и мочевых путей	Сильная боль в надлобковой области или внизу живота, расстройства функции мочевых путей и половых органов	УЗИ почек и малого таза; гинекологическое обследование
<i>Прочие причины</i>		
Абдоминальная форма ассоциированной мигрени	См. тест; тошнота, сведения из семейного анамнеза о мигрени	Анамнез
Детская пароксизмальная боль в животе («абдоминальная эпилепсия»)	В продромальном периоде возможны судороги	ЭЭГ (может потребоваться несколько исследований, в том числе с депривацией сна)
Синдром Жильбера	Легкая боль в животе (обусловленная заболеванием или случайным совпадением?), незначительное повышение уровня непрямого билирубина	Уровень билирубина в крови
Периодическая болезнь	Эпизоды лихорадки, сильной боли в животе, болезненности при пальпации живота и иных признаков полисерозита	Анамнез и физикальное обследование во время приступа; анализ ДНК
Болевой криз при серповидноклеточной анемии	Анемия	Общий анализ крови
Интоксикация свинцом	Тупая боль в животе ± запор	Сывороточный уровень свинца
Геморрагический васкулит	Приступообразная сильная боль в животе, скрытая кровь в кале, характерная сыпь, артрит	Анамнез, физикальное обследование, общий анализ мочи
Отек Квинке	Отек лица или дыхательных путей, схваткообразная боль в животе	Анамнез, физикальное обследование, рентгенография живота с барием, оценка уровня ингибитора С1-эстеразы в крови
Острая перемежающаяся порфирия	Сильная боль провоцируется приемом лекарственных препаратов, голоданием или инфекционными заболеваниями	Экспресс-тест мочи на порфирины

накопленной жидкости — вперед). Жидкость перемещается при изменении положения тела и проводит перкуSSIONную волну.

Асцитическая жидкость обычно представляет собой трансудат с низким содержанием белка, который образуется в результате снижения онкотического давления плазмы при гипоальбуминемии и/или повышения давления в системе воротной вены. При портальной гипертензии выделение жидкости происходит через лимфатические сосуды на поверхности печени, а также через капилляры на висцеральной брюшине, но чаще всего асцит отсутствует до начала снижения уровня сывороточного альбумина. По мере накопления жидкости в

брюшной полости экскреция натрия с мочой резко снижается. Таким образом, дополнительный объем ионов натрия, поступающий с пищей, мигрирует в брюшную полость, что сопровождается дополнительным притоком жидкости. Асцитическая жидкость с высокой концентрацией белка чаще всего представляет собой экссудат, обусловленный воспалительным процессом или новообразованием.

При растяжении жидкостью стенки кишки следует подозревать обструкцию либо дисбаланс между процессами абсорбции и секреции. Факторы, способствующие накоплению жидкости в просвете кишки, часто вызывают и скопление газа, что приводит к появлению громких булькающих зву-

Таблица 388.5

Дифференциальная диагностика острой боли в животе у детей

Заболевание	Начало	Локализация	Распространение	Характеристика	Комментарий
Панкреатит	Острое	Эпигастральная область, левое подреберье	Спина	Постоянная, острая, сверлящая	Тошнота, рвота, боль при пальпации живота
Кишечная непроходимость	Острое или постепенное	Околопупочная область, низ живота	Спина	Чередование приступообразной боли и безболезненных периодов	Вздутие живота, запор, рвота, громкая перистальтика
Аппендицит	Острое	Околопупочная область, затем смещается в правую подвздошную область; при перитоните носит разлитой характер	Спина, таз (при ретроцекальном расположении аппендикса)	Острая, постоянная	Анорексия, тошнота, рвота, местная болезненность при пальпации, при перитоните — лихорадка
Инвагинация	Острое	Околопупочная область, низ живота	Отсутствует	Схваткообразная боль с безболезненными периодами	Кровь в кале; положение ребенка на коленях, сжатого в комочек
Мочекаменная болезнь	Острое, внезапное	Спина (односторонняя боль)	Паховая область	Острая, схваткообразная	Гематурия
Инфекция мочевых путей	Острое, внезапное	Спина	Область мочевого пузыря	Тупая или острая	Лихорадка, болезненность в реберно-хрящевых соединениях, частое болезненное мочеиспускание

ков. Наличие газа в кишке чаще всего связано с его заглатыванием в процессе приема пищи, но иногда при нарушении абсорбции веществ отмечаются избыточный рост эндогенной флоры и обильное газообразование (необходимым условием служит достижение субстратом нижних отделов кишки). Появление газа в брюшной полости (пневмоперитонеум), выявляемого по тимпатическому перкуторному звуку даже над внутренними органами, свидетельствует о перфорации полого органа.

Органы брюшной полости могут увеличиваться диффузно, реже отмечается локализованное объемное образование в просвете, стенке или брыжейке органов ЖКТ. У ребенка с запором часто отмечается подвижное безболезненное объемное образование в животе, представленное каловыми массами. В стенке кишки могут определяться аномалии развития, киста или воспалительное заболевание; новообразования стенки кишки встречаются у детей очень редко. Диффузное увеличение печени отмечается при многих заболеваниях. Изолированные объемные образования печени могут представлять собой очаги регенерации при циррозе, очаги воспаления или новообразования.

Желтуха. См. т. 1, п. 42.3, 42.4, и гл. 438.

ЛИТЕРАТУРА

- Baker S. S., Liptak G. S., Colletti R. B. et al.* Constipation in infants and children: Evaluation and treatment: A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612–26.
- Castro-Rodriguez J. A., Salazar-Lindo E., Leon-Barua R.* Differentiation of osmotic and secretory diarrhea by stool carbohydrate and osmolar gap measurements. *Arch Dis Child* 1997; 77: 201–5.
- Croffie J. M., Fitzgerald J. F., Chong S. K.* Recurrent abdominal pain in children — a retrospective study of outcome in a group referred to a pediatric gastroenterology practice. *Clin Pediatr* 2000; 39: 267–74.
- Felt B., Wise C. G., Olson A. et al.* Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling: Multidisciplinary team from the University of Michigan Medical Center in Ann Arbor. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 380–5.
- Hyams J. S., Burke G., Davis P. M. et al.* Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: A community-based study. *J Pediatr* 1996; 129: 220–6.
- Hyams J. S., Treem W. R., Etienne N. L. et al.* Effect of infant formula on stool characteristics of young infants. *Pediatrics* 1995; 95: 50–4.
- Li B. U. K., Murray R. D., Heitlinger L. A. et al.* Heterogeneity of diagnoses presenting as cyclic vomiting: Effective

Таблица 388.6

Дифференциальная диагностика желудочно-кишечного кровотечения у детей

Новорожденный	Ребенок среднего возраста	Подросток
<i>Распространенные причины</i>		
Бактериальный энтерит	Бактериальный энтерит	Бактериальный энтерит
Непереносимость белка коровьего молока	Анальная трещина	Воспалительные заболевания кишечника
Инвагинация	Полипы кишки	Язвенная болезнь/гастрит
Заглатывание крови матери во время кормления	Инвагинация	Синдром Маллори - Вейсса
Анальная трещины	Язвенная болезнь/гастрит	Полипы кишки
Гиперплазия лимфоидной ткани кишечника	Заглатывание крови при носовом кровотечении	
	Синдром Маллори-Вейсса	
<i>Редкие причины</i>		
Заворот кишки	Варикозные вены пищевода	Геморрой
Некротический энтероколит	Эзофагит	Варикозные вены пищевода
Дивертикул Меккеля	Дивертикул Меккеля	Эзофагит
Стрессовая язва желудка	Гиперплазия лимфоидной ткани кишечника	Телеангиэктазия-ангиодисплазия
Нарушения гемостаза (дефицит витаминов К у новорожденных)	Геморрагический васкулит	«Кишка гея»
	Инородное тело	Реакция «трансплантат против хозяина»
	Гемангиома, артериовенозная мальформация	
	Половое преступление против ребенка	
	Гемолитико-уремический синдром	
	Воспалительные заболевания кишечника	
	Нарушения гемостаза	

prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1998; 102: 583-7.

Meropol S. B., Luberti A. A., De Jong A. R. Yield from stool testing of pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 142-5.

Pfau B. T., Li B. U., Murray R. D. et al. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: Quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics* 1996; 97: 364-8.

Wewer V., Strandberg C., Paerregaard A., Krasilnikoff P. A. Abdominal ultrasonography in the diagnostic work-up in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 787-8.

Withers G. D., Silburn S. R., Forbes D. A. Precipitants and aetiology of cyclic vomiting syndrome. *Acta Paediatr* 1998; 87: 272-7.

Youssef N. N., Di Lorenzo C. Childhood constipation: Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 199-205.

Раздел 2

Ротовая полость

Норман Тинаноф (Norman Tinanoff)

Здоровье полости рта — важная составная часть физического и психического здоровья ребенка. Своевременная диагностика и лечение требуют тесного взаимодействия стоматолога и педиатра. Заболевания зубов и окружающих тканей могут развиваться изолированно либо в сочетании с системными заболеваниями. Кариес — наиболее распространенное хроническое заболевание в педиатрии, поэтому дети из группы высокого риска кариеса должны посещать стоматолога уже в возрасте 1 года. У 10 % детей отмечаются значительные травмы зубов.

Глава 389

Развитие и аномалии развития зубов

Начало развития

Молочные зубы формируются в зубных криптах из полоски эпителиальных клеток, расположенной внутри каждой развивающейся челюсти. К 12-й неделе внутриутробного развития плода каждая из этих полосок (зубных пластин) имеет по пять зон быстрого роста с каждой стороны верхней и нижней челюстей в виде округлых почкообразных утолщений. Расположенная вокруг мезенхима принимает активное участие в процессе размножения каждой зоны эпителиальных клеток; именно эти два тканевых элемента дают начало зубу.

После формирования таких крипт для 20 молочных зубов начинается процесс образования зубных почек, расположенных несколько ближе к языку. Последовательно развиваясь, они дают начало резцам, клыкам и премолярам, которые в итоге замещают молочные зубы. Указанный процесс начинается примерно на 5-м месяце беременности с центральных резцов и заканчивается на

10-м месяце жизни на уровне вторых премоляров. Постоянные первые, вторые и третьи моляры берут начало из расширений зубных пластин, расположенных дистально ко вторым молочным молярам. Почки для этих зубов развиваются примерно на 4-м месяце беременности, а также 1-м и 4–5-м году жизни соответственно.

Гистологическая и морфологическая дифференцировка. По мере пролиферации эпителиальной почки ее глубокая поверхность изменяет свою форму таким образом, что определенная масса мезенхимы становится частично обособленной. Эпителиальные клетки подвергаются дифференцировке в энамелобласты, выделяющие органический матрикс (с последующим формированием эмали); мезенхима дает начало дентину и пульпе зуба.

Кальцификация. После завершения формирования органического матрикса начинается процесс отложения кристаллов неорганических веществ в нескольких очагах, которые впоследствии сливаются. Характеристики неорганической части зуба могут нарушаться по следующим механизмам: 1) нарушение формирования органического матрикса; 2) снижение доступности минеральных веществ; 3) внедрение инородных веществ. Такие изменения влияют на цвет, структуру и консистенцию поверхности зуба. Кальцификация молочных зубов начинается на 3–4-м месяце внутриутробного развития и завершается у ребенка в возрасте 12 мес. минерализацией вторых молочных моляров (табл. 389.1).

Прорезывание. С момента формирования почки зуба каждый зуб начинает непрерывное движение по направлению к полости рта. Время прорезывания молочных и постоянных зубов представлены в табл. 389.1.

Аномалии развития зуба

Наблюдают как недостаточность, так и избыточность процессов развития зуба. *Отсутствие появления* зуба в процессе его развития может быть

Таблица 389.1

Кальцификация, завершение формирования коронки и прорезывание зубов

Зубы	Начало кальцификации	Сформированная коронка	Прорезывание
<i>Молочные зубы</i>			
<i>Верхняя челюсть</i>			
Центральные резцы	3–4 мес. внутриутробного развития	4 мес.	7,5 мес.
Латеральные резцы	4,5 мес. внутриутробного развития	5 мес.	6 мес.
Клыки	5,5 мес. внутриутробного развития	9 мес.	16–20 мес.
Первый моляр	5 мес. внутриутробного развития	6 мес.	12–16 мес.
Второй моляр	6 мес. внутриутробного развития	10–12 мес.	20–30 мес.
<i>Нижняя челюсть</i>			
Центральные резцы	4,5 мес. внутриутробного развития	4 мес.	6,5 мес.
Латеральные резцы	4,5 мес. внутриутробного развития	4 ¹ / ₄ мес.	7 мес.
Клыки	5 мес. внутриутробного развития	9 мес.	16–20 мес.
Первый моляр	5 мес. внутриутробного развития	6 мес.	12–16 мес.
Второй моляр	6 мес. внутриутробного развития	10–12 мес.	20–30 мес.
<i>Постоянные зубы</i>			
<i>Верхняя челюсть</i>			
Центральные резцы	3–4 мес.	4–5 лет	7–8 лет
Латеральные резцы	10 мес.	4–5 лет	8–9 лет
Клыки	4–5 мес.	6–7 лет	11–12 лет
Первый премоляр	1,5 года – 1 год 9 мес.	5–6 лет	10–11 лет
Второй премоляр	2 года – 2 года 3 мес.	6–7 лет	10–12 лет
Первый моляр	При рождении	2,5–3 года	6–7 лет
Второй моляр	2,5–3 года	7–8 лет	12–13 лет
Третий моляр	7–9 лет	12–16 лет	17–21 лет
<i>Нижняя челюсть</i>			
Центральные резцы	3–4 мес.	4–5 лет	6–7 лет
Латеральные резцы	3–4 мес.	4–5 лет	7–8 лет
Клыки	4–5 мес.	6–7 лет	9–10 лет
Первый премоляр	1 год 9 мес. – 2 года	5–6 лет	10–12 лет
Второй премоляр	2 года 3 мес. – 2,5 года	6–7 лет	11–12 лет
Первый моляр	При рождении	2,5–3 года	6–7 лет
Второй моляр	2,5–3 года	7–8 лет	11–13 лет
Третий моляр	8–10 лет	12–16 лет	17–21 лет

Logan W. H. G., Kronferd R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to age fifteen years. J Am Dent Assoc 1993; 20: 379; с изменениями.

связано с воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами либо входит в состав какого-либо синдрома. Отсутствие зубов, или *адонтия*, развивается при отсутствии формирования зубных почек (эктодермальная дисплазия или наследственное отсутствие зубов) либо при смещении зоны инициации зубов (например, в область расщелины нёба). Чаще всего отсутствуют третьи

моляры, латеральные верхние резцы, а также вторые премоляры нижней челюсти.

Если зубная пластинка образует большее количество почек по сравнению с нормой, развиваются дополнительные зубы, которые чаще всего расположены между центральными резцами верхней челюсти. Поскольку добавочные зубы склонны смещать расположение и зону прорезывания прилежащих

нормальных зубов, в каждом случае необходимо их выявление с помощью рентгенологического исследования. Добавочные зубы наблюдаются при клейдокраниальной дисплазии (см. гл. 393), а также в области расщелины неба.

Срастание зубов чаще всего отмечается у молочных резцов нижней челюсти. Вариантами срастания зубов служит удвоение (два зуба или две коронки с одним корнем), непосредственное слияние либо объединение корней. Причиной удвоения может быть разделение одной зубной почки с образованием двойной коронки на одном корне и общего канала корня зуба; при этом дополнительный зуб появляется на зубной дуге. Непосредственное слияние — это объединение зубов на начальном этапе их развития; воздействие избыточного давления или травмы приводит к последующему развитию в виде одного зуба. Слияние зубов может быть по всей длине, в других случаях широкая коронка поддерживается на двух корнях. Объединение корней — еще один вариант срастания, когда между близко расположенными корнями различных зубов происходит отложение цемента. Этот тип срастания чаще всего отмечается в зоне моляров верхней челюсти.

Нарушения дифференцировки могут вести к изменению морфологии зубов, например *макродонтии* (увеличенные зубы) или *микродонтии* (уменьшенные зубы). Латеральные резцы верхней челюсти могут приобретать конусообразную форму в виде своеобразного крючка.

Аномалия развития *amelogenesis imperfecta* связана с нарушением формирования эмали молочных и постоянных зубов без признаков системного заболевания. У таких больных зубы покрыты тонким слоем эмали, через который просвечивает дентин желтого цвета. Молочные зубы обычно страдают более значительно по сравнению с постоянными. Склонность к развитию кариеса обычно отсутствует, однако в ряде случаев отмечается разрушение эмали под воздействием истирания. Таким больным показана установка полной коронки с целью защиты дентина, снижения чувствительности зубов и коррекции косметического дефекта.

Аномалия развития *dentinogenesis imperfecta* (*несовершенный дентиногенез*), или наследственный опалесцирующий дентин, аналогична описанной выше. В основе этого состояния лежит нарушение нормальной дифференцировки одонтобластов, что влечет нарушение кальцификации дентина. Это

аутосомно-доминантное заболевание может также сочетаться с несовершенным остеогенезом (*osteogenesis imperfecta*). Зона перехода эмали в дентин нарушается, что приводит к откалыванию эмали. Обнаженный дентин подвергается истиранию, а в ряде случаев он повреждает десну. Непрозрачные зубы имеют жемчужный цвет, а полость коронки подвергается кальцификации. Характерной особенностью аномалии служит поражение молочных и постоянных зубов.

Весьма распространены у детей *локальные нарушения кальцификации*, которые развиваются в связи с некоторыми заболеваниями, недостаточным питанием, недоношенностью или родовой травмой. Недостаток кальция проявляется потемнением зубов и наличием пятен или горизонтальных линий. Гипоплазия представляет собой более тяжелое состояние и выражается изрытостью поверхности зуба или развитием зон, полностью лишенных эмали. Дефекты эмали часто сочетаются с системными патологическими состояниями, например почечной недостаточностью или муковисцидозом. Травма молочных резцов может привести к нарушению кальцификации постоянных резцов.

Флюороз (пятнистое поражение эмали) может развиваться при системном употреблении фтора на протяжении периода формирования эмали в дозе более 0,05 мг/кг/сут. К факторам, способствующим увеличению потребления фтора, относят повышенное содержание этого элемента в питьевой воде (более 2 мг/л), глотание фторированной зубной пасты либо неадекватный прием соответствующих лекарственных препаратов. Избыточное поступление фтора в период формирования эмали влечет нарушение функции энамелобластов, сопровождающееся образованием блестящих белых пятен на поверхности зубов, а в более тяжелых случаях — их значительным потемнением и гипоплазией. Последние признаки обычно проявляются, если содержание фтора в питьевой воде превышает 5 мг/л.

Причиной *окрашивания зубов* может быть внедрение инородных веществ в развивающуюся эмаль. *Желтуха новорожденных* может сопровождаться прорезыванием голубых либо черных молочных зубов. Порфирия вызывает покраснение зубов. *Тетрациклины* накапливаются в костях и зубах, а потому их применение в период формирования эмали может приводить к желто-коричневому окрашиванию зубов и гипоплазии эмали.

Такие зубы характеризуются свечением в УФ-свете. Период повышенного риска поражения зубов продолжается от 4 мес. внутриутробного развития и до 7 лет жизни. Повторная или длительная терапия тетрациклином еще больше повышает риск поражения зубов.

Позднее прорезывание первых 20 молочных зубов может иметь наследственный характер либо быть следствием системных заболеваний и нарушения питания (гипопитуитаризм, гипотиреоз, клейдокраниальная дисплазия, трисомия 21, прогерия, наследственная остео дистрофия Олбрайта, недержание пигмента, рахит и множественные сложные синдромы). Нарушение прорезывания одного или нескольких зубов может объясняться местными причинами (смещение зуба или их избыточное количество, наличие кисты). Преждевременное выпадение молочных зубов чаще всего обусловлено ранним прорезыванием постоянных зубов. Если состояние зубов не соответствует возрасту и полу ребенка, следует предполагать преждевременное половое развитие или гипертиреоз.

Интранатальное прорезывание зубов наблюдается примерно у 1 из 2000 новорожденных; в большинстве случаев эта патология представлена двумя центральными резцами нижней челюсти. Эту патологию следует отличать от прорезывания зубов у новорожденных (в первый месяц жизни). Фиксация зуба у плода или новорожденного ограничена краем десны; при этом корень выражен незначительно, а костная поддержка практически отсутствует. Зубы у плода или новорожденного могут представлять избыточные либо преждевременно прорезавшиеся молочные зубы. Рентгенография позволяет легко различить указанные состояния. Интранатальное прорезывание зубов может сочетаться с расщелиной неба, синдромами Робена, Эллиса–Ван-Кревельда, Халлерманна–Штрайффа–Франсуа, врожденной пахионихией и другой аномалией. У 15–20 % детей с этой патологией имеются специфические сведения в семейном анамнезе (интранатальное или преждевременное прорезывание зубов).

Интранатальное прорезывание зубов/прорезывание зубов у новорожденного может иногда сопровождаться болевым синдромом и отказом от пищи; мать в процессе кормления грудью может ощущать дискомфорт, связанный с истиранием или укусом соска. Вероятность выпадения зуба с последующей его аспирацией невелика, хотя и

существует. По причине того, что во время родов язык располагается между альвеолярными отростками, возможны повреждение или даже ампутация кончика языка (синдром Риги–Феде). Решение об экстракции такого зуба необходимо принимать в каждом случае индивидуально.

Выпадать молочный зуб *не может* в том случае, если в начале прорезывания постоянного зуба молочный сохраняет фиксацию в десне. Обычно выпадение молочного зуба все же происходит; реже требуется его экстракция. Это чаще случается в области резцов нижней челюсти.

Глава 390

Заболевания полости рта, сочетающиеся с иными состояниями

Заболевания зубов и окружающих структур могут развиваться изолированно либо в комбинации с иной системной патологией. Чаще всего некоторые заболевания, которые совпали с развитием зубов, могут повлиять на их формирование или внешний вид. Повреждение зубов во время их развития имеет стойкий характер. Некоторые заболевания полости рта, которые сочетаются с общими патологическими состояниями, представлены в табл. 390.1.

Глава 391

Нарушение прикуса

Ротовая полость — в первую очередь, инструмент для пережевывания пищи. Роль передних зубов сводится к откусыванию больших кусков пищи, боковые участвуют в их перемалывании с формированием мягкого, влажного пищевого комка. Щеки и язык обеспечивают надлежащее расположение пищи в зоне контакта зубов. Правильное взаимное расположение зубов верхней и нижней челюсти важно не только с физиологической, но и косметической точки зрения.

Изменения характера роста. Характер роста разделяется на три главных типа прикуса при

Таблица 390.1

Некоторые заболевания зубов, которые сочетаются с общими патологическими состояниями

Патология	Сопутствующее проявление со стороны зубов или полости рта
Расщелина губы или нёба	Отсутствие зубов, избыточные зубы, смещение сегментов зубной дуги, затруднения питания, нарушения речи
Почечная недостаточность	Пятнистое поражение эмали (на постоянных зубах), нарушение формы лица
Муковисцидоз	Окрашивание зубов при избыточной лекарственной терапии, пятнистое поражение эмали
Иммунодефицит	Кандидозный стоматит с возможным системным кандидозом, гиперплазия десен под действием циклоспорина
Ребенок с малой массой тела; длительная оротрахеальная интубация	Образование бороздки на нёбе, готическое нёбо
Пороки развития сердца с высоким риском бактериального эндокардита	Бактериемия после стоматологических процедур или травмы
Отсутствие фактора хемотаксиса нейтрофилов	Подростковый пародонтит (утрата поддерживающей основы во-круг зубов)
Инсулинзависимый сахарный диабет (декомпенсированный)	Подростковый пародонтит
Нарушение нейромышечной передачи	Травма полости рта при падении с высоты, нарушение прикуса, гингивит из-за низкой гигиены
Длительные системные заболевания во время формирования зубов	Гипоплазия эмали коронки
Судороги	Гиперплазия десен (при использовании фенитоина)
Инфекции у матери	Сифилис — изменение формы зубов
Витамин D-зависимый рахит	Гипоплазия эмали

смыкании челюстей и сжимании зубов (рис. 391.1). В соответствии с угловой классификацией прикуса при I классе (в норме) жевательные бугорки боковых зубов нижней челюсти смыкаются несколько спереди и изнутри от соответствующих бугорков противоположных зубов верхней челюсти. Такое взаимное расположение обеспечивает нормальный профиль лица. При нарушении прикуса II класса жевательные бугорки боковых зубов нижней челюсти расположены кзади и изнутри от соответствующих бугорков зубов верхней челюсти. Это распространенное нарушение прикуса встречается примерно у 45 % людей. Лицевой профиль может иметь вид «срезанного подбородка» (ретрогнатия) или выступающих передних зубов. Увеличение расстояния между верхними и нижними передними зубами способствует привычке сосать палец либо высовывать язык. Кроме того, у детей с выраженным нарушением прикуса II класса повышен риск повреждения резцов при травме. При III классе нарушения прикуса (прогнатия) жевательные бугорки боковых зубов нижней челюсти расположены спереди от соответствующих бугорков зубов верхней челюсти, при этом прикус

становится перекрестным, когда передние резцы нижней челюсти располагаются впереди верхних зубов. Лицевой профиль с выступающим подбородком (прогнатия).

Перекрестный прикус. В норме зубы нижней челюсти расположены чуть кнутри по отношению к зубам верхней челюсти, поэтому наружные жевательные бугорки нижней челюсти или края резцов сопоставляются с центральной частью противоположных зубов верхней челюсти. В обратном случае развивается перекрестный прикус, который может быть передним (с поражением резцов) и боковым (с поражением моляров). Кроме того, различают изолированный (с поражением одного зуба) либо множественный перекрестный прикус.

Открытый и закрытый прикус. Если боковые зубы верхней и нижней челюстей имеют правильное сопоставление, а передние — нет, то развивается *открытый прикус*. Причиной открытого прикуса могут быть особенности роста скелета или привычка сосать палец. Устранение этой привычки до завершения роста скелета и зубов способствует самостоятельному разрешению открытого прикуса. Когда передние зубы нижней челюсти смыкаются

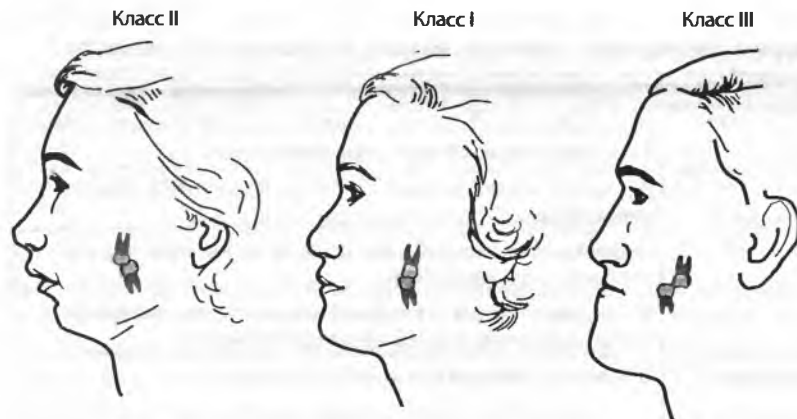


Рис. 391.1. Угловая классификация прикуса. Типичный профиль лица и взаимное расположение моляров

изнутри от передних зубов верхней челюсти в позиции излишнего плотного сопоставления, это состояние носит название *закрытого, или глубокого, прикуса*. Лечение открытого и закрытого прикуса включает ортодонтическую коррекцию обычно в раннем подростковом либо подростковом возрасте. Некоторые случаи требуют ортодонтического хирургического вмешательства для оптимального расположения челюстей в вертикальной плоскости.

Тесное расположение зубов. Перекрывание резцов может происходить в том случае, когда челюсти слишком малы либо зубы слишком велики для адекватного сопоставления верхней и нижней челюстей. Рост челюстей наиболее выражен в задних отделах, поэтому недостаточное пространство для зубов в возрасте 7 или 8 лет не компенсируется последующим ростом челюстей. Расстояния между молочными зубами расценивают как вариант нормы, благоприятствующий хорошему смыканию постоянных зубов.

Сосание пальца. В отношении причин развития и рекомендаций по коррекции привычки сосать палец было предложено множество противоположных теорий. Длительное сосание пальца вызывает расширение резцов верхней челюсти, развитие открытого прикуса и заднего перекрестного прикуса. Распространенность этой привычки стойко снижается по мере взросления ребенка 2–5 лет, достигая 10%. Чем раньше удастся устранить эту привычку после прорезывания постоянных зубов верхней челюсти (7–8 лет), тем меньше вероятность ее неблагоприятного влияния на формирование зубного ряда и их расположение. Предложено несколько методик избавления от этой привычки — от изменения поведения до установки специальных

устройств, которые служат для напоминания при попытке ребенка сосать палец. Максимального успеха удастся добиться, когда ребенок сам желает избавиться от этой привычки. Вместе с тем прекращение сосания пальца не позволит исправить нарушение прикуса, обусловленное патологическим ростом зубов.

Глава 392

Расщелина губы и нёба

Расщелина губы и нёба — это отдельные патологические состояния, имеющие тесную связь на уровне эмбриогенеза, а также общие функциональные и генетические особенности. Несмотря на существование множества теорий, в настоящее время пришли к мнению, что причиной расщелины губы служит гипоплазия мезенхимного слоя, приводящая к нарушению процесса объединения медиального носового и верхнечелюстного отростков. Расщелина нёба отражает несостоятельность процесса сближения или срастания нёбных отростков.

Распространенность и эпидемиология. Частота встречаемости расщелины губы с наличием или отсутствием расщелины нёба составляет около 1:750 белых новорожденных, изолированной расщелины нёба — 1:1250. Расщелина губы и нёба чаще бывает у мальчиков. К возможным ее причинам относят прием матерью лекарственных средств, наличие у ребенка какого-либо сложного синдрома или генетические факторы. Несмотря на возможность спорадических случаев расщелины губы и нёба, важное значение имеет генетическая

предрасположенность. В некоторых семьях наследуется расщелина губы и/или нёба по доминантному типу (синдром Ван-дер-Вуда). Важность выделения этого синдрома в процессе обследования пациента обусловлена его частым рецидивом (около 50 %). Этнические факторы также влияют на частоту расщелины губы и нёба. Так, распространенность этих состояний максимальна среди жителей Азии и минимальна у негров. Частота сопутствующих врожденных дефектов и пороков развития у детей с расщелиной губы или нёба повышена, особенно при изолированной расщелине нёба. Эти данные частично объясняются частой кондуктивной тугоухостью у детей с расщелиной нёба вследствие рецидивирующей инфекции среднего уха, а также частыми дефектами нёба у детей с хромосомными нарушениями. Риск рецидива дефекта нёба в пределах одной семьи обсуждалась в т. 1, гл. 29 и 32.

Клинические проявления. Расщелина губы может варьировать от небольшой впадины в области красной каймы до полного разобщения, распространяющегося на нижнюю стенку полости носа. Расщелина может быть односторонней (чаще слева) или двусторонней, распространяясь на гребень альвеолярных отростков. К сопутствующим признакам относят деформацию зубов, их избыточное количество или отсутствие. Расщелина губ с распространением на хрящи крыльев носа часто сочетается с отсутствием передней части перегородки носа и удлинением сошника, обуславливающим выпячивание передней части расщепленного отростка резцовой кости.

Изолированная расщелина нёба располагается по срединной линии и может затрагивать только язычок либо распространяться через мягкое и твердое нёбо к резцовому отверстию. При сопутствующей расщелине губы дефект также может распространяться по срединной линии на мягкое и твердое нёбо, обнажая одну или обе носовые полости.

Лечение. Полная программа реабилитации ребенка с расщелиной губы или нёба может потребовать нескольких лет специального лечения бригадой специалистов, включающей педиатра, пластического хирурга, оториноларинголога, детского стоматолога, специалиста по протезированию зубов, ортодонта, логопеда, генетика, работника социальных служб, психолога и участковой медицинской сестры. Лечащий врач ребенка должен от-

вечать за координацию работы этих специалистов и консультирование родителей.

Первая трудность, с которой сталкиваются врачи после рождения ребенка с расщелиной нёба или губы, — это кормление. Некоторые специалисты предлагают использовать пластиковые obturаторы для облегчения кормления; но большая часть врачей предпочитают применять мягкую соску с большим отверстием и мягкую бутылочку. Правильное применение этих простых приспособлений позволяет обеспечить довольно простое и эффективное кормление детей с подобным состоянием.

Хирургическая коррекция расщелины губы проводится в возрасте 3 мес. при условии адекватной прибавки массы тела ребенка и отсутствии инфекций полости рта и дыхательных путей либо генерализованной инфекции. Наиболее распространенным методом лечения служит Z-образная пластика: неправильная форма линии шва оказывает минимальное влияние на форму губ после образования соединительнотканного рубца. Коррекцию первичной операции можно провести в возрасте 4 или 5 лет. Оперативное вмешательство по коррекции дефекта носа можно отложить до подросткового возраста, целость полости носа обычно восстанавливают совместно с операцией на губах. Косметический результат зависит от степени исходной деформации, возможности репаративных процессов у человека, отсутствия инфекционных осложнений и навыков хирурга.

Поскольку расщелина нёба варьирует в значительной степени по таким показателям, как размер, форма и степень деформации, время оперативного вмешательства выбирается в каждом случае индивидуально. Принятие решения зависит также от ширины расщелины, размеров существующих сегментов нёба, морфологии окружающих структур (например, ширины ротоглотки), нейромышечной функции мягкого нёба и стенок глотки. Цель оперативного вмешательства сводится к восстановлению целости сегментов нёба, обеспечению возможности понятной и приятной речи, устранению регургитации желудочного содержимого в полость носа и профилактике повреждения растущей верхней челюсти.

При отсутствии сопутствующей патологии коррекцию дефекта нёба обычно проводят в возрасте до 1 года с целью нормализовать развитие речи. При выполнении хирургической коррекции у ребенка 3 лет отмоделированный имплантат («речевая лу-

ковица») прикрепляют сзади от зубных протезов верхней челюсти таким образом, что сокращение мышц глотки и нёбно-глоточной мышцы приводит к совмещению тканей и имплантата. Этот процесс завершает смыкание носоглотки и способствует развитию понятной речи у ребенка.

Расщелина нёба обычно распространяется на гребень альвеолярного отростка и влияет на процесс формирования зубов в переднем отделе верхней челюсти. Зубы в области расщелины могут быть смещены, недоразвиты либо отсутствовать вовсе. Отсутствующие или недоразвитые зубы заменяют в процессе протезирования.

Лечение в послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде необходим специальный уход за ребенком. Аккуратная аспирация содержимого носоглотки предупреждает такие распространенные осложнения, как ателектаз или пневмония. Кроме того, в раннем периоде необходимо обеспечивать поддержание чистой линии шва и избегать случаев натяжения швов. По этой причине ребенка следует кормить из бутылочки Mead Johnson, а руки ограничивать с помощью локтевых манжет. Жидкую или полужидкую пищу дают 3 нед. после операции; кормление продолжают с помощью бутылочки Mead Johnson либо чашки. Зону хирургического вмешательства нельзя трогать руками, игрушками и др.

Последствия расщелины губы и нёба. Рецидивирующий средний отит и потеря слуха довольно распространены у детей с расщелиной нёба. Смещение дуг верхней челюсти и нарушение прикуса чаще всего требуют ортодонтической коррекции.

Расщелина нёба и губы часто сопровождается дефектом речи, который не исчезает при неадекватной хирургической коррекции порока. Такая речь характеризуется звуками выдоха через нос и носовым тембром некоторых звуков. Как до, так иногда и после операции на нёбе причиной дефекта речи служит нарушение функции нёбных и глоточных мышц. Мышцы мягкого нёба, а также боковой и задней стенок носоглотки представляют собой клапан, который разделяет носоглотку и ротоглотку в процессе глотания и образования определенных звуков. В отсутствие нормального функционирования клапана бывает затруднительно создать адекватное давление для образования таких взрывных звуков, как «б», «п», «д», «т», а также свистящих «с», «ш» и «ч»; по этой причине такие слова как «цапля», «сосна», «пушка» могут

произноситься невнятно. После операции или постановки разговорных устройств необходима работа с логопедом.

Нёбно-глоточная несостоятельность. Причиной нарушения речи, характерного для ребенка с расщелиной нёба, может служить иная костная или нейромышечная патология, характеризующаяся неспособностью создать адекватную преграду между рото- и носоглоткой при глотании или фонации. Патологическое состояние может развиваться в какой-либо структуре нёба, глотки или мышц, которые фиксируются к указанным структурам. У ребенка с высоким риском патологии речи аденоидэктомия провоцирует явный носовой тембр звуков. Причиной этого может быть подслизистая расщелина нёба. У этих детей аденоиды могут облегчать смыкание нёба и глотки. В отсутствие нейромышечного заболевания смыкание нёба и глотки постепенно восстанавливается, что сопровождается нормализацией речи. Однако даже этим детям необходима консультация логопеда. В других случаях медленная инволюция аденоидов обеспечивает постепенную компенсацию мышечной функции нёба и глотки. Это обстоятельство может объяснить отсутствие явных дефектов речи у детей с подслизистой расщелиной нёба или сходным дефектом, предполагающим нёбно-глоточную несостоятельность. Кроме того, данное состояние развивается у детей с врожденной аномалией нёба (велокардиофациальный синдром). В обследовании ребенка с нёбно-глоточной несостоятельностью должны принимать участие челюстно-лицевые хирурги и генетики.

Клинические проявления. Несмотря на разнообразие клинической картины, симптоматика нёбно-глоточной несостоятельности сходна с таковой расщелины нёба. К ней относят носовой тембр речи, который особенно заметен на согласных, произносимых под давлением («п», «б», «д», «т», «х», «в», «ф», «с»); выраженное сужение крыльев носа во время речи; неспособность свистеть, полоскать горло, задувать свечу или надувать воздушный шар; вытекание жидкости из носа у ребенка, который пьет в положении с опущенной головой, а также средний отит и потерю слуха. Осмотр полости рта позволяет обнаружить саму расщелину нёба либо относительное его укорочение в сочетании с большой ротоглоткой, отсутствие, выраженную асимметрию или минимальную подвижность мягкого нёба и глотки во время фонации или рвотных

движений, а также подслизистую расщелину. Последнюю следует заподозрить при расщепленном язычке, просвечивающей слизистой оболочке на срединной линии мягкого нёба (отсутствие целостности мышц), при пальпации впадины в области задней границы твердого нёба вместо заднего острого отростка, а также при обнаружении V-образного смещения мягкого нёба вперед или формирования канавки мягкого нёба во время фонации либо рвотных движений.

Нёбно-глоточную несостоятельность можно также выявить с помощью рентгенографии. Голову в процессе исследования следует расположить таким образом, чтобы получить истинную боковую проекцию; при этом один снимок производят в покое, другой — во время непрерывной фонации гласной буквы «у» по аналогии со словом «бук». В норме мягкое нёбо контактирует с задней стенкой глотки, тогда как при нёбно-глоточной несостоятельности такой контакт отсутствует. Более точная диагностика возможна с помощью эндоскопического исследования полости носа.

Лечение. В отдельных случаях при ретропозиции нёба либо состоянии после фарингопластики лоскутом ткани из задней стенки глотки с успехом применяют зубные устройства для речи. Вариант оперативного вмешательства лучше всего выбирать после эндоскопии полости носа.

Глава 393

Синдромы, сопровождающиеся поражением полости рта

Существует ряд синдромов, которые имеют изолированные либо сочетанные клинические проявления со стороны лица, полости рта и зубов (например, синдром Апера, см. т. 5, гл. 615; болезнь Крузона, см. т. 5, гл. 615; синдром Дауна, см. т. 1, гл. 30). Эти состояния приведены здесь в качестве примеров наиболее распространенных нозологических форм.

Несовершенный остеогенез часто сопровождается проявлениями со стороны зубов и носит название *несовершенного дентиногенеза* (см. гл. 389). В зависимости от тяжести клинической картины

лечение этого состояния варьирует от регулярного профилактического и лечебного контроля до использования коронок из нержавеющей стали, которыми покрывают все задние зубы (профилактика повреждения зубов при жевании). Несовершенный дентиногенез может развиваться изолированно, без повреждения костей.

Другой синдром, *клеидокраниальная дисплазия*, проявляется со стороны полости рта и лица в виде выступающего лба, прогнатии нижней челюсти и широкого основания носа. Прорезывание зубов часто запаздывает. Иногда молочные зубы сохраняются в толще десны до начала прорезывания постоянных зубов. Часто избыточно количество зубов, особенно премоляров. Несмотря на преимущественное отсутствие дисплазии прорезывающихся зубов, довольно часто встречаются вариации их размера и формы. При кариесе молочных или постоянных зубов их пломбируют. Для достижения эффективного жевания таким больным требуется длительная терапия.

Эктодермальная дисплазия (см. т. 3, гл. 359) — гетерогенная группа состояний, при которых проявления со стороны полости рта варьируют от минимальных (состояние дентина практически не изменено) до выраженных (зубы полностью или частично отсутствуют либо патологически изменены). При отсутствии зубов альвеолярная кость не развивается, альвеолярный отросток верхней челюсти может полностью или частично отсутствовать. В итоге в связи с чрезмерным перекрыванием челюстей при смыкании губы выступают вперед. Других нарушений развития лица не бывает. При наличии зубов их размеры варьируют от нормальных до небольших; в ряде случаев они имеют коническую форму. При аплазии желез слизистой оболочки щеки или губы возникают сухость и раздражение слизистой оболочки полости рта. Пациентам с эктодермальной дисплазией может потребоваться частичное или полное протезирование зубов в любом возрасте. Это позволяет восстановить расстояние между челюстями в вертикальной плоскости, нормализовать положение губ и профиль лица. Восстановление жевательной функции способствует нормализации питания.

Синдром Робена включает микрогнатию (недоразвитие нижней челюсти), которая часть сочетается с готическим небом или расщелиной нёба. Язык обычно нормального размера, однако дно полости рта укорочено. Возможна обструкция дыхательных

путей, особенно на вдохе, что требует лечебных мер для профилактики асфиксии. Ребенок должен находиться в положении на животе либо на боку; при этом язык смещается вперед и не мешает дыханию. Некоторым пациентам может потребоваться интубация трахеи либо трахеостомия. В течение нескольких месяцев наблюдается достаточный рост нижней челюсти, что позволяет избежать обструкции дыхательных путей. Довольно часто в течение 4–6 лет лицо ребенка приобретает нормальный профиль. Кормление новорожденного с гипоплазией нижней челюсти требует особой осторожности и терпения, однако к зондовому питанию обычно не прибегают. Аномалия зубов обычно требует лечения на индивидуальной основе. У 30–50 % детей с синдромом Робена имеет место синдром Стиклера — раннее развитие артрита, поражение глаз с аутосомном-доминантным типом наследования.

При *челюстно-лицевом дизостозе* (синдром Тричера Коллинза или Франческетти) внешний вид лица характеризуется срастанием век со смещением их краев вниз, колобомой нижних век, слепыми фистулами, которые открываются между углами рта и ушами, деформацией ушных раковин, атипичным ростом волос с распространением на щеки, скошенным подбородком и увеличенным ртом. Часто встречается расщелина лица, аномалия ушей и глухота. Это заболевание наследуется по аутосомном-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Определяются гипоплазия нижней челюсти, уменьшение размеров ее ветвей, уплощение или аплазия венечных и мышечковых отростков. Свод нёба может быть высоким либо расщепленным. Редко встречается одно- или двусторонняя макростомия либо отсутствие слияния в эмбриональном периоде верхне- и нижнечелюстного отростков. У таких детей довольно часто нарушен прикус. Между зубами могут определяться значительные промежутки; отмечаются гипоплазия зубов, их смещение либо открытый прикус.

Лицевая гемимикросомия обычно характеризуется односторонней гипоплазией нижней челюсти и может сочетаться с частичным параличом лицевого нерва, макростомией, наличием слепых фистул между углами рта и ушными раковинами, а также деформацией ушных раковин. Возможны тяжелая асимметрия лица и нарушение прикуса из-за отсутствия или гипоплазии мышечка нижней челюсти на пораженной стороне. Врожденная деформация мышечков имеет тенденцию к усилению

по мере взросления ребенка. Для ограничения деформации возможна ранняя операция на лицевом черепе. Лицевая гемимикросомия может сочетаться с аномалией глаз и позвонков (включая синдром Гольденхара). Степень поражения скелета оценивают по данным рентгенологического исследования позвонков и ребер.

Глава 394

Кариес

Этиология. Развитие кариеса зависит от соотношения между такими показателями, как поверхность зуба, наличие углеводов в пище и особых бактерий в полости рта. Органические кислоты, образующиеся в процессе бактериальной ферментации углеводов пищи, снижают pH зубного налета до такой степени, что развивается деминерализация. Первичный очаг кариеса выглядит в виде белой точки на эмали; прогрессирующая потеря минеральных веществ в зубе приводит к образованию полости.

Развитие кариеса обусловлено особой группой микроорганизмов — *Streptotoccus mutans*, обладающих способностью адгезии к поверхности эмали, выделения большого количества кислоты и выживания при низких значениях pH. По мере образования полости на поверхности эмали происходит колонизация зубов другими представителями флоры полости рта (*Lactobacillus spp.*), которые выделяют дополнительное количество кислоты и ускоряют процесс деминерализации. Скорость этого процесса при выделении кислоты бактериями зависит от количества и характера потребляемых углеводов. Сахароза обладает максимальной способностью ускорять процесс образования кариозной полости; причиной тому служит один из продуктов бактериального метаболизма сахарозы — полимер глюкан, который усиливает адгезию бактерий к поверхности зуба. Обратите внимание, что использование бутылочки с подслащенным напитком, которую дают ребенку на протяжении ночи и даже днем, обеспечивает более скорое развитие кариеса по сравнению с тем же объемом напитка, употребляемого за один прием. Содержащие сахар сосательные конфеты, которые долго остаются во рту, значительно более опасны в плане развития кариеса по сравнению с анало-

гичной массой сахара, употребляемой в пищу за короткое время.

Эпидемиология. Частота кариеса в развитых странах за прошедшие 30 лет существенно снизилась, однако в семьях с низким доходом, а также в развивающихся странах этот показатель сохраняется на высоком уровне. Причиной снижения заболеваемости считают достижения профилактики, особенно использование препаратов фтора. Вместе с тем в настоящее время более 50 % детей США страдают кариесом, причем у большей части из них кариес развивается в ямках и щелях жевательной поверхности моляров.

Клинические проявления. На рис. 394.1 схематично представлена распространенность кариеса в зависимости от возраста. Кариес молочных зубов обычно начинается в ямках и щелях. Выявить мелкие очаги поражения при обычном осмотре весьма затруднительно; более крупные очаги представлены в виде полости на жевательной поверхности. Вторая по частоте локализация кариеса — прилегающая (контактная) поверхность между соседними

зубами одной челюсти. Ее в большинстве случаев можно определить только при рентгенографии. Язычная или щечная поверхность зубов поражается только у детей с тяжелым быстротекущим кариесом (рис. 394.2).

Этот кариес у младенцев и детей 1–2 лет имеет и другие названия: ранний детский кариес, кариес детской бутылочки и др.; его связывают с неправильным кормлением детей из бутылочки. К самым важным факторам развития кариеса относят инфицирование ребенка кариогенными микроорганизмами и частое употребление сахара в растворенном или твердом виде, однако в ряде случаев следует учитывать гипоплазию эмали молочных зубов из-за недостаточного питания в периоде внутриутробного развития, а также у недоношенных новорожденных. Сообщают о развитии кариеса передних зубов верхней челюсти у детей старше 2 лет, которых кормят грудью по требованию, однако в данном случае необходима дополнительная оценка обычного рациона ребенка помимо грудного молока.

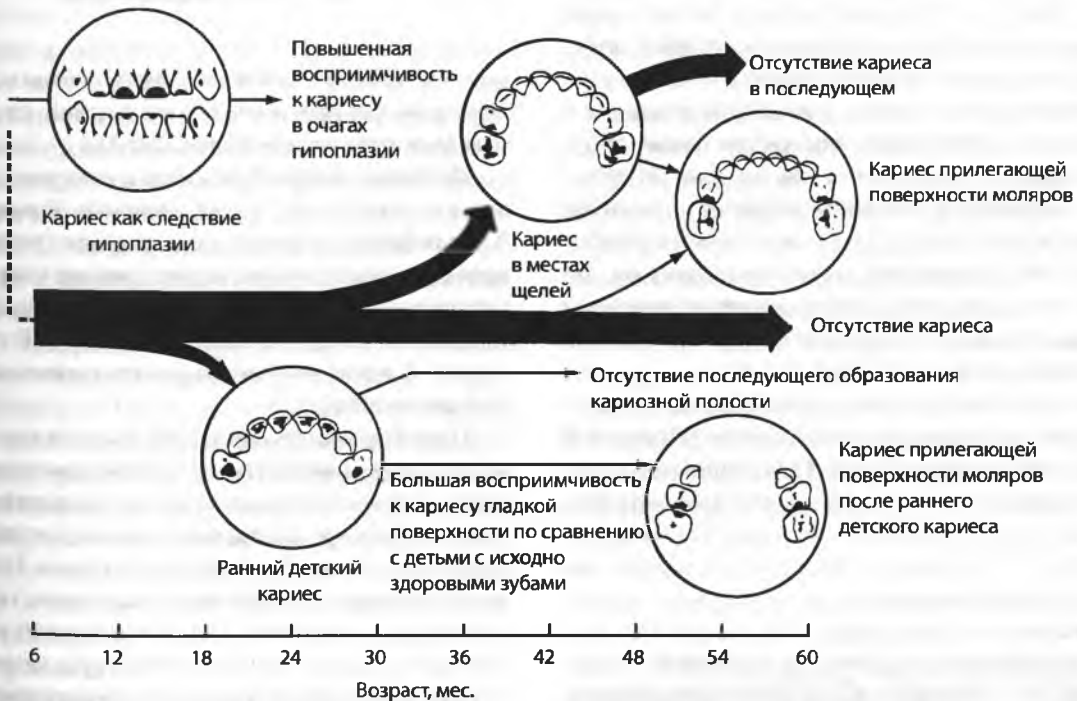


Рис. 394.1. Схематическое изображение различных типов кариеса и возраста ребенка, в котором он может начинаться. У значительной части детей кариес не развивается. Ранний детский кариес начинается у детей 1–2 лет; эти дети имеют более высокий риск кариеса в будущем по сравнению со здоровыми детьми. Кариес ямок и щелей обычно развивается в возрасте 3 лет; вскоре появляется кариес прилегающей поверхности зубов одной челюсти (Johnsen D. C. The role of the pediatrician in identifying and treating dental caries. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 1173)



Рис. 394.2. Внешний вид зубов при раннем детском кариесе — кариесе детской бутылочки

Ранний детский кариес весьма распространен; его частота у детей в семьях с низким социальным статусом достигает 30–50 %, а у некоторых североамериканских индейцев — 70 %. Этот кариес возможен уже в возрасте 1 года, задолго до первого посещения ребенком врача. Педиатры несут ответственность за обследование полости рта детей на предмет кариеса и направление детей с подозрением на ранний детский кариес к стоматологу. К факторам риска относят частое употребление в пищу сахара (длительное или частое питье из бутылочки или чашки-поилки, частое употребление пищи, содержащей сахар); вероятность развития кариеса также повышена у детей из семей с низким социальным положением, детей-иммигрантов, детей из семей с высокой заболеваемостью кариесом среди родителей и родных братьев, сестер, а также детей с нарушением развития зубов.

Известно, что частый кариес в младшем детском возрасте сопровождается сходной тенденцией по мере взросления ребенка. Таким образом, адекватная профилактика раннего детского кариеса предупреждает заболеваемость кариесом в возрасте 1–2 лет и существенно снижает этот показатель в более старшем возрасте.

Осложнения. Без лечения кариес распространяется на большинство зубов и поражает пульпу (рис. 394.3), приводит к пульпиту с выраженным болевым синдромом. Пульпит может прогрессировать с развитием некроза, проникновением бактерий к альвеолярному отростку и образованием парадентального абсцесса. Инфекционное поражение молочных зубов может нарушить формирова-

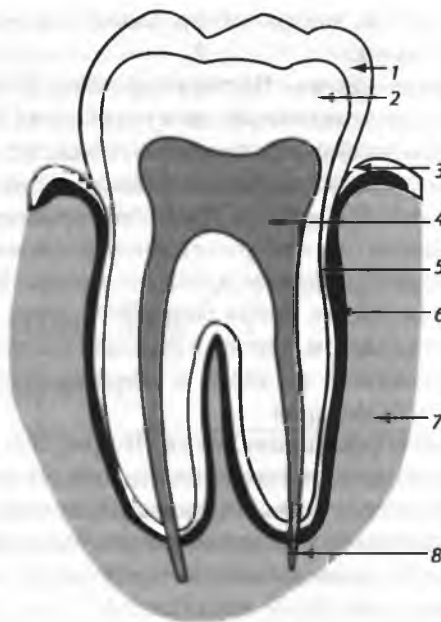


Рис. 394.3. Анатомия зуба:

1 — эмаль; 2 — дентин; 3 — десневой край; 4 — пульпа; 5 — цемент; 6 — периодонтальная связка; 7 — альвеолярная кость; 8 — сосудисто-нервный пучок

ние постоянных зубов. В редких случаях процесс осложняется сепсисом и поражением клетчаточных пространств лица (рис. 394.4).

Лечение. Возраст ребенка, в котором развился кариес, определяет тактику лечения. В возрасте до 3 лет ребенок не может подчиняться требованиям врача, поэтому лечение кариеса может потребовать ограничения подвижности ребенка, седативной терапии, а иногда и общей анестезии. В возрасте старше 4 лет чаще удается лечить кариес под местной анестезией.

Пломбирование кариозной полости серебряной амальгамой, композитным пломбировочным материалом или наложение коронок из нержавеющей стали позволяет восстановить целостность пораженных кариесом зубов в большинстве случаев. При поражении пульпы ее частично (пульпотомия) или полностью (пульпэктомия, депульпирование) удаляют. При необходимости экстракции зуба используют устройства, которые замещают образующееся пространство. Это предотвращает смещение соседних молочных, а впоследствии и постоянных зубов.

Лечение болевого синдрома и инфекции, связанной с выраженным кариесом, варьирует в зависимости от клинической ситуации. При локализации



Рис. 394.4. Абсцесс в области молочного моляра верхней челюсти:

А — распространение инфекции на мягкие ткани лица; Б — разрешение инфекции через 1 нед. после экстракции зуба и антибиотикотерапии

инфекции в пародонтальных карманах проводят местные мероприятия (экстракция зуба, пульэктомия). При развитии флегмоны, отека лица либо при невозможности местной анестезии у больного с выраженным воспалением окружающих тканей показаны антибиотики внутрь. Препаратом выбора служит пенициллин, за исключением случаев аллергии к пенициллину в анамнезе; в качестве альтернативных средств используют клиндамицин или эритромицин. При выраженном болевом синдроме назначают анальгетики внутрь, например ибупрофен. При распространении инфекции в жизненно важные зоны (например, в поднижнечелюстное пространство с возможностью развития ангины Людвига, а также в лицевой треугольник с высоким риском синус-тромбоза либо в окологлазное пространство с возможностью поражения глазного яблока) показано парентеральное введение антибиотиков.

Профилактика

Препараты фтора. Наиболее эффективным профилактическим средством при кариесе служит употребление питьевой воды с содержанием фтора 1 мг/л. Детям, которые живут в областях с пониженным содержанием фтора в питьевой воде и имеют высокий риск кариеса, полезно назначать препа-

раты фтора внутрь (табл. 394.1). Чтобы получить сведения об уровне фтора в воде общественного пользования, обычно достаточно позвонить в местные органы здравоохранения. При использовании пациентом воды из частного водопровода перед назначением соответствующих препаратов необходимо определить содержание фтора в этой воде. С целью профилактики возможной передозировки общая доза фтора в процессе лечения не должна превышать 120 мг. Тяжелая острая передозировка препаратов фтора (более 5 мг/кг) требует немедленного обращения к врачу. Кроме того, детям из группы риска кариеса полезно назначать фторсодержащие препараты для местного применения; их могут накладывать врачи и родители либо сами дети.

Таблица 394.1

Схема дополнительного применения препаратов фтора

Возраст	Содержание фтора в питьевой воде (мг/л)		
	< 0,3	0,3–0,6	> 0,6
6 мес. — 3 года	0,25*	0	0
3–6 лет	0,50	0,25	0
6–16 лет	1,00	0,50	0

* Миллиграммов фтора в день.

Гигиена полости рта. Ежедневная чистка зубов, особенно фторированной пастой, позволяет предотвратить кариес. Большинство детей в возрасте до 8 лет не обладают достаточной координацией движений, чтобы адекватно чистить зубы. Эту задачу должны брать на себя родители; при этом степень участия родителей в поддержании гигиены полости рта зависит от способностей ребенка. Для маленьких детей, которые еще не умеют сплевывать, необходимо использовать небольшое количество фторированной зубной пасты — с горошину или даже меньше.

Диета. Снижение потребления сахара снижает риск кариеса. Употребления сладких напитков в бутылочке как в ночное, так и дневное время следует избегать. Необходимо уменьшать количество сладких продуктов, употребляемых между основными приемами пищи.

Пломбировочные материалы. Использование пластиковых материалов эффективно предотвращает кариес в ямках и щелях молочных и постоянных моляров. Пленки наиболее эффективны, если устанавливаются вскоре после прорезывания зубов (обычно на 1–2-м году жизни), а также у детей с глубокими щелями на молярах.

Глава 395

Болезни пародонта

Пародонт — это десна, альвеолярная кость, цемент и периодонтальная связка (десмондонт) (см. рис. 394.3).

Гингивит. Недостаточная гигиена полости рта приводит к накоплению поддесневого зубного налета, который инициирует воспалительный ответ в виде ограниченного либо распространенного покраснения и отека десны. Около 50 % американских школьников страдают гингивитом. В тяжелых случаях отмечается кровоточивость десны и неприятный запах изо рта. **Лечение** — адекватная гигиена полости рта (тщательно чистить зубы щеткой и зубной нитью); этих мер может быть достаточно для полного разрешения воспаления. Гингивит у здоровых детей препубертатного возраста редко прогрессирует с развитием пародонтита (воспаление периодонтальной связки с резорбцией альвеолярной кости). Сохранение гингивита при адекват-

ной гигиене полости рта требует поиска его других причин (например, лейкоз, диабет, нейтропения, тромбоцитопения, цинга, гормональные сдвиги, обусловленные препубертатным возрастом или беременностью).

Пародонтит препубертатного возраста. Пародонтит у детей препубертатного возраста, который часто сопровождается преждевременным выпадением молочных зубов, часто сочетается с системными заболеваниями — нейтропенией, нарушением адгезии или миграции лейкоцитов, гипофосфатазией, синдромом Папийона–Лефевра и гистиоцитозом X. Вместе с тем в большинстве случаев тяжелая соматическая патология как основа заболевания полости рта отсутствует. **Лечение** включает удаление зубного камня, экстракцию пораженных зубов и антибиотикотерапию. Несмотря на сообщения о возможности долговременного успешного лечения, направленного на торможение процесса резорбции костной ткани вокруг молочного зуба, для исключения основного системного заболевания требуется специальное исследование.

Локализованный подростковый пародонтит. Локализованный подростковый пародонтит характеризуется быстрой резорбцией альвеолярной кости, особенно вокруг постоянных резцов и первых моляров. Этиологическим фактором выступают штаммы *Actinobacillus spp.* Кроме того, у больных с пародонтитом препубертатного возраста возможно нарушение хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов. При отсутствии лечения пораженный зуб теряет связь с костью и может выпасть. **Лечение** зависит от тяжести заболевания. Диагностика локализованного подросткового пародонтита на ранней стадии требует лишь удаления зубного камня, антибиотикотерапии и тщательной гигиены полости рта. При выраженной резорбции альвеолярной кости может потребоваться аутологичная трансплантация кости. Прогноз зависит от тяжести поражения и выполнения назначений пациентом.

Прорезывание зубов. Прорезывание молочных зубов может сопровождаться локализованным ощущением дискомфорта, раздражительностью, невысокой лихорадкой, избыточным слюноотделением, однако у некоторых детей этот процесс протекает без клинической симптоматики. **Симптоматическое лечение** включает жевание ледяных колец и прием анальгетиков внутрь. Сходные проявления могут возникать при прорезывании первого постоянного моляра в возрасте около 6 лет.

Гипертрофия десен под воздействием фениитоина и циклоспорина. Применение циклоспорина для устранения реакции отторжения трансплантата, фениитоина в противосудорожной терапии, а также некоторых блокаторов кальциевых каналов сопровождается выраженной гиперплазией десен. Фенитоин и его метаболиты оказывают прямое стимулирующее действие на фибробласты десен, что ведет к активации синтеза коллагена. Гиперплазия десен при назначении фениитоина менее выражена у пациентов, которые тщательно поддерживают гигиену полости рта.

Гиперплазия десен развивается у 10–30 % пациентов, принимавших фенитоин. К наиболее тяжелым проявлениям относят: 1) выраженную гиперплазию десен, которые иногда покрывают зубы; 2) отек и гиперемию десен; 3) вторичную инфекцию с формированием абсцесса; 4) смещение зубов; 5) торможение процесса выпадения молочных зубов с последующим патологическим воздействием на постоянные зубы. *Лечение* должно быть направлено на профилактику этих осложнений, а при возможности — отмену фениитоина или циклоспорина. Пациенты, которые длительно принимают эти лекарственные препараты, должны часто осматриваться стоматологом и поддерживать гигиену полости рта. При тяжелой гиперплазии десен проводят гингивэктомию, однако продолжение лечения препаратом приводит к рецидиву.

Острый перикоронит. Острое воспаление части десны, которая частично покрывает коронку едва прорезавшегося зуба, часто наблюдается у постоянных моляров нижней челюсти. Накопление остатков пищи и бактерий между десневым лоскутом и зубом провоцирует воспалительную реакцию. Вариант этого состояния — абсцесс десны вследствие накопления бактерий при использовании ортодонтических лент и коронок. Воспаление может сопровождаться тризмом и выраженным болевым синдромом. В отсутствие лечения развиваются осложнения в виде инфекции клетчаточных пространств лица, включая его флегмону.

Лечение сводится к удалению остатков пищи и зубного налета, промыванию очагов инфекции теплым физиологическим раствором и антибиотикотерапии. После стихания острых явлений для профилактики рецидивов зуб удаляют или резецируют десневой лоскут. Раннее обнаружение частичного поражения третьих моляров нижней челюсти

с последующей экстракцией этих зубов обеспечивает профилактику перикоронита.

Язвенно-некротический гингивит. Язвенно-некротический гингивит, называемый также стоматитом Венсана или окопным ртом, представляет собой отдельное заболевание периодонта, вызванное спирохетами полости рта и фузобактериями. В настоящее время неясно, каково участие в этом патологическом процессе бактерий — первичное или вторичное. Язвенно-некротический гингивит обычно развивается у лиц молодого возраста и подростков. В развитых странах у здоровых детей он встречается нечасто, в основном его обнаруживают у детей в южной Индии и некоторых странах Африки в связи с белковой недостаточностью. У этих детей процесс может распространяться на соседние ткани, вызывая некроз структур лица (нома).

Клинические проявления включают: 1) некроз и изъязвление десен между зубами; 2) образование псевдомембран на пораженной десне; 3) неприятный запах изо рта; 4) шейную лимфаденопатию; 5) недомогание; 6) лихорадку. Это заболевание может быть неверно расценено как герпетический стоматит. Микроскопия в темном поле отделяемого из очагов поражения выявляет большое количество спирохет.

Лечение включает антибиотикотерапию (пенициллин или эритромицин), местную обработку очагов инфекции, оксигенирующие препараты (нанесение 10% пероксида мочевины в безводном глицерине на очаг поражения 2 раза в день) и анальгетики. Патологический процесс обычно разрешается быстро, в течение 48 ч. Вторая фаза лечения может быть необходима в том случае, если острая фаза заболевания вызвала необратимые морфологические изменения пародонта. Язвенно-некротический гингивит не заразен.

Глава 396

Травма зуба

Травматические повреждения полости рта могут быть разделены на три группы: 1) повреждение зубов; 2) повреждение мягких тканей (ушиб, ссадина, разрыв, прокол, скальпированная рана и ожог) и 3) повреждение челюстей (перелом верхней и/или нижней челюсти).

Повреждение зубов. Около 10 % детей в возрасте от 18 мес. до 18 лет получают выраженную травму зубов. Существует три периода максимального риска этой травмы: 1–3 года (обычно в связи с падением ребенка либо жестокого обращения с ним); школьный возраст (7–10 лет, обычно на детских игровых площадках или при езде на велосипеде) и подростковый возраст (16–18 лет, в результате драки, спортивной или автомобильной травмы). Повреждение зубов встречается более часто у детей с выступающими передними зубами, а также с аномалией лицевого черепа или нервно-мышечным нарушением проведения. Повреждения зуба могут затрагивать его твердые ткани, пульпу зуба (нерв), структуры пародонта (окружающая кость и аппарат фиксации зуба) (рис. 396.1, табл. 396.1).

Перелом зубов может быть неосложненным (в пределах твердой ткани зуба) либо осложненным (с поражением пульпы). Контакт пульпы с окружающей средой приводит к ее бактериальному обсеменению, инфекции и некрозу пульпы. Такие осложнения могут значительно снизить вероятность благоприятного исхода лечения зуба.

Чаще поражаются резцы верхней челюсти. Неосложненный перелом коронки лечат полным покрытием обнаженного дентина или пломбированием для восстановления целостности и внешнего вида структуры зуба. Осложненный перелом коронки и корней требует депульпирования зуба. Перелом коронки и корней либо только корней зуба требует активного лечения. Такие травмы на этапе прорезывания молочных зубов могут привести к нару-

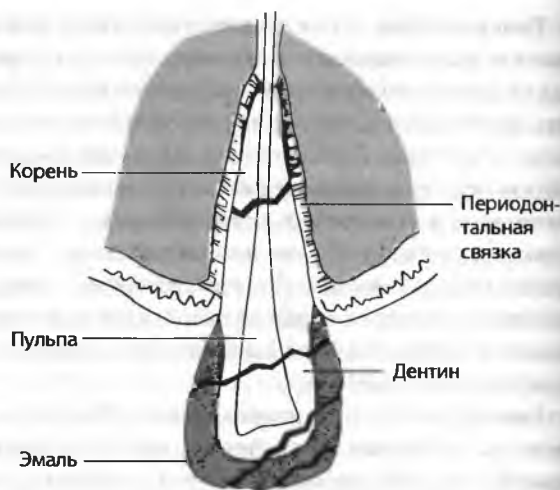


Рис. 396.1. Перелом зуба может затрагивать эмаль, дентин или пульпу, повреждая коронку или корень зуба (Pinkham J. R. *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 172)

шению развития постоянных зубов, поэтому при тяжелом поражении молочных резцов обычно их удаляют.

Травматическое повреждение полости рта служит основанием для скорейшего направления ребенка к стоматологу. Даже в случае кажущегося отсутствия повреждения зубов стоматолог должен своевременно осмотреть пострадавшего. Исходные данные (результаты рентгенографии, характер подвижности зубов и ответная реакция на специфическое воздействие) позволяют стоматологу оценить вероятность будущих осложнений.

Таблица 396.1

Повреждения коронки зубов

Тип травмы	Описание	Лечение
Микроперелом эмали	Неполный перелом эмали без потери структуры зуба	Первоначально лечение может не потребоваться, необходим регулярный осмотр стоматолога
Перелом эмали	Перелом затрагивает только эмаль зуба	Восстановление однородного покрова либо возвращение фрагмента эмали
Перелом эмали и дентина	Перелом эмали и дентина зуба. Зуб может быть чувствительным к холоду либо воздуху. Возможный некроз пульпы может вести к острому гнойному верхушечному периодонтиту	Необходимо срочное обращение к специалисту. Лечение направлено на сохранение целостности пульпы
Перелом эмали и дентина с поражением пульпы	Бактериальное обсеменение может вызвать некроз пульпы и острый гнойный верхушечный периодонтит	Необходимо срочное обращение к врачу. Лечение зависит от тяжести травмы, состояния пульпы, развития зуба, времени с момента травмы, а также травмы окружающих структур. Лечение направлено на ограничение бактериального обсеменения в попытке улучшить прогноз

Повреждения структур пародонта. Травма зуба с сопутствующим повреждением структур пародонта, которые удерживают зуб, приводит к подвижности либо смещению зуба. Такие травмы встречаются более часто в отношении молочных, а не постоянных зубов. К вариантам травмы пародонта относят: 1) сотрясение; 2) подвывих; 3) вывих наружу; 4) вывих внутрь; 5) откол зуба.

Сотрясение. Повреждения, которые сопровождаются минимальным повреждением периодонтальной связки, носят название сотрясение. В результате такой травмы подвижность зуба не увеличивается, смещения не происходит, однако имеет место выраженная реакция на перкуссию (легкое постукивание по пораженному зубу инструментом). Это повреждение обычно не требует лечения и разрешается без осложнений. У молочных резцов, перенесших сотрясение, может измениться цвет, что свидетельствует о дегенерации зуба; в этом случае показано обследование у стоматолога.

Подвывих зуба проявляется легкой либо умеренной подвижностью в горизонтальной и/или вертикальной плоскости. Вокруг шейки зуба у края десны часто отмечается кровоточивость. Смещение зуба отсутствует. В большинстве случаев при подвывихе зуба требуется его иммобилизация с помощью шины с целью достижения адекватного заживления периодонтальной связки. В таких зубах может развиваться некроз пульпы.

Вывих внутрь. Выколоченный зуб смещается внутрь альвеолы, иногда до такой степени, что становится полностью невидим. Вколоченный вывих молочных резцов может быть неверно расценен как отлом зуба (выбитый зуб) (рис. 396.2). Для дифференциальной диагностики в данном случае показана рентгенография (рис. 396.3).

Вывих наружу. Этот тип повреждения характеризуется смещением зуба из альвеолы, в большинстве случаев в сторону языка с переломом стенки зубной альвеолы. В таких случаях показано немедленное лечение: чем больше задержка, тем большая вероятность фиксации зуба в смещенном положении. Лечение состоит в репозиции зуба и его фиксации (наложение шины). В подобных случаях часто развивается некроз пульпы, что требует депульпирования. При вывихе молочного зуба наружу его чаще всего удаляют, поскольку осложнения репозиции и фиксации могут сказаться на развитии постоянных зубов.

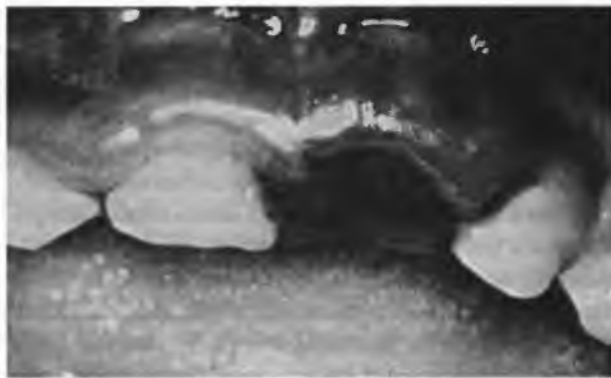


Рис. 396.2. Вколоченный вывих резца, который можно принять за отсутствие зуба (выбитый резец)



Рис. 396.3. Оклюзионная рентгенография подтверждает наличие вколоченного вывиха (тот же случай, что и на рис. 396.3)

Удаление зуба. Возвращение удаленного зуба на место в течение 20 мин позволяет обеспечить хорошие функциональные результаты, однако при задержке более 2 ч успех лечения значительно снижается (в связи с резорбцией корня зуба либо анкилозом). Вероятность хорошей фиксации зуба после травмы зависит от жизнеспособности периодонтальной связки. На случай неотложной ситуации необходимо проинструктировать родителей следующим образом:

1. Найти зуб.
2. Промыть зуб (не тереть щеткой, не дотрагиваться до зуба. Закупорив раковину, промыть зуб под струей воды, аккуратно удерживая его за коронку).
3. Установить зуб в альвеолу (аккуратно придать ему первоначальное положение. Если зуб не совсем входит в альвеолу, это не должно быть поводом для беспокойства. Когда родители опасаются этой процедуры, необходимо поместить

зуб в холодное коровье молоко либо в холодный изотонический раствор).

4. Направиться к стоматологу (в дороге ребенок удерживает зуб на месте пальцами). Родители должны пристегнуть ребенка ремнями безопасности и аккуратно вести автомобиль.

После возвращения зуба на место может потребоваться его иммобилизация для лучшей фиксации. Во всех случаях необходимо депульпирование. Первые признаки осложнения реплантации возможны уже через неделю после травмы либо по прошествии нескольких лет. Пристальное динамическое наблюдение стоматолога требуется по прошествии года после реплантации.

Профилактика. Правила для снижения вероятности травматизации зубов:

1. Каждый ребенок или подросток при участии в спортивных играх должен носить специальную защиту полости рта, которую может сконструировать стоматолог либо следует приобрести в любом спортивном магазине.
2. При нервно-мышечных заболеваниях или приступах судорог ребенок и подросток должны носить шлем с защитой лица, который обеспечивает профилактику повреждения головы и лица при падении.
3. Шлем необходимо использовать во время езды на мотоцикле, роликах и скейте.
4. Все дети и подростки с выступающими резцами должны обследоваться стоматологом или ортодонтом.

Дополнительные сведения. У детей, которые перенесли травму зубов, может иметь место и сопутствующая травма головы или шеи, что требует осмотра невропатологом. При нарушении целостности тканей полости рта показаны профилактические меры против столбняка. В каждом случае необходимо иметь в виду возможность жесткого обращения с ребенком.

Глава 397

Заболевания мягких тканей полости рта

Кандидозный стоматит (см. т. 3, п. 283.1). Стоматит, вызванной *Candida albicans* (молочница), довольно распространен у новорожденных вслед-

ствие инфицирования в процессе родов. К характерным признакам относят наличие мелких белых бляшек на части либо всей поверхности слизистой оболочки полости рта. Эти бляшки легко удаляются с поверхности, обнажая воспаленную слизистую оболочку с мелкоточечными кровоизлияниями. Диагноз подтверждается прямым микроскопическим исследованием мазков с гидроксидом калия и посевом соскобов. У здоровых новорожденных кандидозный стоматит обычно разрешается самостоятельно; назначение нистатина ускоряет этот процесс и снижает риск заражения других новорожденных. При стойкой инфекции назначают флуконазол.

Кандидозный стоматит представляет собой серьезную проблему в ходе лечения препаратами, угнетающими кроветворение. Системный кандидоз — основная причина осложнений и летальности больных в ходе этой терапии; он развивается обычно на фоне перенесенного кандидоза ротоглотки, пищевода или кишечника. Профилактика кандидозного стоматита снижает частоту системного кандидоза. Использование 0,2% раствора хлоргексидина и флуконазола для профилактики кандидозного стоматита у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, может быть эффективным в плане профилактики системного кандидоза или кандидозного эзофагита.

Афты — заболевание полости рта, склонное к рецидивированию. Дифференциальная диагностика его представлена в табл. 397.1. Афты развиваются у 20 % лиц в общей популяции. Этиология их неясна, предполагают, что возбудителем могут быть *Helicobacter pylori*, вирус простого герпеса (ВПГ) и даже корь. Клиническая картина сводится к наличию на слизистой оболочке округлых язвенных образований с четкими границами, белым некротическим основанием и красным ободком, существующих — 10–14 дней, а затем заживающих без образования рубца. Дорогостоящие препараты для лечения афт, выдаваемые по рецепту, менее эффективны по сравнению с безрецептурными средствами паллиативного лечения.

Герпетический стоматит (см. т. 3, гл. 299). По прошествии инкубационного периода продолжительностью около 1 нед. герпетическая инфекция проявляется в виде лихорадки и недомогания. В полости рта возможны покраснение десен и скопления мелких пузырьков, которые обычно регрессируют в течение 2 нед. без образования рубцов.

Таблица 397.1

Дифференциальная диагностика язвенного поражения полости рта

Состояние	Комментарий
<i>Распространенные состояния</i>	
Афтозный стоматит	Болезненные язвы с четкими границами
Травма	Хроническая травматизация щеки, травма после местной анестезии
Поражение кистей, стоп, полости рта	Болезненные образования на языке, в переднем отделе полости рта, на кистях и стопах
Герпангина	Болезненные образования в пределах мягкого нёба и ротоглотки
Герпетический гингивит и стоматит	Болезненные пузырьки на границе кожи и слизистой оболочки, возможна лихорадка
Рецидивирующий герпес губ	Болезненные пузырьки на губах
Химический ожог	Болезненный ожог щелочами, кислотами, аспирином
Ожоги	Горячая пища, электричество
<i>Редкие состояния</i>	
Дефекты нейтрофилов	Агранулоцитоз, лейкоз, циклическая нейтропения; язвы болезненны
СКВ	Рецидивирующие язвы могут быть безболезненными
Синдром Бехчета	Напоминает афты; сочетается с язвами половых органов, увеитом и т. д.
Язвенно-некротический гингивит и стоматит	Болезненный стоматит Венсана
Сифилис	Безболезненный шанкр или гумма
Болезнь Крона, проявления в полости рта	Болезненные образования по типу афт
Гистоплазмоз	Поражение языка

Детям рекомендуется больше пить из-за высокой вероятности дегидратации. Анальгетики и местные анестетики позволяют улучшить их самочувствие. Особые меры предосторожности необходимо принять в отношении возможности аутоинокуляции или инфицирования глаз.

Рецидивирующий герпес с поражением губ. Примерно у 90 % населения образуются антитела к ВПГ. Полагают, что в состоянии реконвалесценции вирус покоится в чувствительных нейронах. В отличие от первичного герпетического стоматита — множественных болезненных пузырьков на губах, языке, нёбе и в других местах полости рта — рецидивирующий герпес обычно локализуется на губах. За исключением болевого синдрома и косметического дефекта иные проявления обычно отсутствуют. Полагают, что реактивация вируса может быть связана с УФО, травматическим повреждением тканей, стрессом или лихорадкой. Преимущества противовирусной терапии по сравнению с симптоматическими мерами обычно минимальны у пациента без сопутствующих заболеваний.

Узелки Бона представляют собой нарушение развития в виде концентрических скоплений орговевающего эпителия вдоль щечной и язычной

поверхности нижней челюсти, гребня верхней челюсти и твердого нёба у новорожденного. Эти образования берут начало из остатков ткани слизистых желез. Лечение не требуется, поскольку в большинстве случаев узелки исчезают по прошествии нескольких недель.

Кисты зубной пластинки — мелкие кистозные образования, расположенные вдоль гребня нижней и верхней челюсти новорожденного. Эти образования берут начало из эпителиальных остатков зубной пластинки. Лечение не требуется, поскольку в большинстве случаев кисты исчезают по прошествии нескольких недель.

Болезнь Фордайса. Почти у 80 % взрослых имеют место множественные желто-белые скопления гранул либо бляшки слизистой оболочки полости рта, чаще всего губ или щек. Это измененные сальные железы, они присутствуют при рождении, однако впервые могут проявиться в виде отдельных желтоватых папул в детском возрасте (примерно у 50 % детей). Лечение не требуется.

Острый одонтогенный периостит (парулис). Парулис представляет собой мягкую красноватую папулу, прилегающую к корню зуба с хроническим абсцессом. Обычно парулис развивается в конце

свищевого хода, идущего от зуба. В подобных случаях необходимо определить пораженный зуб, удалить его либо депульпировать.

Хейлит. Сухость губ с их шелушением, растрескиванием и характерным ощущением жжения встречается у детей достаточно часто. В большинстве случаев причиной хейлита служит чувствительность к веществам, входящим в состав игрушек, к определенным продуктам либо солнечному свету (солнечный хейлит). Облизывание губ языком с последующим воздействием ветра, особенно в холодную погоду, ухудшает течение хейлита. Он часто сопровождается лихорадкой. Нанесение на губы вазелина облегчает заживление и предотвращает рецидив.

Анкилоглоссия. Анкилоглоссия — аномальное укорочение уздечки языка, которое ограничивает его движения. Иногда уздечка увеличивается по мере роста ребенка. При тяжелой анкилоглоссии возможно нарушение речи, что требует хирургического лечения.

Географический язык. Географический язык — доброкачественное бессимптомное состояние с наличием одного или нескольких ярко-красных пятен с белыми, желтыми или серым краями на спинке нормального языка. Причина его неизвестна, лечения не требуется (см. т. 3, гл. 374).

Складчатый язык. Складчатый язык — наличие многочисленных мелких борозд на спинке языка (см. т. 3, гл. 374). При появлении болевых ощущений в языке его следует почистить либо промыть водой; эти меры приводят к удалению бактерий из борозд.

Глава 398

Заболевания слюнных желез и челюстей

Заболевания слюнных желез встречаются у детей нечасто; исключение составляет эпидемический паротит (см. т. 3, гл. 345). Двустороннее увеличение поднижнечелюстных желез наблюдается при СПИДе, муковисцидозе, недостаточном питании; кратковременные эпизоды отмечают при острых приступах бронхиальной астмы. Увеличение околоушных желез имеет место при упорной рвоте.

Доброкачественное увеличение слюнных желез отмечалось при некоторых заболеваниях эндокринной системы — патологии щитовидной железы, гипопифизарно-надпочечниковой системы и диабете.

Рецидивирующий паротит. Рецидивирующий идиопатический отек околоушной железы может развиваться у здоровых детей. В большинстве случаев отек односторонний, однако возможно одновременное либо последовательное поражение обеих желез. Болевой синдром обычно выражен незначительно; отек ограничен пределами железы и существует около 2–3 нед., частота его повышается весной.

Гнойный паротит. Возбудителем гнойного паротита в большинстве случаев выступает *Staphylococcus aureus*. Заболевание может быть первичным либо осложнением паротита и иных заболеваний. Гнойный паротит обычно развивается в одной железе и может сопровождаться лихорадкой, отеком и болезненностью при пальпации. Лечение включает антибиотикотерапию; выбор препарата основан на данных посева материала, полученного из протока околоушной железы либо в ходе хирургического дренирования очага инфекции. Последний метод лечения требуется нечасто.

Ранула — это киста, связанная с большой слюнной железой в подъязычной зоне. К клиническим проявлениям относят выраженный отек дна полости рта с образованием мягкого пузыря, содержащего слизь. Ранула возможна в любом возрасте, включая период новорожденности. Она подлежит иссечению вместе с измененным протоком.

Мукоцеле — это заболевание слюнной железы с нарушением проходимости ее протока. Чаще всего мукоцеле развивается на нижней губе, представляя собой накопленный жидкостью пузырек или подвижный узел, покрытый слизистой оболочкой нормальной окраски. Лечение включает хирургическое иссечение с удалением малой слюнной железы.

Врожденная впадина губы. Впадина губы обусловлена развитием свищевого хода, который берет начало от слизистых желез нижней губы, характеризуется истечением слюны, особенно при стимуляции слюноотделения. Это состояние может быть изолированным либо сочетаться с расщелиной губы и неба. Лечение включает хирургическое иссечение железистой ткани.

Киста прорезывания — это безболезненный отек, который развивается поверх прорезывающе-

гося зуба. Кровотечение в просвет кисты изменяет ее цвет на синюшный либо сине-черный. В большинстве случаев лечения не требуется — киста разрешается по мере прорезывания зуба.

Ксеростомия может отмечаться при лихорадке, обезвоживании, назначении холинолитиков, хронической реакции отторжения трансплантата, болезни Микулича (инфильтрация лейкозными клетками), синдроме Шегрена либо при лучевой терапии опухолевых новообразований в проекции слюнных желез. Длительная ксеростомия сопровождается повышенным риском кариеса.

Опухоли слюнных желез (см. п. 530.1).

Гистиоцитоз X (см. гл. 600). Этиология и патогенез гистиоцитоза остаются неясными. При тяжелой форме развивается поражение полости рта с болевым синдромом, отеком и некрозом десен, деструкцией альвеолярной кости, приводящей к преждевременному выпадению зубов. Терапия варьирует в зависимости от тяжести состояния; для местного лечения применяют кюретаж либо лучевую терапию. При диссеминированном процессе назначают многокомпонентную химиотерапию.

Опухоли челюстей. Оссифицирующая фиброма — это распространенная доброкачественная опухоль челюстей. Чаще всего она не имеет клинической симптоматики и обнаруживается случайно в ходе рентгенологического исследования, выполненного по иному поводу. В плане лечения применяют вылушивание опухоли либо ее кюретаж. Центральная гигантоклеточная гранулема — еще одно распространенное патологическое образование, которое склонны рассматривать как проявление реактивного процесса, а не новообразование. Несмотря на преимущественно бессимптомное течение, возможно увеличение гранулемы с расхождением зубов либо без такового. Лечение включает кюретаж или иссечение образования. Околокоронковая киста — это распространенное патологическое образование в непосредственной близости от коронки поврежденного зуба либо зуба при прорезывании. Несмотря на преимущественно бессимптомное течение, эта киста может увеличиваться с последующим нарушением целостности. Лечение сводится к хирургическому иссечению.

Злокачественные первичные опухоли челюстей у детей включают лимфому Беркитта, остеогенную саркому, лимфосаркому, амелобластому и, реже, фибросаркому.

Глава 399

Рентгенологические методы при заболеваниях зубов

Ортопантомограмма дает единое томографическое изображение верхней и нижней челюстей, включая все зубы и окружающие структуры. Рентгеновская трубка вращается вокруг головы пациента с обоюдным смещением пленки либо рецептора изображения в процессе исследования. Панорамный снимок демонстрирует тело нижней челюсти, дуги и мышечки, а также верхнечелюстные синусы и окружающие структуры. Это исследование проводят для обнаружения аномалий числа зубов, характера их развития и прорезывания, выявления кист и новообразований, обширной инфекции кости и перелома (рис. 399.1).

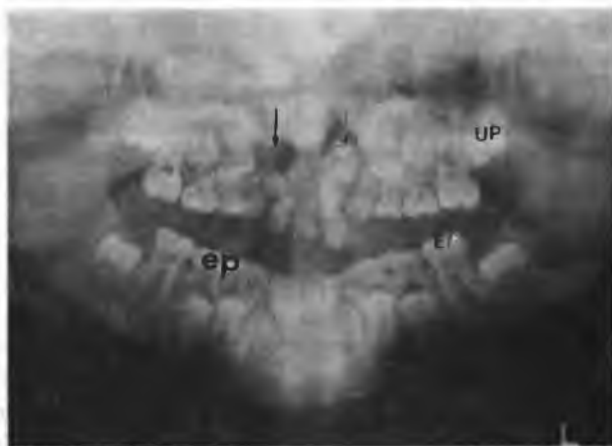


Рис. 399.1. Панорамный снимок 8-летнего мальчика с расщелиной неба: патологическое количество и расположение зубов в области расщелины (стрелки). Прорезавшийся молочный зуб (ep), прорезавшийся постоянный зуб (EP) и непрорезавшийся постоянный зуб (UP)

Цефалометрическая рентгенография черепа проводится в прямой и боковой проекциях с помощью специальных фиксирующих устройств с целью более четкой визуализации структур лицевого черепа и мягких тканей лица. Сходные укладки в процессе рентгенологического исследования используются по всему миру. Это исследование позволяет получить определенные точки и плоскости

череп и лица и сравнить их со стандартами, основанными на анализе данных тысяч иных снимков. Последовательная цефалометрическая рентгенография позволяет проследить рост лицевого черепа ребенка. На основании количественных критериев можно получить данные соотношения верхней и нижней челюстей, основания черепа и лицевого черепа. Метод позволяет оценить прикус зубов и соотношение зубов с опорной костной тканью.

Интраоральная рентгенография зуба позволяет получить детальные снимки, отражающие срезы детских зубов и опорных костных структур. Пленку или рецептор изображения помещают с язычной стороны зуба, а рентгеновские лучи направляют через зуб и опорные костные структуры. Такие снимки используют для диагностики кариеса, утраты альвеолярной кости (заболевания пародонта), острого гнойного верхушечного периодонтита, травмы зубов и альвеолярной кости, а также для оценки развития постоянных зубов в толще кости.

ЛИТЕРАТУРА

- Andreasen J. O., Andreasen F. M.* Essentials of Traumatic injuries to the Teeth. — Copenhagen: Munksgaard, 1990.
- Flaitz C. M.* Oral pathologic conditions and soft tissue anomalies. In: Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence, 3rd ed. / J. R. Pinkham (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. — P. 12.
- Griffen A. L.* (ed.) Pediatric oral health. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47.
- Johnsen D. C., Tinanoff N.* (eds.) Dental care for the preschool child. *Dent Clin North Am* 1995.
- Josell S. D., Abrams R. G.* (eds.) Pediatric oral health. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38.
- Kalsbeek H., Verrips G. H.* Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children. *Caries Res* 1994; 28: 447.
- Nakata M.* Genetics in oral-facial growth and disease. *Int Dent J* 1995; 45: 227.
- Nelson L. P., Shusterman S.* Emergency management of oral trauma in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 242.
- Somis A., Zaragoza S.* Dental health for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 289.
- Tinanoff N.* Dental caries: Etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management. In: Pediatric Dentistry: Total Patient Care / S. H. Y. Wei (ed.). — Philadelphia: Lea & Febiger, 1988. — P. 9.

Раздел 3 Пищевод

Сьюзан Оренштейн (*Susan Orenstein*), Джон Петерс (*John Peters*),
Сима Хан (*Seema Khan*), Надер Йозеф (*Nader Yossef*),
Сани Захид Хусейн (*Sunny Zaheed Hussain*)

Глава 400

Эмбриология, анатомия и функция пищевода

Пищевод — полый мышечный орган, отграниченный со стороны глотки и желудка двумя сфинктерами, находящимися в состоянии тонического сокращения. Основная функция пищевода сводится

к проведению пищи изо рта в желудок. Пищевод практически лишен пищеварительных желез и ферментов и лишь кратковременно контактирует с пищей, поэтому он не играет активной роли в процессе пищеварения.

Эмбриология. Пищевод развивается из заглоточной части первичной кишки и может быть отделен от желудка уже на 4-й неделе внутриутробного развития (величина этого эмбриона составляет 5 мм). В то же самое время спереди от пищевода начинается развитие трахеи; образуемая

ларинготрахеальная борозда впоследствии дает начало легким. Нарушения развития на этом этапе могут дать начало врожденной аномалии, например трахеопищеводному свищу. Длина пищевода у эмбриона размером 13,5 мм составляет 2,5 мм; у новорожденного длина пищевода уже 8–10 см, в течение первых 2–3 лет жизни она удваивается, достигая у взрослых 25 см. Брюшная часть пищевода у 8-недельного плода равна по размеру желудку, однако постепенно она укорачивается, достигая к моменту рождения нескольких миллиметров. К 3–4 годам этот показатель составляет 3 см и больше не увеличивается. Внутрибрюшная часть пищевода, включая нижний пищеводный сфинктер, представляет собой важный механизм, который препятствует рефлюксу — обратному забросу содержимого желудка в пищевод. Повышение внутрибрюшного давления также передается на этот сфинктер, усиливая его функционирование. Акт глотания, который способствует циркуляции околоплодных вод, можно обнаружить у плода уже в возрасте 16–20 нед. Таким образом, многоводие может свидетельствовать об отсутствии нормального глотания либо обструкции пищевода и желудка. Полную координацию сосания и глотания можно отметить только на 34-й неделе беременности; это обстоятельство затрудняет кормление недоношенных новорожденных.

Анатомия. Пищевод покрыт толстым слоем защитного неороговевающего многослойного плоского эпителия, который на уровне края гастроэзофагеального перехода со стороны желудка резко сменяется цилиндрическим эпителием. Плоскоклеточный эпителий относительно устойчив к повреждению желудочным содержимым (в отличие от реснитчатого эпителия респираторного тракта), однако хроническое облучение желудочного содержимого может привести к морфометрическим изменениям (см. ниже) с последующей метаплазией клеток, выстилающих нижний отдел пищевода на уровне перехода от плоскоклеточного к цилиндрическому эпителию. Более глубокие слои стенки пищевода представлены последовательно следующими слоями: собственная пластинка слизистой оболочки, мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистая основа и два слоя мышечной оболочки (циркулярный — изнутри, продольный — снаружи). Два пограничных сфинктера пищевода — верхний пищеводный сфинктер на уровне перстнеглоточной мышцы и нижний пище-

водный сфинктер на уровне гастроэзофагеального перехода — сужают его просвет в проксимальном и дистальном отделах. Собственная мышечная оболочка верхней трети пищевода представлена преимущественно поперечнополосатой мышечной тканью, а нижние две трети — гладкой мускулатурой. Патологические состояния с поражением поперечнополосатой мускулатуры (патология перстнеглоточной мышцы, детский церебральный паралич) сопровождаются нарушением функции верхнего отдела пищевода, тогда как заболевания гладкой мускулатуры (ахалазия кардии, рефлюкс-эзофагит) поражают нижнюю часть пищевода. Мышечная часть нижнего пищеводного сфинктера и Z-линий на слизистой оболочке, соответствующая гастроэзофагеальному переходу, могут находиться на расстоянии до нескольких сантиметров.

Функция. Пищевод может быть разделен на три зоны: верхний пищеводный сфинктер, тело пищевода и нижний пищеводный сфинктер. В покое тоническое сокращение нижнего пищеводного сфинктера создает давление около 20 мм рт. ст.; снижение этого показателя до 10 мм рт. ст. и менее расценивают как патологию, хотя для препятствия ретроградному току желудочного содержимого достаточно давления не ниже 5 мм рт. ст. Давление нижнего пищеводного сфинктера по мере роста давления в желудке (причиной тому может служить сокращение стенок желудка, напряжение передней брюшной стенки или внешнее воздействие на эту стенку). Кроме того, повышение внутрижелудочного давления отмечается при стимуляции холинергической системы, защелачивании содержимого желудка либо при назначении некоторых препаратов (бетанехол, метоклопрамид, цизаприд). Давление верхнего пищеводного сфинктера варьирует в более широких пределах и часто выше по сравнению с таковым для нижнего пищеводного сфинктера; во время сна оно снижается почти до 0, а во время стресса и физической нагрузки существенно растет.

Акт глотания начинается с подъема языка и его смещения в сторону глотки. Гортань поднимается и смещается вперед, способствуя раскрытию ослабленного верхнего пищеводного сфинктера, а надгортанник закрывает вход в гортань, направляя пищевой комок к верхнему пищеводному сфинктеру; при этом мягкое небо закрывает носоглотку. Таким образом, первичная волна перистальтики берет начало в ротоглотке (рис. 400.1). Нижний

пищеводный сфинктер, находящийся в состоянии тонического сокращения и выполняющий функцию барьера для обратного заброса содержимого из желудка в пищевод, расслабляется с началом акта глотания — почти одновременно с верхним пищеводным сфинктером. Однако расслабление нижнего сфинктера занимает более продолжительное время — до тех пор, пока волна перистальтики не минует область сфинктера и не закроет его. Обычная скорость распространения волны перистальтики по пищеводу составляет около 3 см/с. Весь процесс у новорожденного с длиной пищевода около 12 см составляет 4 с, а у ребенка более старшего возраста — значительно дольше. Стимуляция рецепторов на лице (например, струей воздуха) может провоцировать акт глотания и перистальтику пищевода у здорового новорожденного (*рефлекс Сантмейера*).

Помимо расслабления для перемещения пищевого комка через гастроэзофагеальный переход в

сторону желудка, нижний пищеводный сфинктер расслабляется в норме для отрыгивания поглощенного воздуха либо для ретроградного перемещения желудочного содержимого. Нижний сфинктер обеспечивает так называемый физиологический рефлюкс, который имеет незначительную продолжительность (не более 5 эпизодов в первый час после приема пищи) и практически не возникает вне связи с приемом пищи. Преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера, не связанное с актом глотания, — основной механизм патологического рефлюкса (см. рис. 400.1).

Тесная связь анатомии верхних отделов пищеварительного тракта и дыхательной системы обусловила развитие функциональной защиты дыхательной системы от ретроградного движения содержимого желудка и пищевого комка в акте глотания. К защитным функциям относят тонус нижнего пищеводного сфинктера, его поддержку окружающими ножками диафрагмы, а также тонус верхне-

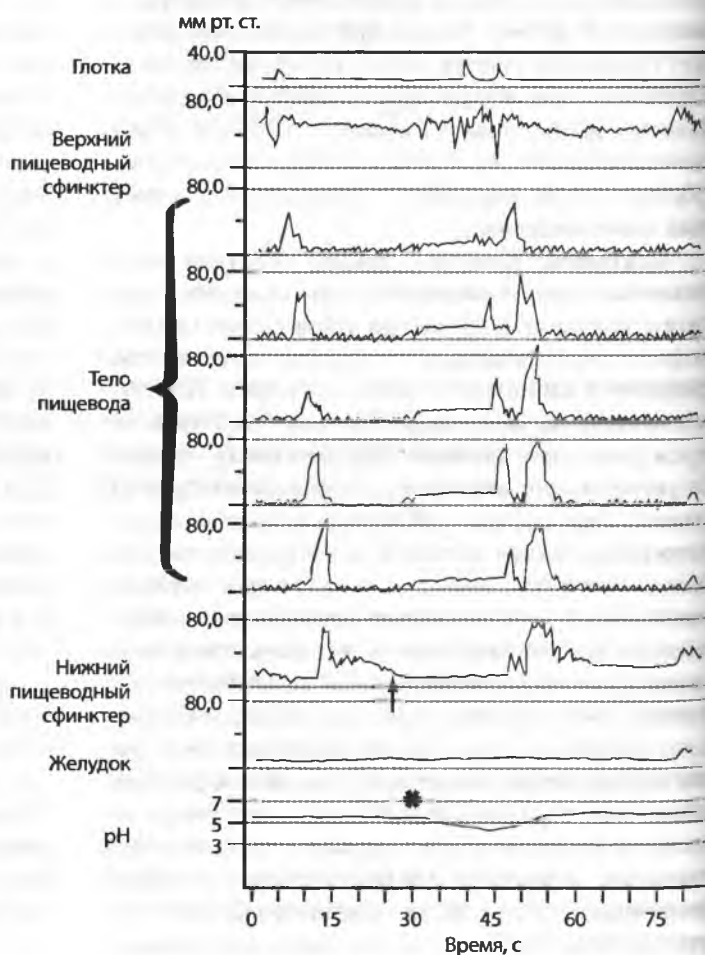


Рис. 400.1. Непрерывная пищеводная манометрия: два акта глотания, которые характеризуются сокращением глотки и расслаблением верхнего пищеводного сфинктера; затем следуют сокращения тела пищевода. Преходящее расслабление (*стрелка*) нижнего пищеводного сфинктера не связано с актом глотания. Звездочкой отмечен эпизод гастроэзофагеального рефлюкса, зафиксированного с помощью pH-метрии в момент преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (Материал любезно предоставлен John Dent, FRACP, PhD и Geoffrey Davidson, MD.)

го пищеводного сфинктера. Кроме того, вторичная перистальтика пищевода, сходная с первичной, но без соответствующего компонента со стороны полости рта, обеспечивает очищение от желудочного содержимого, заброшенного в пищевод. Иной защитный рефлекс — так называемое глоточное глотание, которое берет начало над пищеводом, но без участия языка. Многочисленные уровни защиты от аспирации включают ритмичную координацию актов глотания и дыхания, а также перечень защитных рефлексов с пищеводно-глоточной афферентной и эфферентной импульсацией, которые приводят к закрытию верхнего пищеводного сфинктера или гортани. Эти рефлексы включают пищеводно-сфинктерный и глоточно-сфинктерный рефлексы закрытия верхнего сфинктера, а также пищеводно-глоточный рефлекс закрытия и два глоточно-гортанных рефлекса отведения. Последние имеют хеморецепторы на гортанной поверхности надгортанника и механорецепторы на черпалонадгортанных складках. Вполне вероятно, что взаимодействие между пищеводом и дыхательным трактом, вызывающее внепищеводные проявления рефлюкс-эзофагита, может быть объяснено скрытым нарушением описанных выше защитных рефлексов.

400.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Распространенные клинические проявления. Проявления заболеваний пищевода — боль, ощущение обструкции либо затруднения глотания, патологическое ретроградное перемещение желудочного содержимого (рефлюкс, регургитация или рвота) и кровотечение. Заболевания пищевода могут обуславливать симптоматику со стороны дыхательной системы. Боль в груди, не связанная с глотанием (изжога), может быть проявлением эзофагита, однако сходные симптомы возникают при заболеваниях сердца, легких и опорно-двигательного аппарата. Боль во время глотания характерна для поражения глотки и пищевода, отражая воспалительный процесс в слизистой оболочке. Полная обструкция пищевода может развиваться остро при попадании инородных тел, включая обструкцию пищей; вариантом врожденной обструкции служит атрезия пищевода. Постепенное сужение пищевода развивается при рефлюкс-эзофагите. Затруднения глотания (дисфагия) могут вызвать неполная

обструкция пищевода (сдавление просвета извне, сужение изнутри, попадание инородного тела) или нарушением моторики пищевода (первично либо на фоне системного заболевания). Воспалительные заболевания без обструкции или нарушения перистальтики — 3-я наиболее распространенная причина дисфагии (характерный пример — эозинофильный эзофагит, относительно распространенный у мальчиков старшего возраста). Наиболее распространен у детей рефлюкс-эзофагит — ретроградный заброс желудочного содержимого. Эзофагит может быть вызван рефлюксом желудочного содержимого, эозинофильным поражением, воздействием инфекции либо едких веществ. Кровотечение из пищевода может быть отражением тяжелого эзофагита с эрозиванием и изъязвлением слизистой оболочки; в ряде случаев оно проявляется анемией или положительной реакцией исследования кала на скрытую кровь. Острое тяжелое кровотечение может быть обусловлено разрывом варикозно расширенных вен пищевода. При рвоте с примесью крови проводят дифференциальную диагностику с язвенной болезнью желудка, носовым кровотечением или кровохарканьем. Симптоматика со стороны дыхательной системы при заболевании пищевода возможна при попадании содержимого пищевода в дыхательные пути либо развитии рефлекторного ответа на стимулы пищевода.

Диагностика. Состояние пищевода можно оценить рентгенологическим, эндоскопическим, гистологическим исследованиями, а также с помощью скинтиграфии, манометрии, рН-метрии (в том числе и в сочетании с полисомнографией), а также внутрипищеводной импедансометрии. Анатомию пищевода и его перистальтику оценивают рентгеноскопией с контрастом (обычно с барием). Чаще всего это исследование назначают при подозрении на рефлюкс-эзофагит, однако рентгеноскопия с барием не обладает ни чувствительностью, ни специфичностью в отношении данного заболевания. С другой стороны, она позволяет диагностировать осложнения рефлюкс-эзофагита — стриктуру пищевода, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы либо сходные заболевания (стеноз привратника и незавершенный поворот с рецидивирующим заворотом). Рентгеноскопия с барием оптимальна для оценки структурных аномалий — удвоения, стриктуры или внешнего сдавления пищевода патологически измененными сосудами, а также функциональных нарушений моторики (например, при

ахалазии кардии). В особых случаях используют модифицированный метод рентгеноскопии пищевода с контрастом. При подозрении на трахеопищеводный свищ Н-типа наибольшей чувствительности метода удается добиться при введении бария через назогастральный зонд в положении пациента на животе. Проба модифицированного глотка бария проводится при различной консистенции бариевой взвеси в сочетании с видеозаписью; этот метод считается оптимальным для обследования детей с дисфагией, поскольку дает возможность определить несоответствие глоточной и пищеводной фаз глотания. В некоторых медицинских центрах рентгеноскопию с видеозаписью комбинируют с назофарингоэзофагоскопией, чтобы получить отдельные детали при подозрении на дисфункцию верхнего пищеводного сфинктера.

Эндоскопический метод позволяет непосредственно оценить состояние слизистой оболочки; с лечебной целью он применяется у больных с инородным телом пищевода и варикозным расширением его вен. Эндоскопия также позволяет взять биоптат, подтверждая диагноз рефлюкс-эзофагита с негативной эндоскопической картиной, проводя дифференциальную диагностику между рефлюкс-эзофагитом и эозинофильным эзофагитом, а также обнаруживая вирусную и грибковую этиологию эзофагита. Сцинтиграфией пищевода оценивают эффективность перистальтики, выявляют эпизоды рефлюкса. Этот метод может быть специфичным (хотя и недостаточно чувствительным) для оценки аспирации и может количественно определить эвакуацию содержимого желудка, указывая на причину развития рефлюкс-эзофагита. Манометрия пищевода используется для диагностики нарушений перистальтики от глотки до желудка; синхронизированное количественное определение давления на протяжении всего пищевода позволяет иногда оценить те нарушения, которые не видны на рентгеновском снимке. Манометрия часто затруднена у детей младшего возраста, поэтому оценивают сфинктеры с помощью специальной муфты «Дента». Длительный рН-мониторинг в дистальном отделе пищевода представляет собой чувствительный количественный метод обнаружения эпизодов заброса кислого содержимого из желудка. Это исследование выполняется в структуре сомнографии у больных при подозрении на сочетание заброса желудочного содержимого с приступами апноэ либо сходными симптомами. Внутрипище-

водная импедансометрия — метод рН-зависимой оценки перемещения пищевого комка в пищеводе, позволяющий определить кислотность содержимого пищевода и наличие газового рефлюкса.

Глава 401

Врожденные аномалии: атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ

Атрезия пищевода — наиболее распространенная врожденная аномалия пищевода, встречающаяся с частотой 1:4000 новорожденных. Из этого числа детей более 90 % имеют сопутствующий трахеопищеводный свищ. При наиболее распространенной форме атрезии верхний отдел пищевода заканчивается слепом, а устье трахеопищеводного свища находится в дистальном отделе пищевода. Типы атрезии пищевода и трахеопищеводного свища, а также их относительная частота представлены на рис. 401.1. В настоящее время у пациентов с такими дефектами развития показатель выживаемости составляет более 90 %, что обусловлено оптимизацией интенсивной терапии у новорожденных, более ранней диагностикой и надлежащим лечением. У новорожденных с массой тела менее 1500 г самый высокий риск летального исхода. У 50 % детей имеют место сопутствующие нарушения — чаще всего они входят в состав синдрома VATER (Vertebral defects — пороки развития позвоночника, Anal atresia — атрезия заднего прохода, TracheoEsophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Radial dysplasia — дисплазия лучевой кости) или VACTERL (Vertebral defects — пороки развития позвоночника, Anal atresia — атрезия заднего прохода, Cardiac defect — пороки сердца, TracheoEsophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Renal malformations — пороки развития почек, Limb abnormalities — пороки развития конечностей).

Клинические проявления. У новорожденных с атрезией пищевода часто наблюдаются пена и пузыри у рта и носа, эпизоды кашля, цианоз и угнетение дыхания. Кормление усиливает описанную симптоматику, вызывая регургитацию, а в ряде случаев и аспирацию. Аспирация желудочного

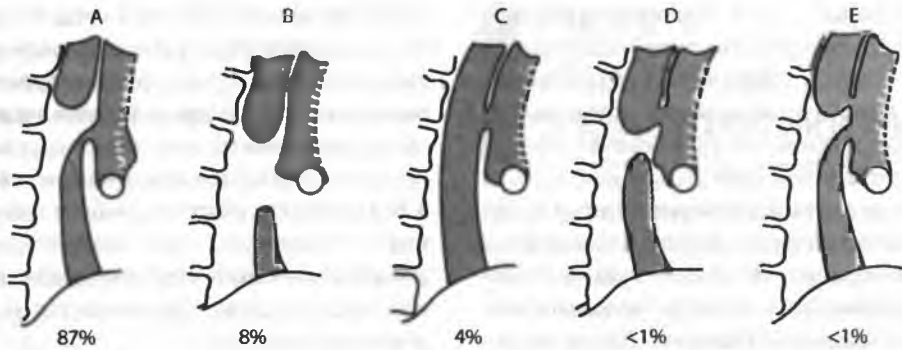


Рис. 401.1. Схема пяти наиболее распространенных форм атрезии пищевода и трахеопищеводного свища; указаны в порядке частоты

содержимого через дистальный трахеопищеводный свищ вызывает более опасный пневмонит по сравнению с аспирацией секрета глотки из верхнего слепого конца пищевода. Новорожденный с изолированным трахеобронхиальным свищом без атрезии пищевода (свищ H-типа) может привлечь внимание врачей в более старшем возрасте из-за хронических симптомов со стороны дыхательной системы, включая стойкий бронхоспазм и рецидивирующую пневмонию.

Диагностика. В условиях раннего угнетения дыхания невозможность провести назогастральный или орогастральный зонд в желудок новорожденного свидетельствует о высокой вероятности атрезии пищевода. Многоводие у матери в процессе беременности также наводит на мысль об этом патологическом состоянии у плода. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции у ребенка с угнетением дыхания позволяет обнаружить закрученный в кольцо зонд в культе пищевода и/или растянутом воздухом желудке, что свидетельствует о сопутствующем трахеопищеводном свище (рис. 401.2). И напротив, изолированная атрезия пищевода может проявляться в виде ладьевидного (втянутого) живота. При изолированном трахеопищеводном

свище рентгенография с барием, вводимым под давлением, позволяет обнаружить дефект. Альтернативным методом диагностики служит бронхоскопия, определяющая устье свища либо наличие красителя в пищеводе во время форсированного вдоха после введения метиленового синего в эндотрахеальную трубку.



Рис. 401.2. Трахеопищеводный свищ. Рентгенограмма в боковой проекции. Назогастральный зонд, свернувшийся в проксимальном сегменте пищевода с атрезией. О наличии дистального трахеопищеводного свища свидетельствуют заполненный воздухом расширенный желудок (S) и толстая кишка. Стрелка указывает на слияние позвонков, сердечный шум и увеличение размеров сердца — на дефект межжелудочковой перегородки. У пациента ряд пороков, характерных для синдрома VATER (Balfe D., Ling D., Siegel M. The esophagus. In: Textbook of Diagnostic Imaging / C. E. Putman, C. E. Ravin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1988)

Лечение. На первом этапе основное внимание уделяют поддержанию проходимости дыхательных путей и профилактике аспирации секрета. Положение ребенка на животе ограничивает перемещение желудочного содержимого по дистальному свищу, а аспирация содержимого проксимальной культи пищевода через зонд снижает вероятность его заброса в трахеобронхиальное дерево у больного с проксимальным свищом. Интубации трахеи следует избегать, поскольку она способна увеличить растяжение органов брюшной полости. При возможности перевязывают свищ и накладывают анастомоз на пищевод конец в конец. У недоношенного ребенка либо при иных осложнениях радикальная операция может быть отложена; в таких случаях перевязывают свищ и устанавливают гастростому. Если расстояние между проходимыми участками пищевода более 3–4 см, радикальная операция невозможна; пластику пищевода у этих пациентов проводят с помощью сегмента желудка, тощей или толстой кишки. В каждом случае важно тщательно обследовать ребенка на предмет сопутствующих дефектов сердца или иных аномалий.

Исход. Большинство этих детей вырастают и ведут нормальный образ жизни, однако в периоде новорожденности довольно распространены осложнения. К осложнениям оперативного вмешательства относят несостоятельность анастомоза, повторное образование свища и стриктуру анастомоза. Рефлюкс-эзофагит, который развивается в результате исходных нарушений моторики пищевода, часто сопровождается замедленной эвакуацией желудочного содержимого; это обстоятельство существенно влияет на ход лечения. Рефлюкс-эзофагит повышает риск поражения дыхательной системы (бронхоспазм), которое часто наблюдается у пациентов с атрезией пищевода и трахеопищеводным свищом, а также усиливает выраженность стриктур анастомоза после хирургического лечения атрезии пищевода.

401.1. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ: ЛАРИНГОТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ

Эти редкие аномалии развиваются в том случае, когда нарушается развитие полной перегородки между пищеводом и трахеей; это влечет к образованию распространенных дефектов канала между

комплексами глотка–пищевод и гортань–трахея, обуславливая недостаточное закрытие гортани во время глотания. В младшем возрасте у этих детей развиваются стридор, асфиксия, цианоз, аспирация съеденной пищей и рецидивирующие инфекции органов грудной клетки. Диагностика затруднена и в большинстве случаев требует визуализации гортани и пищевода в ходе эндоскопического исследования. Лечение хирургическое, но может быть весьма затруднено при значительной распространенности дефекта.

Глава 402

Обструкция и нарушение моторики пищевода

Классические симптомы обструктивных поражений пищевода сводятся к дисфагии при приеме твердой пищи, которая проявляется раньше и имеет более выраженный характер по сравнению со случаями приема жидкой пищи. Чаще всего дисфагию отмечают в тот момент, когда ребенку начинают давать прикорм твердой пищей. В большинстве случаев обследование больных с дисфагией начинают с рентгеноскопического исследования. Затем проводят эндоскопию при подозрении на обструкцию, манометрия показана в случаях высокой вероятности нарушений перистальтики пищевода. Врожденные пороки могут требовать хирургического вмешательства, при перепончатом стенозе и рубцовой стриктуре на фоне эзофагита эффективны эндоскопическая дилатация или бужирование пищевода. Вскоре после дилатации рубцовой стриктуры пищевода показана фундопластика с целью профилактики рецидива.

Сдавление пищевода извне. *Дупликационная киста пищевода* представляет собой самое распространенное проявление дубликации первичной кишки. Эта киста выстлана кишечным эпителием, имеет хорошо развитую мышечную стенку и прилежит к неизменным структурам ЖКТ. $\frac{2}{3}$ этих структур расположены справа от пищевода. Наиболее распространенное клиническое проявление кисты пищевода сводится к угнетению дыхания из-за сдавления прилежащих дыхательных путей. У детей старшего возраста часто встречается

дисфагия. Кровотечение из верхних отделов ЖКТ может развиваться в результате секреции кислоты желудочным эпителием, расположенным в стенке кисты. Нейроэнтеральные кисты могут содержать глиальные элементы и сочетаться с аномалией позвонков. Диагноз основывается на данных рентгеноскопии пищевода с контрастированием либо КТ грудной клетки. Лечение хирургическое, которое выполняется по возможности лапароскопическим методом.

Увеличение лимфатических узлов средостения, включая узлы под килем трахеи, возникает вследствие инфекционного поражения (туберкулез, гистоплазмоз) либо новообразований (лимфома) и вызывает сдавление пищевода извне. *Сосудистые аномалии* также способны приводить к сдавлению пищевода. «Загадочной дисфагией» (*dysphagia lusoria*) называют дисфагию, которая обусловлена аномалией развития — чаще всего aberrантным началом правой подключичной артерии либо правосторонней и удвоенной дугой аорты (см. п. 526.1).

Сужение пищевода изнутри. Сужение пищевода изнутри может быть врожденным либо приобретенным. Причину сужения можно предположить на основании его локализации, характера поражения и клинической ситуации. В нижнем отделе наиболее характерна *рубцовая стриктура*, которая обычно имеет неровные границы и несколько сантиметров в длину.

Тонкое мембранозное кольцо, включая нижний слизистый стеноз пищевода Шацкого (циркулярное сужение на уровне перехода плоского эпителия в цилиндрический), способно также приводить к окклюзии в указанной зоне. В среднем отделе пищевода врожденное сужение может быть связано с атрезией/трахеопищеводным свищом. Распространение патологического образования на область хряща трахеи затрудняет дилатацию. Рефлюкс-эзофагит сопровождается стенозом крайней степени выраженности, который обычно расположен в проксимальном направлении по отношению к рубцовой стриктуре пищевода. Иногда это патологическое состояние сочетается с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы или цилиндроклеточной метаплазией эпителия пищевода.

Врожденный перепончатый и циркулярный стеноз может развиваться в верхнем отделе пищевода на фоне воспаления после химического ожога, буллезного эпидермолиза либо вследствие перстнеглоточной ахалазии.

Глава 403

Нарушение перистальтики пищевода

Нарушения перистальтики верхнего отдела пищевода и верхнего пищеводного сфинктера (поперечнополосатой мышечной ткани). *Перстнеглоточная ахалазия* сопровождается затруднением полного расслабления верхнего пищеводного сфинктера, тогда как при *перстнеглоточном нарушении координации* полное расслабление возможно, однако взаимодействие этого процесса с сокращением глотки отсутствует. Эти признаки обычно выявляются в ходе рентгеноскопии при глотании бария с видеозаписью (иногда при нарушении глотательного расслабления перстнеглоточной мышцы на задней стенке глотки появляется выступающий в просвет пищевода *валик*). Более точная диагностика нарушения перистальтики возможна с помощью манометрии. Перстнеглоточное нарушение координации иногда отмечается в периоде новорожденности, однако продолжение кормления ребенка в течение первого года жизни, несмотря на дисфагию, приводит к самостоятельному разрешению этого патологического состояния. У детей старшего возраста идиопатический спазм перстнеглоточной мышцы служит показанием к миотомии верхнего пищеводного сфинктера. Вместе с тем эти дети требуют всестороннего обследования, включая МРТ головного мозга с целью исключения синдрома Арнольда–Киари. Последний может сопровождаться описанными выше проявлениями, однако его лечение включает оперативное вмешательство на черепе, а не пищеводе. Спазм перстнеглоточной мышцы может быть настолько выраженным, что происходит образование заднего глоточного дивертикула Ценкера выше сфинктера. Эта патология встречается у детей нечасто.

Системные причины нарушения глотания с поражением ротоглотки, верхнего пищеводного сфинктера и верхнего отдела пищевода включают детский церебральный паралич, синдром Арнольда–Киари, синдром Гийена-Барре, бульбарный паралич и дефекты черепных нервов (синдром Мебиуса, транзиторный детский паралич верхнего гортанного нерва), транзиторную дисфункцию глоточных мышц, спинальную амиотрофию (включая болезнь Верднига–Гоффманна), миопатию, инфекционные

заболевания (ботулизм, столбняк, полиомиелит, дифтерия), воспалительные заболевания и диффузные болезни соединительной ткани (дерматомиозит, полиневрит, склеродермия), миастению и семейную вегетативную дисфункцию (синдром Райли–Дея). Все перечисленные выше заболевания способны вызывать дисфагию. Кроме того, отрицательное влияние на функцию верхнего пищеводного сфинктера оказывают лекарственные препараты (нитразепам и бензодиазепины), а также трахеостомия, что впоследствии может сопровождаться дисфагией.

Нарушения перистальтики нижнего отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера (гладкой мышечной ткани). Причины дисфагии вследствие нарушения перистальтики дистального отдела пищевода включают ахалазию, эзофагоспазм, изолированное повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и высокоамплитудное перистальтическое сокращение пищевода. Все перечисленные патологические состояния, за исключением ахалазии, встречаются у детей достаточно редко.

Ахалазия — первичное заболевание пищевода неизвестной этиологии с нарушением моторной функции, характеризуемое патологией расслабления нижнего пищеводного сфинктера и угнетением перистальтики пищевода, что, в свою очередь, приводит к функциональной обструкции дистального отдела пищевода. В качестве возможных причин этого патологического состояния выступают дегенеративные, аутоиммунные и инфекционные факторы. При патоморфологическом исследовании отмечают воспаление вокруг ганглиозных клеток; число последних также снижено. Отмечается избирательная потеря постганглионарных ингибиторных нейронов, которые в норме обуславливают расслабление сфинктера. В итоге развивается ситуация, когда постганглионарные холинергические нейроны остаются без тормозного влияния. Подобный дисбаланс приводит к существенному повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и недостаточному его расслаблению. Вторичным явлением может быть нарушение перистальтики пищевода. Ахалазия сопровождается дисфагией при употреблении твердой и жидкой пищи; в ряде случаев она сопровождается истощением или симптоматикой со стороны дыхательной системы. Задержка пищи в пищеводе может спровоцировать эзофагит. Средний возраст больных детей с

ахалазией составляет 8,8 года, при этом средняя длительность симптоматики до установления диагноза равна 23 мес. В дошкольном возрасте ахалазия встречается редко. Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить в расширенном пищеводе горизонтальный уровень жидкости. Рентгенография пищевода с барием демонстрирует постепенное сужение нижнего отдела пищевода вплоть до нижнего пищеводного сфинктера, что проявляется в форме птичьего клюва (рис. 403.1). Часто снижена первичная перистальтика в дистальном отделе пищевода с задержкой эвакуации пищи в желудок. Манометрия подтверждает диагноз, демонстрируя неполное расслабление нижнего пищеводного сфинктера во время глотания, что часто сопровождается одновременным сокращением дистального отдела пищевода. К наиболее эффективным вариантам лечения при ахалазии относят пневматическую дилатацию и внеслизистую кардиотомию по



Рис. 403.1. Рентгенограмма пищевода с барием у пациента с ахалазией. Расширенный пищевод, который сужается в области нижнего пищеводного сфинктера. Секрет поверх бария в пищеводе

Геллеру. Хирурги часто дополняют кардиотомию мерами по профилактике гастроэзофагеального рефлюкса. Блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин) и ингибиторы фосфодиэстеразы обеспечивают временный эффект при дисфагии. Инъекция ботулотоксина в нижний пищеводный сфинктер в ходе эндоскопического исследования тормозит высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, противодействуя тем самым избирательному угнетению ингибирующих нейронов. Препараты ботулотоксина дороги, а 50 % пациентов может потребоваться его повторное введение на протяжении года после процедуры.

Эзофагоспазм развивается у подростков и взрослых пациентов, вызывая боль в груди и дисфагию. Диагностика основана на манометрии; лечение включает назначение нитратов либо блокаторов кальциевых каналов.

Рефлюкс-эзофагит представляет собой самую распространенную причину неспецифических нарушений моторной функции пищевода; причиной тому, вероятно, служит воспаление мышечного слоя пищевода.

Глава 404

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Смещение желудка через пищеводное отверстие диафрагмы может наблюдаться в виде распространенной скользящей грыжи, при которой область гастроэзофагеального перехода смещается в грудную клетку, либо параэзофагеальной грыжи, при которой часть желудка (обычно дно) внедряется в грудную полость рядом с пищеводом, а область гастроэзофагеального перехода остается фиксированной в пищеводном отверстии диафрагмы (рис. 404.1). Скользящая грыжа часто сочетается с гастроэзофагеальным рефлюксом, особенно у детей с задержкой развития. Взаимосвязь грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у взрослых и детей окончательно не установлена. Лечение направлено в первую очередь на устранение гастроэзофагеального рефлюкса, а не грыжи.

Параэзофагеальная грыжа может развиваться после фундопликации по поводу гастроэзофагеального рефлюкса, особенно если края расширенного

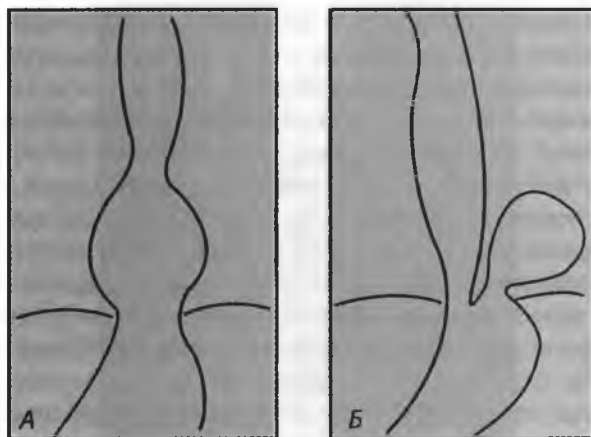


Рис. 404.1. Схематическое изображение вариантов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы:

А — скользящая грыжа диафрагмы, самый распространенный вариант; Б — параэзофагеальная грыжа

пищеводного отверстия диафрагмы не были сведены. К распространенным признакам заболевания относят ощущение переполнения после приема пищи и боль в эпигастриальной области. Ущемление части желудка в отверстии диафрагмы и ее инфаркт бывают нечасто.

Глава 405

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — наиболее распространенное заболевание пищевода у детей всех возрастов. Гастроэзофагеальный рефлюкс подразумевает ретроградный заброс желудочного содержимого через нижний пищеводный сфинктер в пищевод. Несмотря на физиологический характер редких эпизодов рефлюкса (примером может служить срыгивание у здоровых новорожденных), учащение подобных проявлений сопровождается клинической симптоматикой эзофагита либо поражения дыхательных путей.

Патофизиология. Факторы, определяющие клинические проявления рефлюкса со стороны пищевода, включают длительность воздействия желудочного содержимого на пищевод (отражение частоты и длительности эпизодов рефлюкса), кислотность желудочного содержимого и чувстви-

тельность пищевода к подобному воздействию. Нижний пищеводный сфинктер, поддерживаемый ножками диафрагмы в области пищеводно-желудочного перехода, а также сам переход, который имеет функцию клапана, препятствуют забросу желудочного содержимого в пищевод. Даже в условиях физиологического повышения внутрибрюшного давления на протяжении суток частота эпизодов рефлюкса может повыситься у пациентов с недостаточным тонусом нижнего пищеводного сфинктера, изменением частоты его расслабления (см. ниже), а также с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, которая препятствует усилению тонуса сфинктера в ответ на повышение внутрибрюшного давления. Дополнительное повышение давления в брюшной полости наблюдается при напряжении организма либо активном дыхании. Длительность эпизодов рефлюкса увеличивается при отсутствии глотательных движений (например, во сне) или при нарушении перистальтики пищевода. Развивается порочный круг, поскольку хронический эзофагит провоцирует нарушение перистальтики пищевода (низкая амплитуда волн и аномалия их распространения), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, а также воспалительное укорочение пищевода; все это, в свою очередь, влечет к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и усиливает рефлюкс.

Транзиторное расслабление нижнего сфинктера пищевода (ТРНСП) — основной исходный механизм развития рефлюкса, который появляется независимо от акта глотания уже на 26-й неделе внутриутробного развития и сопровождается снижением давления до 0–2 мм рт. ст. (по сравнению с давлением в желудке) длительностью более 10 с. Регуляция ТРНСП осуществляется с помощью вагосагального рефлекса, в который входят механорецепторы проксимального отдела желудка, генератор импульсов в стволе мозга и эфферентные волокна в нижнем пищеводном сфинктере. Таким образом, растяжение желудка (при нарушении его эвакуаторной функции либо после приема пищи или заглатывания воздуха) служит главным стимулом для развития ТРНСП. В настоящее время неясна точная причина рефлюкс-эзофагита, которая может быть связана с повышенной частотой ТРНСП либо увеличением эпизодов рефлюкса при ТРНСП. Вполне вероятно, что оба фактора имеют место у различных пациентов. Натуживание во время ТРНСП увеличивает вероятность рефлюкса,

равно как и особое положение тела, при котором область гастроэзофагеального перехода располагается ниже уровня жидкости в желудке. Другие факторы, которые влияют на динамику давления и объема в желудке (увеличение подвижности ребенка, натуживание, ожирение, прием большого объема пищи, прием гипертонической пищи, а также увеличение усилий при дыхании) также могут вызывать сходный эффект.

Эпидемиология. Симптомы рефлюкса у новорожденного появляются в первые несколько месяцев жизни; максимальная частота этих проявлений приходится на 4-й месяц жизни; большая часть случаев разрешается к 12 мес. В 24 мес. рефлюкс у новорожденных почти полностью отсутствует. В более старшем возрасте отмечается тенденция к хроническому течению заболевания, когда симптомы то нарастают, то исчезают. Полное разрешение симптоматики отмечают не более чем у 50 % больных; аналогичная картина имеет место и у взрослых пациентов. Генетическая склонность к ГЭРБ наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена мутацией в сегменте 13q14 и в хромосоме 9.

Клинические проявления. Большинство распространенных клинических проявлений заболевания пищевода могут быть отражением ГЭРБ. Рефлюкс у новорожденных проявляется наиболее часто в виде срыгивания (особенно после приема пищи) и признаков эзофагита (раздражительность, выгибание тела, удушье, позывы к рвоте, отказ от пищи), которые в итоге приводят к задержке развития. В большинстве случаев симптоматика разрешается самостоятельно в возрасте 12–24 мес. Позже срыгивание возможно в возрасте 5–6 лет; при этом жалобы на боль в животе или груди появляются значительно позже, обычно у подростков. Иногда ГЭРБ проявляется искривлением шеи (синдром Сандифера). Внепищеводные проявления (преимущественно, поражение дыхательных путей) также зависят от возраста: ГЭРБ новорожденных может дебютировать в виде обструктивного апноэ, стридора либо поражения нижних отделов дыхательных путей. Чаще всего у таких больных рефлюкс осложняет первичное заболевание дыхательных путей — ларингомалацию или бронхолегочную дисплазию. В свою очередь, проявления со стороны дыхательной системы у детей старшего возраста включают бронхиальную астму либо заболевание ЛОР-органов (например, ларингит или синусит).

Диагностика. В большинстве типичных случаев ГЭРБ для подстановки диагноза достаточно тщательно собрать анамнез и провести физикальное обследование. Цель первоначального обследования сводится к тому, чтобы подтвердить рефлюкс-эзофагит и его осложнения, а также исключить иные заболевания. Упрощение и стандартизация сбора анамнеза возможны с помощью специального Опросника по рефлюкс-эзофагиту у детей (I-GERQ), который также позволяет дать количественную оценку. В процессе дифференциальной диагностики у ребенка с хронической рвотой необходимо учитывать возможность аллергии к молоку или иным пищевым продуктам, стеноза привратника, обструкции кишки (особенно при незавершенном повороте и рецидивирующем завороте кишечника), воспалительных заболеваний, не связанных с пищеводом, инфекционных заболеваний, наследственных нарушений обмена веществ, гидронефроза, повышенного ВЧД, мерицизма и булимии. В зависимости от клинических проявлений и предполагаемого объема дифференциальной диагностики назначают дополнительные методы обследования.

Большинство диагностических тестов пищевода имеет ограниченное использование у пациентов с подозрением на ГЭРБ. В случае рвоты и дисфагии показано рентгенологическое исследование с контрастированием с целью исключить ахалазию, стриктуру и стеноз, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также обструкцию пилорического отдела желудка или кишки (рис. 405.1). Длительный рН-мониторинг дистального отдела пищевода более не рассматривают в качестве обязательного исследования для постановки диагноза ГЭРБ; вместе с тем этот чувствительный количественный метод позволяет подтвердить эпизоды заброса кислого содержимого в пищевод — важного фактора развития патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Датчик для дистальной рН-метрии пищевода располагают на уровне, соответствующем 87 % расстояния между ноздрями и нижним пищеводным сфинктером (последнее вычисляют по уравнению регрессии на основании роста пациента, с помощью рентгеноскопии грудной клетки либо пищеводной манометрии). Нормальные значения времени контакта пищевода с кислым содержимым ($\text{pH} < 4$) обычно составляют менее 5–8 % общего времени мониторинга. Самое важное показание для пищеводного рН-мониторинга — исследование эффективности угнетения секреции кислоты на



Рис. 405.1. Рентгенограмма пищевода с барием: свободный гастроэзофагеальный рефлюкс, стриктура, вызванная пептическим эзофагитом. Продольные складки желудка над диафрагмой указывают на редкое сочетание с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

фоне лечения, оценка эпизодов апноэ в сочетании с данными пневмограммы, а также атипичных проявлений ГЭРБ (например, хронический кашель, стридор или удушье). Использование дополнительного датчика рН на уровне верхнего пищеводного сфинктера позволяет установить диагноз внепищеводного рефлюкс-эзофагита; патологическим значением считают повышение времени контакта пищевода на этом уровне с кислым содержимым на протяжении более 1 % общего времени мониторинга. В процессе эзофагоскопии удается обнаружить язвы пищевода и осложнения ГЭРБ, например стриктуру пищевода или цилиндроклеточную метаплазию. Данные биопсии позволяют установить точный диагноз даже при отсутствии эрозий, а также исключить инфекционное и аллергическое поражение пищевода. Иногда в ходе эндоскопического исследования производят дилатацию стриктур пищевода, развившихся вследствие рефлюкс-эзофагита. По данным скинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ удается

обнаружить аспирацию и нарушение эвакуаторной функции желудка. Внутрипищеводная импедансометрия технически сложна и редко применяется на практике, однако позволяет выявить некилотный рефлюкс. В процессе ларинготрахеобронхоскопии определяют признаки со стороны дыхательных путей, характерные для внепищеводного рефлюкс-эзофагита, например воспаление задней стенки трахеи и узелки на голосовых связках. Выполнение бронхоальвеолярного лаважа с последующим подсчетом заполненных липидами макрофагов позволяет установить бессимптомную аспирацию, которая развивается в процессе глотания либо рефлюкса. Пищеводную манометрию используют также для выявления нарушения перистальтики пищевода, особенно в процессе подготовки к оперативному вмешательству по поводу ГЭРБ.

В исследованиях на взрослых показано, что пробную высокодозную терапию ингибиторами H^+, K^+ -АТФазы можно с успехом применять для диагностики ГЭРБ; несмотря на отсутствие формального исследования для детей старшего возраста, этот метод получил распространение и в педиатрии. Вместе с тем неэффективность эмпирической терапии или необходимость долгосрочного лечения диктует проведение формальных диагностических исследований.

Лечение. В основе лечения ГЭРБ — консервативная терапия и изменение стиля жизни. В отношении новорожденных рекомендуют использовать *правильную методику кормления*, включая адекватную частоту и объем пищи. Добавление в смесь риса (в количестве 1 столовой ложки на 1 унцию, или 30 мл) сокращает число случаев срыгивания, время крика ребенка и повышает калорийность смеси (на 1 ккал/мл), однако в ряде случаев не влияет на число эпизодов рефлюкса, не связанных со срыгиванием. Перед консервативной терапией целесообразно ввести на короткое время гипоаллергенную диету, чтобы исключить аллергию на белки коровьего молока или сои. Детям старшего возраста рекомендуют избегать употребления в пищу продуктов и напитков, стимулирующих секрецию кислоты в желудке (помидоры, шоколад, мята, соки, газированная или кофеинсодержащая вода, алкоголь). Важное значение для детей любого возраста имеет снижение массы тела при ожирении, а также устранение контакта с табачным дымом.

Мероприятия по *изменению положения тела* особо важны для грудных детей. Положение сидя

усиливает рефлюкс, поэтому у детей с ГЭРБ его следует избегать. Пищеводный рН-мониторинг свидетельствует об учащении рефлюкса в положении ребенка на спине и на боку по сравнению с положением на животе. Вместе с тем данные о снижении риска синдрома внезапной детской смерти во время сна на спине позволили ААП и Североамериканскому обществу педиатров-гастроэнтерологов и диетологов не рекомендовать ребенку спать на животе. Однако для снижения риска рефлюкса во время бодрствования рекомендуют оставлять ребенка на животе либо поддерживать его в вертикальном положении. Значение положения тела для детей старшего возраста не установлено; ряд исследований свидетельствуют о целесообразности спать на левом боку либо с приподнятым головным концом кровати. Важно, что использование высокой подушки может вызвать повышение давления в брюшной полости и усугубить рефлюкс.

Медикаментозная терапия направлена на снижение кислотности желудочного содержимого и стимуляцию моторно-эвакуаторной функции желудка.

Антациды — наиболее распространенный класс фармакологических средств для терапии ГЭРБ; в настоящее время они широко доступны по всему миру. Антациды дают быстрое, но кратковременное облегчение симптоматики в результате нейтрализации кислоты. Длительное регулярное применение антацидов не рекомендуют из-за побочных эффектов в виде диареи (характерно для препаратов магния) и запора (при приеме препаратов алюминия) и др.

Антагонисты гистаминовых рецепторов типа 2 (H_2 -блокаторы) — циметидин, фамотидин, низатидин и ранитидин — широко распространенные антисекреторные препараты, обладающие наиболее выраженным антирефлюксным свойством. Механизм действия этих препаратов связан с селективным ингибированием рецепторов гистамина на обкладочных клетках слизистой оболочки желудка. H_2 -блокаторы имеют преимущество при лечении легкой либо средней тяжести формы ГЭРБ ввиду хорошей общей безопасности.

Ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол — обеспечивают наиболее мощный антирефлюксный эффект; механизм действия связан с блокированием H^+, K^+ -АТФазы на конечном этапе желудочной секреции соляной кислоты. Ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы

имеют преимущество перед H_2 -блокаторами при лечении тяжелой либо эрозивной ГЭРБ. При расчете на массу тела дозы омепразола для детей выше по сравнению с дозами для взрослого человека и составляют 0,7–3,3 мг/кг/сут.

Прокинетики. В США из этой группы препаратов доступен метоклопрамид (антагонист D_2 - и $5HT_3$ -рецепторов), бетанехол (агонист холинорецепторов) и эритромицин (агонист рецепторов мотилина). Большинство из этих препаратов улучшает тонус нижнего пищеводного сфинктера, некоторые улучшают моторно-эвакуаторную функцию желудка и пищевода, а также повышают частоту ТРНСП. Проведенные до настоящего времени контролируемые исследования не показали высокой эффективности прокинетиков при лечении ГЭРБ.

При неэффективности консервативной терапии, развитии стриктур пищевода и хронического поражения легких показано оперативное вмешательство, в большинстве случаев — фундопликация (создание из свода желудка манжетки, окутывающей пищевод). Иногда ее сочетают с гастростомией. Доступность мощных антисекреторных препаратов обязывает провести тщательный анализ соотношения риска и пользы, а также стоимости лечения при выполнении необратимого оперативного вмешательства и при длительной консервативной антисекреторной терапии. Одно из осложнений фундопликации — образование слишком плотной манжетки, что влечет развитие дисфагии и скопление воздуха в желудке. Слишком слабая манжетка обуславливает отсутствие эффекта от операции. Хирурги могут выбрать несколько вариантов фундопликации — плотную (с оборотом в 360° , или операция Ниссена) либо свободную (с оборотом менее 360° , операция Таля). Иногда фундопликацию сочетают с пилоропластикой для улучшения эвакуаторной функции желудка. Выбор того или иного варианта зависит от опыта врача и конкретной ситуации. Важнейшие факторы успешного исхода хирургического лечения — точный диагноз ГЭРБ до операции и опыт хирурга.

405.1. ОСЛОЖНЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Осложнения со стороны пищевода: эзофагит, стриктуры, цилиндрическая метаплазия, аденокарцинома. К клиническим проявлениям

эзофагита у грудного ребенка относят раздражительность, изгибание тела и отказ от еды. В старшем возрасте дети жалуются на боль в груди или эпигастральной области. В редких случаях у детей любого возраста могут быть кровавая рвота, анемия или синдром Сандифера. Длительный тяжелый эзофагит ведет к образованию стриктур, обычно в дистальном отделе пищевода, и дисфагии; в этих случаях выполняют бужирование пищевода или фундопластику. Длительное течение эзофагита предрасполагает к кишечной метаплазии — *синдрому Барретта* (замещение нормального плоскоклеточного эпителия слизистой оболочки пищевода цилиндрическим эпителием кишки). Кишечная метаплазия является предшественником аденокарциномы пищевода. Кишечная метаплазия и аденокарцинома пищевода развиваются чаще у белых мужчин, а также у пациентов с длительными, частыми и тяжелыми клиническими проявлениями рефлюкс-эзофагита. Частота предопухолевых и опухолевых заболеваний пищевода увеличивается с возрастом и достигает максимума у пациентов в возрасте 50 лет и старше. В детском возрасте аденокарцинома встречается редко. Пациенту с синдромом Барретта требуется регулярная биопсия пищевода, активная медикаментозная терапия, а при прогрессировании заболевания — фундопликация.

Питание. Тяжелый эзофагит и срыгивание могут приводить к задержке развития из-за энергетической недостаточности. В особо тяжелых случаях показано энтеральное (назогастральное или назоюнальное) питание либо питание через гастро(еюно)стому.

Внепищеводные осложнения: атипичные проявления со стороны дыхательной системы. В дифференциальную диагностику у ребенка со стойкими жалобами со стороны ЛОР-органов либо органов дыхания, следует включать ГЭРБ. Это заболевание способствует появлению симптомов со стороны дыхательной системы вследствие непосредственного контакта кислого содержимого желудка с трахеобронхиальным деревом (аспирация либо микроаспирация) либо на уровне рефлекторного взаимодействия между пищеводом и дыхательными путями (рефлекторное закрытие входа в гортань и бронхоспазм). Часто происходит взаимодействие между рефлюкс-эзофагитом и изолированным заболеванием дыхательных путей, обуславливающее порочный круг и ухудше-

ние течения обоих заболеваний. У многих детей с атипичными внепищеводными проявлениями рефлюкс-эзофагита классическая клиническая картина вообще отсутствует. В подобных случаях требуется тщательная дифференциальная диагностика с учетом заболеваний ЛОР-органов (инфекционной и аллергической природы, включая постназальный затек и перенапряжение голоса) либо дыхательной системы (бронхиальная астма, муковисцидоз). Больным с атипичными проявлениями ГЭРБ требуется более активная и длительная консервативная терапия (в большинстве случаев она включает ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы и продолжается от 3 до 6 мес.). С целью оптимизации и обследования таких больных часто требуется привлечение дополнительных специалистов — оториноларинголога, пульмонолога и гастроэнтеролога.

Апноэ и стридор. По данным исследований случай-контроль и эпидемиологических исследований, такие симптомы поражения верхних дыхательных путей, как апноэ и стридор, довольно распространены среди детей с ГЭРБ. Временная связь между этими симптомами и эпизодами рефлюкса была доказана в ходе пищевого рН-мониторинга, а консервативная терапия ГЭРБ приводила к уменьшению или разрешению апноэ и стридора. Тщательное обследование 1400 грудных детей с апноэ показало, что у 50 % из них имеется ГЭРБ. Апноэ на фоне гастроэзофагеального рефлюкса носит преимущественно обструктивный характер и объясняется ларингоспазмом — патологически усиленным защитным рефлексом. В большинстве случаев апноэ у этих детей развивается в положении на спине или сидя с откинутой назад спинкой, после кормления и проявляется признаками обструкции в виде нарушения частоты и ритма дыхания. Причиной развития стридора на фоне рефлюкса может быть анатомическая предрасположенность (ларингомалация или микрогнатия). У детей старшего возраста аналогичное состояние может проявляться пугающими эпизодами спазматического стеноза гортани. Если по данным пищевой рН-метрии связь между этими эпизодами и рефлюксом установить не удалось, то это не значит, что такая связь вообще отсутствует; причиной тому могут быть буферные свойства питательной смеси и эпизодичность рефлюкса.

Рефлюкс-ларингит и другие заболевания ЛОР-органов у ребенка с ГЭРБ развиваются очень часто. Охриплость, перенапряжение голоса, частое

покашливание, хронический кашель, фарингит, синусит, средний отит и ощущение комка в горле — вот все те проявления, которые могут быть связаны с ГЭРБ. Причиной скепсиса в отношении этого вопроса может быть лишь недостаточное количество соответствующих контролируемых исследований. Иные факторы риска поражения верхних дыхательных путей способствуют выходу внепищеводных проявлений ГЭРБ на передний план.

ГЭРБ обнаруживают у 50 % больных с бронхиальной астмой, тогда как распространенность каждого заболевания по отдельности не превышает 10 % у детей. Особенно вероятно наличие ГЭРБ у тех больных астмой, которые имеют характерные клинические симптомы эзофагита, страдают устойчивой к лечению и гормонзависимой бронхиальной астмой либо отмечают ухудшение состояния по ночам. Если в ходе фиброэзофагоскопии обнаруживаются выраженные морфологические изменения пищевода, это свидетельствует о необходимости активной длительной (несколько месяцев) консервативной терапии.

Наиболее распространенное проявление ГЭРБ в полости рта — эрозия зубов, преимущественно на их язычной поверхности.

Глава 406

Другие виды эзофагита

Эозинофильный эзофагит. Патоморфологическим проявлением эозинофильного эзофагита выступает инфильтрация эпителия эозинофилами в количестве более 15 в поле зрения. К характерным симптомам относят рвоту, боль в груди или животе и дисфагию, которая может сопровождаться застреванием пищевого комка или развитием стриктур. Чаще болеют мальчики. Средний возраст ребенка при постановке диагноза составляет 7 лет, длительность симптоматики — около 3 лет. Часто у пациентов отмечают аллергические заболевания (например, аллергию на пищу), эозинофилию в крови (примерно у 50 % пациентов) и повышение уровня IgE. В процессе фиброэзофагоскопии отмечают зернистый, морщинистый или кольцевидный характер слизистой оболочки пищевода; в биоптате большое количество эозинофилов. Дифференциальная диагностика с ГЭРБ основана на отсутствии эрозий по

данным фиброэзофагоскопии, большом количестве нейтрофилов в биоптате и неэффективности консервативной терапии, направленной на снижение секреции соляной кислоты желудком. Лечение эозинофильного эзофагита включает соблюдение диеты при наличии доказанных пищевых аллергенов; при неэффективности назначают кортикостероиды для ингаляционного и системного применения, которые также эффективны при неаллергическом (первичном) эозинофильном эзофагите.

Инфекционный эзофагит. Инфекционный эзофагит — редкое заболевание пищевода, преимущественно у детей с иммунодефицитом. Возбудителями его выступают грибы (*Candida spp.* и *Torulopsis glabrata*), вирусы (ВПГ, цитомегаловирус (ЦМВ) и *varicella zoster*) и бактерии (возбудители дифтерии и туберкулеза). К характерным клиническим признакам и симптомам относят боль при глотании, дисфагию и загрудинную боль; иногда бывает лихорадка, тошнота и рвота. Кандидозный эзофагит часто, но не всегда сопровождается кандидозным стоматитом и может развиваться у детей как с нормальным иммунитетом, так и иммунодефицитом. Вирусный эзофагит на фоне иммунодефицита может быть острым с лихорадкой. Инфекционный эзофагит по аналогии с другими вариантами воспаления пищевода может сопровождаться стриктурой пищевода. Диагноз инфекционного эзофагита устанавливают на основании эндоскопического и гистологического исследований; для подтверждения диагноза используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), метод выделения вируса в культуре клеток и иммуноцитохимическое исследование. Лечение включает этиотропную терапию, анальгетики и антациды.

Лекарственный эзофагит. Этот острый вариант эзофагита развивается вследствие местного повреждающего действия таблеток. Лекарственный эзофагит могут вызывать тетрациклин, калия хлорид, сульфат железа и НПВС при их приеме на ночь, не запивая водой либо запивая недостаточным ее количеством. Сначала у пациента развиваются неприятные ощущения, которые перерастают в острую боль за грудиной, боль при глотании и дисфагию. В ходе фиброэзофагоскопии отмечают очаги повреждения слизистой оболочки в месте анатомического либо неизвестного ранее патологического сужения. Лечение симптоматическое: антациды, местные анестетики, щадящая или жидкая диета; однако его эффективность не доказана.

Глава 407

Перфорация пищевода

Причиной перфорации пищевода в большинстве случаев выступает тупая травма (автомобильная авария, огнестрельное ранение, насильственные действия) либо ятрогенная. Непрямой массаж сердца, прием Геймлиха, постановка назогастрального зонда, ларингоскопия, интубация трахеи, эндоскопическое исследование верхнего отдела дыхательных путей и ЖКТ, склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода, сдавление пищевода манжетой эндотрахеальной трубки, пневматическая дилатация ахалазии кардии либо чрезмерно интенсивная аспирация содержимого носо- и ротоглотки в процессе реанимационных мероприятий новорожденного могут привести к перфорации пищевода. Разрыв пищевода возможен при неукротимой рвоте при потере аппетита либо отравлении щелочами.

Спонтанный разрыв пищевода (*синдром Бурхаве*) встречается менее часто; его причиной служит редкое повышение давления в пищеводе при рвоте, кашле или натуживании во время акта дефекации. У детей и взрослых разрыв происходит в левой стенке дистального отдела пищевода, поскольку ее толщина в этом отделе минимальна. У новорожденных (*синдром Бурхаве новорожденных*) разрыв возникает справа.

Симптомы разрыва пищевода включают боль, болезненность при пальпации шеи, дисфагию, крепитацию, лихорадку и тахикардию. Некоторые пациенты с перфорацией шейного отдела пищевода пьют много холодной воды, пытаясь облегчить боль в горле. Перфорация проксимальной части грудного отдела пищевода сопровождается клиническими признаками в левой половине грудной клетки (пневмоторакс, выпот в плевральную полость), тогда как повреждение дистальной части обычно проявляется в правой половине. Рентгенография шейного отдела позвоночника и грудной клетки часто позволяет установить диагноз: отмечается расширение средостения либо свободный воздух в подкожной клетчатке шеи. При нормальных данных этих исследований проводят рентгенографию с водорастворимыми контрастными средствами, хотя чувствительность метода составляет менее 66 %. При отрицательных данных исследования

с водорастворимыми контрастными средствами проводят рентгенографию с барием, высокая плотность которого позволяет обнаружить более мелкие дефекты пищевода. Вместе с тем повышается риск медиастинита. Иногда применяют фиброэзофагоскопию, хотя частота ложноотрицательных результатов может достигать 30 %. В сложных случаях проводят КТ грудной клетки.

Лечение перфорации пищевода в каждом случае индивидуально. Хотя мелкие разрывы пищевода с минимальным обсеменением средостения можно лечить консервативно антибиотиками широкого спектра действия, голодной диетой, дренированием содержимого желудка и парентеральным питанием, большинство случаев перфорации пищевода требует хирургического лечения.

Глава 408

Варикозное расширение вен пищевода

Портальной гипертензией называют состояние, при котором давление в системе воротной вены повышается на 10–12 мм рт. ст. по сравнению с давлением в нижней полой вене (см. гл. 449). Сброс крови через портокавальные анастомозы осуществляется через коронарные вены, а также через левую желудочную вену, что приводит к варикозному расширению вен пищевода. Большинство таких вен имеют направление снизу вверх; при отсутствии портальной гипертензии или обструкции верхней полой вены возможно варикозное расширение вен, имеющих направление сверху вниз. Лечение в таких случаях сводится к устранению причины поражения верхней полой вены. Основной причиной осложнений и смертельного исхода у пациентов с варикозным расширением вен пищевода бывает кровотечение из этих вен. У больных возникает кровавая рвота и мелена. Большинство взрослых с варикозным расширением вен пищевода имеют признаки поражения печени, тогда как у детей с внепеченочным тромбозом воротной вены они могут отсутствовать. У любого ребенка с кровавой рвотой и спленомегалией следует предполагать варикозное расширение вен пищевода до тех пор, пока не доказано обратное.

Варикозно расширенные вены пищевода могут быть обнаружены в ходе рентгеноскопического исследования с барием, однако у таких больных предпочтительно использовать фиброэзофагоскопию, позволяющую установить окончательный диагноз и назначить адекватное лечение в виде склеротерапии или лигирования варикозно расширенных вен.

Профилактическая склеротерапия у детей с варикозно расширенными венами пищевода позволяет снизить число случаев кровотечения из вен пищевода. Вместе с тем кровотечение из вен желудка в таких случаях нивелирует эффект операции, поэтому увеличить выживаемость не удастся. Для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен у детей применяли неселективные β -блокаторы, например пропранолол. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен у взрослых снижает риск первичных кровотечений по сравнению с пациентами без лечения или получавшими β -блокаторы. Снижение же числа смертельных исходов отмечено только по сравнению с группой без лечения (см. гл. 449).

Глава 409

Инородные тела и отравления

409.1. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА В ПИЩЕВОДЕ

Большинство случаев (80 %) инородных тел в пищеводе обнаруживают у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Среди детей с задержкой развития и психическими заболеваниями повышения частоты инородных тел в пищеводе не отмечено. Наиболее часто в качестве инородных тел выступают монеты. Застрявший пищевой комок встречается у детей реже; большинство таких случаев объясняется структурной аномалией либо нарушением моторики пищевода, например, после хирургической коррекции атрезии пищевода или при эозинофильном эзофагите. Чаще всего инородные тела застревают в пищеводе на уровне верхнего пищеводного сфинктера, дуги аорты либо нижнего пищеводного сфинктера.

По меньшей мере у 30 % детей с инородным телом в пищеводе симптомы могут отсутствовать, поэтому любые сведения о глотании инородных тел следует воспринимать серьезно и проводить соответствующие исследования. У некоторых детей сначала может быть приступ асфиксии, позывы рвоты или кашель, которые впоследствии сопровождаются избыточным слюноотделением, дисфагией, отказом от еды, кровавой рвотой либо болью в горле, в области шеи, яремной ямки. При контакте инородного тела с гортанью или задней стенкой трахеи возможна симптоматика со стороны дыхательной системы: стридор, свистящее дыхание, цианоз или одышка. Отек, покраснение шеи или крепитация свидетельствуют о перфорации ротоглотки или проксимальной части пищевода.

Обследование детей с соответствующими сведениями из анамнеза начинают с рентгенографии шеи, грудной клетки и живота в прямой проекции, а также шеи и грудной клетки в боковой проекции. Плоская поверхность монеты в пищеводе видна на рентгенограмме в прямой проекции, а край монеты — на рентгенограмме в поперечной проекции. Обратная ситуация при наличии монеты в трахее (рис. 409.1). Такие материалы, как пластик, дерево,

стекло, алюминий и кости могут оказаться рентгенонегативными; по этой причине при отрицательных данных рентгенографии у пациентов с характерной клинической симптоматикой выполняют эндоскопию. Рентгенография с барием не показана: контрастный материал может аспирироваться, а последующая визуализация и удаление инородного тела затрудняются.

Инородное тело пищевода удаляют обычно в ходе фиброзофагоскопии; эту процедуру выполняют с помощью эндотрахеальной трубки, защищающей трахею. Острые предметы, галетные батарейки или инородные тела у больных с симптомами поражения дыхательных путей следует немедленно удалять. Особую опасность представляют батарейки: 1 ч контакта со стенкой пищевода приводит к повреждению слизистой оболочки, а 4 ч — всех слоев. Тупые предметы или монеты в пищеводе при отсутствии клинической симптоматики не следует извлекать в течение суток — существует вероятность, что они попадут в желудок. Без скопления секрета в глотке застрявший кусок мяса начинают извлекать по прошествии 12 ч. Если операции на пищеводе в прошлом не было, можно назначить глюкагон (внутривенно в дозе 0,05 мг/кг), что при-

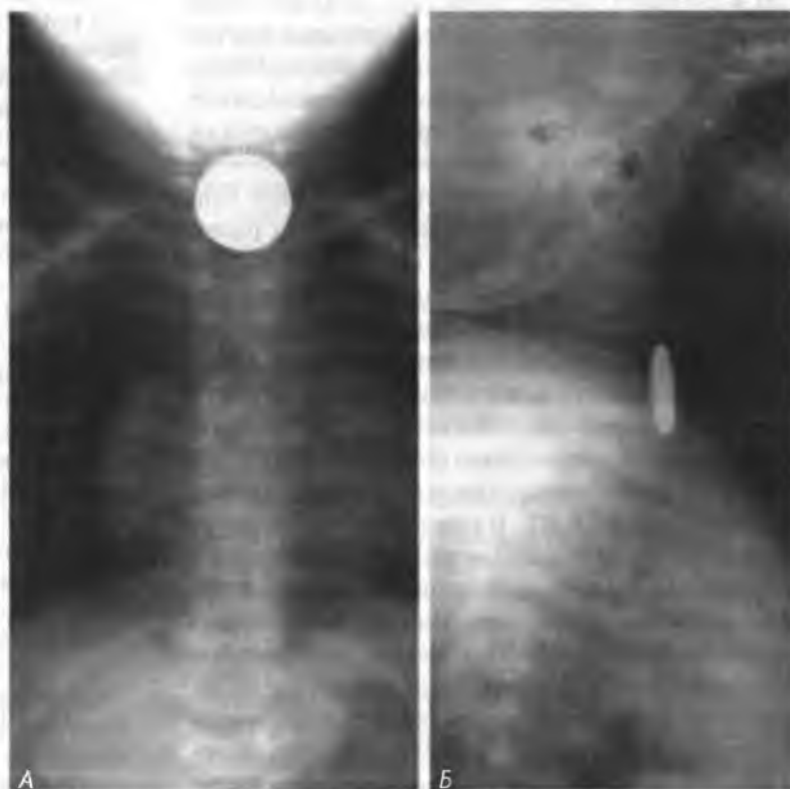


Рис. 409.1. На рентгенограмме монета в пищеводе. Плоская поверхность видна в прямой проекции (А), а грань — в боковой (Б). При инородном теле в трахее справедливо обратное утверждение (Фото любезно предоставлены Beverley Newman, MD.)

водит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и может облегчить продвижение пищевого комка через дистальную часть пищевода. Ферментные препараты для размягчения застрявшего куска мяса либо препараты, усиливающие образование газа, нежелательны из-за риска перфорации пищевода. Другой метод удаления монеты из пищевода заключается в следующем. Пациенту проводят катетер-баллон Фолея через пищевод ниже уровня монеты. Под контролем рентгеноскопии в косом положении ребенка на животе баллон раздувают, а затем аккуратно извлекают вместе с монетой.

409.2. ОТРАВЛЕНИЕ ЕДКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Отравление щелочами приводит к эзофагиту, некрозу, перфорации или стриктуре пищевода (см. т. 1, п. 67.7). Чаще всего (70 % случаев) встречается случайный прием внутрь раствора щелочей, сопровождающийся глубоким колликвационным некрозом. Наиболее распространены отравления средствами для устранения засора; они не имеют вкуса, поэтому отравления ими очень часты. Кислоты (20 % случаев) имеют едкий вкус, поэтому такие отравления встречаются реже. Принятая внутрь кислота вызывает коагуляционный некроз с формированием толстого струпа, который защищает от поражения глубокие ткани. Отравление кислотами приводит к гастриту, а летучие кислоты способствуют также поражению дыхательных путей. При отравлении едкими веществами возможны рвота, слюнотечение, отказ от пищи, ожоги полости рта, дисфагия, боль в животе и стридор. У 20 % пациентов развивается стриктура пищевода. Отсутствие поражения ротоглотки вовсе не исключает выраженного эзофагита или гастрита, которые могут осложняться перфорацией или стриктурой. Отсутствие симптомов отравления обычно отмечают при отсутствии либо минимальном поражении органов верхнего отдела ЖКТ. В свою очередь, кровавая рвота, угнетение дыхания или наличие по крайней мере трех более легких симптомов свидетельствуют о тяжелом поражении. В качестве наиболее эффективного способа диагностики рекомендуют фиброэзофагогастродуоденоскопию, которую следует выполнять всем детям с клиническими проявлениями отравления. В качестве неотложной помощи рекомендуют пить достаточное количество

воды или молока, однако нейтрализация кислого или щелочного содержимого желудка, стимуляция рвоты или промывание желудка противопоказаны. Лечение зависит от тяжести и размера поражения. Риск стриктуры повышается при кольцевидном язвенном поражении, образовании белых бляшек или отслоении участков слизистой оболочки. Иногда таким пациентам проводят бужирование, а в тяжелых случаях — резекцию пищевода с последующей пластикой фрагментом тонкой или толстой кишки. Иногда у пациентов, перенесших такую операцию, по прошествии значительного времени развивается рак пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

Врожденные аномалии: атрезия пищевода и трахеоэзофагеальный свищ

- Adzick N. S., Nance M. L.* Pediatric surgery: I. N Engl J Med 2000; 142: 1651–7.
- Carr M. M., Clark K. D., Webber E.* et al. Congenital laryngo-tracheoesophageal cleft. J Otolaryngol 1999; 28: 112–7.
- Romeo C., Bonanno N., Baldari S.* et al. Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Long-term evaluation. J Pediatr Surg 2000; 35: 740–4.
- Sharma A. K., Shekhawat N. S., Agrawal L. D.* et al. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: A review of 25 years' experience. Pediatr Surg Int 2000; 16: 478–82.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- Benhamou P. H., Francoual C., Glangeatid M. C.* et al. Risk factors for severe esophageal and gastric lesions in term neonates: A case-control study. Groupe Francophone d'Hepato-Gastroenterologie et Nutrition Pediatrique. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 377–80.
- Davidson G., Omari T. I.* Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease in children. Curr Gastroenterol Rep 2001; 3: 257–62.
- Fonkalsrud E., Ashcraft K., Coran A.* et al. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: A combined hospital study of 7467 patients. Pediatrics 1998; 101: 419.
- Lehman G. A.* Endoscopic and endoluminal techniques for the control of gastroesophageal reflux: Are they ready for widespread clinical application? Gastrointest Endosc 2000; 52: 808–11.
- Lidums I., Lehmann A., Checklin H.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABAB agonist baclofen in normal subjects. Gastroenterology 2000; 118: 7–13.
- Nelson S. P., Chen E. H., Symiar G. M.* et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood:

- A pediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 150–4.
- Orenstein S. R., Di Lorenzo C.* Postfundoplication complications in children. Curr Treat Options Gastroenterol 2001; 4: 441–9.
- Orenstein S. R., Peters J. M.* Vomiting and regurgitation. In: Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy, 2nd ed. / R. M. Kleigman (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, in press.
- Orenstein S. R., Shalaby T. M., Barmada M. M.* et al. Genetics of gastroesophageal reflux disease: A review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 506–10.
- Orenstein S. R.* Pediatric gastroesophageal reflux disease. In: Gastroesophageal Reflux Disease / R. C. Orland (ed.). — New York: Marcel Dekker, 2000.
- Rudolph C. D., Mazur L. J., Liptak G. S.* et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2001; 32: S1–S31.
- Salvia G., De Vizia B., Manguso F.* et al. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1725–32.
- Осложнения ГЭРБ**
- Bagucka B., Badriul H., Vandemaele K.* et al. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 244–7.
- Bauman N. M., Bishop W. P., Sandier A. D.* et al. Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: A retrospective review. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 18–24.
- Black D. D., Haggitt R. C., Orenstein S. R.* et al. Esophagitis in infants: Morphometric histologic diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1990; 98: 1408–14.
- El-Serag H. B., Gilger M. A., Kuebel M.* et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. Gastroenterology 2001; 121: 1294–9.
- Fuloria M., Hiatt D., Dillard R. G.* et al. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: Association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. J Perinatal 2000; 4: 235–9.
- Goldenhersh M. J., Ament M.* Asthma and gastroesophageal reflux in infants and children. Immunol Allergy Clin North Am 2001; 21: 439–48.
- Harding S. M., Sontag S. J.* Asthma and gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95: 523–32.
- Irwin R. S., Madison J. M.* Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2000; 108: 126S–30S.
- Kimball A. L., Carlton D. P.* Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. J Pediatr 2001; 138: 355–60.
- Linnett V., Seow W. K.* Dental erosion in children: A literature review. Pediatr Dent 2001; 23: 37–43.
- Menges M., Muller M., Zietz M.* Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy. Am J Gastroenterol 2000; 96: 331–7.
- Nostrant T. T.* Gastroesophageal reflux and laryngitis: A skeptic's view. Am J Med 2000; 108: 1495–525.
- Orenstein S. R.* Update on gastroesophageal reflux and respiratory disease in children: A review. Can J Gastroenterol 2000; 14: 131–5.
- Orlando R. C.* Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus. Am J Med 2000; 108: 104S–8S.
- Sacco O., Fregonese B., Silvestri M.* et al. Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with «difficult to treat» respiratory symptoms. Pediatr Pulmonol 2000; 30: 313–9.
- Suskind D. L., Zeringue G. P. III, Kluka E. A.* et al. Gastroesophageal reflux and pediatric otolaryngologic disease: The role of anti-reflux surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 511–4.
- Другие виды эзофагита**
- Arora A. S., Murray J. A.* Iatrogenic esophagitis. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2: 224–9.
- Diaz M.* et al. Infectious strictures requiring esophageal replacement in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 611–3.
- Hill D. J., Heine R. G., Cameron D. J.* et al. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. J Pediatr 2000; 136: 641–7.
- Orenstein S. R., Shalaby T. M., Di Lorenzo C.* et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: A clinical series of 30 children. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1422–30.
- Ramanathan J., Rammouni M., Baran J. Jr.* et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: An overview. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2171–6.
- Vodnik A., Cerar A.* Synchronous herpes simplex virus and cytomegalovirus esophagitis. Z Gastroenterol 2000; 38: 491–4.
- Дисфагия, обструкция пищевода**
- Enterline H., Thompson J.* Pathology of the Esophagus. — New York: Springer-Verlag, 1984.
- Janssen M.* et al. Dysphagia lusoria: Clinical aspects, manometric findings, diagnosis, and therapy. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1411–6.
- Нарушения моторики пищевода**
- Cook I. J.* Diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia and other upper esophageal sphincter opening disorders. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2: 191–5.

- Hurwitz M., Bahar R. J., Ament M. E. et al.* Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 509–14.
- Imperiale T. F., O'Connor J. B., Vaezi M. F. et al.* A cost-minimization analysis of alternative treatment strategies for achalasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2737–45.
- Massey B. T.* Management of idiopathic achalasia: Short-term and long-term outcomes. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 196–200.
- Pineiro-Carrero V. M., Sullivan C. A., Rogers P. L.* Etiology and treatment of achalasia in the pediatric age group. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2001; 2: 387–408.
- Putnam P. E., Orenstein S. R., Pang D. et al.* Cricopharyngeal dysfunction associated with Chiari malformations. *Pediatrics* 1992; 89: 871–6.
- Scolapio J. S. et al.* Dysphagia without endoscopically evident disease: To dilate or not? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 327–30.
- Прочие заболевания пищевода**
- Arana A., Hauser B., Hachimi-Idrissi S. et al.* Management of ingested foreign bodies in childhood review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 468–72.
- Byrne W. J.* Caustic ingestion and foreign bodies. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 2nd ed. / R. Wyllie, J. S. Hyams (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1999.
- de Jong A. L., Macdonald R., Ein S. et al.* Corrosive esophagitis in children: A 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57: 203–11.
- Goncalves M. E. P., Cardoso S. R., Maksoud J. G.* Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: Long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 401–5.
- Gupta S. K., Croffie J. M., Fitzgerald J. F.* Is esophagogastroduodenoscopy necessary in all caustic ingestions? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 50–3.
- Imperiale T. F., Chalasani N.* A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–7.
- Karjoo M.* Caustic ingestion and foreign bodies in the gastrointestinal system. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 516–22.
- Lamireau T., Rebouissoux L., Denis D. et al.* Accidental caustic ingestion in children: Is endoscopy always mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 81–4.
- Soprano J. V., Fleisher G. R., Mandl K. D.* The spontaneous passage of esophageal coins in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1073–6.

Раздел 4 Желудок и кишечник

Глава 410

Развитие, структура и функция желудка и кишечника в норме

Роберт Уилли (*Robert Wyllie*)

Развитие. Первичную кишку удается различить уже на 4-й неделе внутриутробного развития; она состоит из передней, средней и задней кишки. Передняя кишка дает начало верхнему отделу ЖКТ — пищеводу, желудку и двенадцатиперстной кишке до места впадения общего желчного прото-

ка. Из средней кишки образуется оставшаяся часть тонкой кишки, а также толстая кишка до середины поперечной ободочной кишки. Задняя кишка дает начало остальной части толстой кишки и верхнему отделу заднепроходного канала. Быстрое развитие средней кишки обуславливает ее выпячивание из брюшной полости через пупочное кольцо. На следующем этапе развития средняя кишка возвращается в брюшную полость и начинает поворот против часовой стрелки до тех пор, пока слепая кишка не окажется в правом нижнем квадранте живота (правая подвздошная область). Этот процесс в норме завершается к 8-й неделе внутриутробного развития. Печень берет начало из печеночного дивертикула, формирующего печеночные клетки, желчные протоки, сосудистые структуры, кровет-

ворные клетки и клетки Купфера. Внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь сначала имеют вид сплошного шнура, а просвет образуется лишь на 3-м месяце развития плода. Дорсальная и вентральная панкреатические почки образуются из передней кишки к 4-й неделе внутриутробного развития. Слияние этих почек происходит к 6-й неделе. Экзокринная функция поджелудочной железы возникает на 5-м месяце развития. В процессе развития плода экспрессией генов управляет цис-регуляторная последовательность генома. Модули этих цис-последовательностей связаны друг с другом и обеспечивают регуляцию генов, которые, в свою очередь, контролируют функциональное развитие плода. Вместе с тем на экспрессию генов могут оказывать влияние и внешние факторы. В кишке на экспрессию генов влияет несколько факторов роста: фактор роста β , ИФР, а также факторы роста, обнаруженные в молозиве человека (фактор роста человека и эпидермальный фактор роста).

Продвижение пищи по ЖКТ обусловлено координированным действием мышц стенки кишки. Эти сокращения регулирует энтеральная нервная система под влиянием разнообразных пептидов и гормонов. Энтеральная нервная система берет начало из клеток нервного гребня, которые мигрируют в каудальном направлении. Этот процесс завершается к 24-й неделе внутриутробного развития, а прекращение миграции влечет развитие болезни Гиршпрунга. Моторика кишечника у новорожденного имеет существенные отличия от таковой у взрослого человека. В норме моторика верхнего отдела ЖКТ характеризуется тремя фазами, такая последовательность носит название мигрирующего моторного комплекса. Подобные комплексы встречаются у новорожденных гораздо реже — моторика детей имеет немигрирующий фазный характер. Это обстоятельство объясняет неэффективную пропульсивную перистальтику, особенно выраженную у недоношенных новорожденных. Моторика кишечника после приема пищи состоит из серии кольцевидных сокращений, которые распространяются в каудальном направлении на различные расстояния.

Переваривание и всасывание. Стенка желудка, тонкой и толстой кишки состоит из четырех слоев: слизистая оболочка, подслизистый слой, мышечная и серозная оболочки. В 95 % площади слизистой оболочки желудка имеются кислотопродуцирующие железы; они выстланы клетками,

секретирующими хлористоводородную кислоту, пепсиноген и внутренний фактор Касла, а также слизистыми и эндокринными клетками. Последние секретируют пептиды, оказывающие паракринное и эндокринное действия. Пепсиноген представляет собой предшественника протеолитического фермента пепсина и внутреннего фактора Касла, необходимого для всасывания витамина B_{12} . Пилорические железы расположены в антральном отделе и содержат гастринсекретирующие клетки. Секреция хлористоводородной кислоты обратно пропорциональна уровню гастрина в крови, за исключением некоторых патологических состояний. Секреция кислоты при рождении ребенка очень низкая, по прошествии 24 ч этот показатель существенно увеличивается. Пик секреции кислоты и гастрина приходится на первые 10 дней после рождения; через 10–30 дней эти показатели снижаются. Секреция внутреннего фактора Касла медленно растет в течение первых 2 нед.

У доношенного новорожденного длина тонкой кишки составляет около 270 см; у ребенка 4 лет этот показатель достигает значения взрослого человека — 450–550 см. Слизистая оболочка тонкой кишки покрыта ворсинками — пальцеобразными выростами, которые направлены в просвет кишки и существенно увеличивают всасывающую поверхность слизистой оболочки. Дополнительно увеличивает площадь слизистой оболочки щеточная каемка, которая содержит пищеварительные ферменты и транспортные механизмы для моносахаридов, аминокислот, ди- и трипептидов, а также жиров. Клетки ворсинок берут начало в прилегающих криптах, а их функционирование возможно только по мере смещения из крипты на поверхность ворсинки. Известно, что полное обновление слизистой оболочки тонкой кишки происходит за 4–5 дней: этот механизм обеспечивает быстрое восстановление слизистой оболочки после ее повреждения. Вместе с тем у маленьких и истощенных детей этот процесс может быть более продолжительным. Клетки крипт также секретируют жидкость и электролиты. Уже на 8-й неделе внутриутробного развития ворсинки появляются в двенадцатиперстной кишке, а к 11-й неделе — в подвздошной кишке. Активность дисахаридазы удастся определить уже на 12-й неделе внутриутробного развития, активность лактазы не достигает максимума и к 36-й неделе беременности. Даже недоношенные новорожденные обычно хорошо переносят смеси с лактозой, что

объясняется расщеплением углеводов бактериями толстой кишки. У негров и народов Азии активность лактазы может начать снижаться с 4-летнего возраста, приводя к непереносимости молока. Механизмы переваривания и всасывания белков начинают нормально функционировать уже с 20-й недели беременности; к ним относят ферменты поджелудочной железы, механизмы транспорта аминокислот, ди- и трипептидов через слизистую оболочку. Белки, жиры и углеводы в норме всасываются в верхнем отделе тонкой кишки; дистальный отдел обеспечивает всасывание оставшихся веществ. Большая часть натрия, калия, хлоридов и воды всасывается в тонкой кишке. Желчные кислоты и витамин B_{12} имеют конкретное место всасывания — дистальный отдел подвздошной кишки; железо всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей. Переваривание зависит от экзокринной функции поджелудочной железы. Секретин и холецистокинин стимулируют синтез и секрецию бикарбоната и пищеварительных ферментов, которые выделяются слизистой оболочкой верхнего отдела ЖКТ в ответ на разнообразные стимулы, включая состав пищи.

Переваривание углеводов в норме представляет собой эффективный процесс, который завершается в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки. Под действием амилазы панкреатического сока крахмал расщепляется на глюкозу, олиго- и дисахариды. Остаточные цепи расщепляются на уровне слизистой оболочки под действием глюкоамилазы. Лактоза расщепляется на уровне щеточной каемки под действием лактазы с образованием глюкозы и галактозы, сахароза под действием сахаразы-изомальтазы — на фруктозу и глюкозу. Галактоза и глюкоза транспортируются в клетку преимущественно в ходе активного энерго- и натрийзависимого процесса, фруктоза — облегченной диффузией.

Белки гидролизуются под действием ферментов поджелудочной железы — трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы — в отдельные аминокислоты и олигопептиды. Ферменты поджелудочной железы секреторируются в виде проферментов и активируются под действием энтерокиназы, секреторируемой клетками слизистой оболочки. Олигопептиды впоследствии расщепляются под действием пептидазы на уровне щеточной каемки на ди-, трипептиды и аминокислоты. Белки проникают в клетку с помощью неконкурентных пере-

носчиков, способных транспортировать отдельные аминокислоты или ди- и трипептиды по аналогии с механизмом почечных канальцев. На протяжении первых нескольких недель жизни кишка новорожденного способна всасывать неизмененные белки, что объясняется расширенным контактом между энтероцитами. Проникновение белковых антигенов через барьер слизистой оболочки может играть роль в последующем развитии соответствующих клинических симптомов.

Всасывание жиров проходит в два этапа. Триглицериды пищи расщепляются на моноглицериды и свободные жирные кислоты под действием липазы и колипазы панкреатического сока. Затем под действием желчных кислот свободные жирные кислоты с фосфолипидами и другими жирорастворимыми веществами образуют мицеллы, которые транспортируются к клеточной мембране, а затем всасываются. В энтероците происходит повторная этерификация жиров с образованием хиломикрон, которые проходят через лимфатические сосуды кишечника к грудному лимфатическому протоку. Среднецепочечные жирные кислоты всасываются более эффективно и могут проникать непосредственно в клетку. Впоследствии они транспортируются через систему воротной вены в печень. Всасывание жиров может нарушаться на любом этапе этого сложного процесса. Выработка ферментов поджелудочной железы уменьшается при муковисцидозе, холестатическое поражение печени ведет к недостаточной продукции желчных кислот и нарушению формирования мицелл; при целиакии снижается площадь поверхности слизистой оболочки, абеталипопротеидемия ведет к нарушению образования хиломикрон, а идиопатическая кишечная лимфангиэктазия сопровождается угнетением транспорта хиломикрон.

Эффективность всасывания жиров у новорожденных существенно ниже по сравнению со взрослыми людьми. У недоношенных новорожденных потеря жира с калом может достигать 20 %, тогда как у взрослого человека этот показатель составляет 6 % и менее. Угнетение синтеза желчных кислот и липазы поджелудочной железы способствует снижению эффективности всасывания жиров в подвздошной кишке. Переваривание жиров у новорожденных происходит также под действием липаз полости рта и желудка. Липаза грудного молока, которая активируется желчными кислотами, усиливает активность липазы поджелудочной железы.

Новорожденным с нарушением всасывания жира назначают смеси, обогащенные триглицеридами со среднецепочечными жирными кислотами; последние всасываются независимо от жирных кислот.

Толстая кишка представляет собой полый трубчатый орган мешотчатой формы длиной 75–100 см; она имеет три ленты продольных мышц, формирующие складки слизистой оболочки — гаустры. Гаустры и ленты появляются к 12-й неделе внутриутробного развития плода. Наиболее распространенным вариантом моторики толстой кишки является непропульсивное ритмическое сокращение, обеспечивающее перемешивание химуса и его контакт со слизистой оболочкой. После приема пищи в толстой кишке начинается активная перистальтика. В толстой кишке происходит всасывание дополнительного количества воды и электролитов, что приводит к уплотнению кала. Кроме того, в толстой кишке содержатся продукты метаболизма углеводов кишечной флорой. Кал хранится в прямой кишке до тех пор, пока ее растяжение не спровоцирует рефлекс дефекации, который в сочетании с произвольным расслаблением наружного сфинктера приводит к ее опорожнению.

Глава 411

Стеноз привратника и врожденные аномалии желудка

Роберт Уилли (*Robert Wyllie*)

Типичным клиническим проявлением обструкции желудка является рвота без примеси желчи, а также боль в животе и тошнота. К признакам обструкции выходного отдела желудка относят вздутие живота и кровотечение в результате вторичного воспаления слизистой оболочки желудка и пищевода.

Наиболее распространенной причиной рвоты без примеси желчи у новорожденных является гипертрофический стеноз привратника. Вместе с тем сходные проявления могут наблюдаться при иных пороках развития желудка — атрезии привратника, перепончатом стенозе антрального отдела, удвоении и завороте желудка. Дифференциальную диагностику проводят с ГЭРБ, язвенной болезнью,

адреногенитальным синдромом с потерей солей, эозинофильным гастроэнтеритом, безоарами и другими метаболическими заболеваниями и нарушениями моторики.

411.1. СТЕНОЗ ПРИВРАТНИКА

Стеноз привратника встречается с частотой 3:1000 новорожденных в США; распространенность его может повышаться. Стеноз привратника чаще встречается у белых выходцев из Северной Европы, реже — у негров и очень редко у жителей Азии. Мальчики (особенно первые дети в семье) страдают примерно в 4 раза чаще, чем девочки. Дети матери, а в меньшей степени и отца с этим заболеванием имеют повышенный риск стеноза привратника. Так, примерно у 20 % сыновей и 10 % дочерей от матери, страдающей этой патологией, развивается стеноз привратника. Распространенность стеноза выше среди новорожденных с группами крови В и 0. Он может сочетаться с иными врожденными пороками, включая трахеопищеводный свищ.

Этиология. Причина стеноза привратника неизвестна, однако исследователи рассматривают влияние разнообразных факторов. Стеноз привратника обычно отсутствует при рождении; конкордантность выше у монозиготных, а не дизиготных близнецов. Некоторые авторы в качестве причины рассматривают патологическую иннервацию мускулатуры. Кроме того, у больных детей отмечены повышение уровня простагландинов в крови, снижение NO-синтазы в пилорическом отделе желудка и гипергастринемия. Стеноз привратника практически не встречается при гибели плода; полагают, что его развитие происходит после рождения. Стеноз привратника может сочетаться с эозинофильным гастроэнтеритом, синдромами Апера, Цельвегера, Смита–Лемли–Опица, Корнелии де Ланге, трисомией 18. Установлена связь между развитием стеноза и приемом новорожденным эритромицина с целью профилактики коклюша после контакта с больным ребенком. Эритромицин представляет собой агонист мотилина и как антибиотик способен вести к стойкому сокращению привратника с последующей его гипертрофией. Внутривенное введение простагландинов может повлечь обструкцию привратника.

Клинические проявления. Рвота у новорожденного без примеси желчи — признак стеноза привратника. Рвота фонтаном может сначала отсут-

ствовать, однако с течением времени она прогрессирует и возникает обычно после кормления. Рвота может сопровождать каждое кормление либо возникать время от времени. В большинстве случаев она развивается по достижении ребенком возраста 3 нед., хотя этот показатель может варьировать от 1 до 5 нед. После рвоты ребенок испытывает голод. По мере ее нарастания у ребенка развивается потеря жидкости, ионов водорода и хлоридов, что приводит к гипохлоремическому метаболическому алкалозу. Уровень калия в крови обычно сохраняется в норме, хотя возможен его общий дефицит. Настороженность врача в отношении стеноза привратника позволяет своевременно выделить больных с несколькими случаями хронического недоедания и тяжелой дегидратацией.

У 5 % больных новорожденных отмечают желтуху со сниженной активностью глюкуронилтрансферазы. После устранения стеноза непрямая гипербилирубинемия обычно исчезает.

Диагностика традиционно основана на обнаружении объемного образования в области привратника желудка при пальпации. Это плотное подвижное объемное образование имеет форму оливы величиной до 2 см, расположено несколько выше и справа от пупочного кольца, ниже края печени. Кормление помогает в постановке диагноза. После кормления обычно удается увидеть волны перистальтики желудка, которые распространяются по животу (рис. 411.1). После рвоты мускула-



Рис. 411.1. Перистальтика желудка у ребенка со стенозом привратника

тура передней брюшной стенки расслабляется, что облегчает пальпацию «оливы». При возбуждении ребенка возможна его седация, хотя обычно она не требуется. Опытный врач способен установить точный диагноз в ходе клинического обследования у 60–80 % детей.

УЗИ живота в большинстве случаев позволяет подтвердить диагноз, особенно при подозрении на стеноз привратника, но при отсутствии объемного образования при пальпации живота. Критерий диагноза — утолщение стенки пилорического отдела более чем на 4 мм либо удлинение привратника до 14 мм и более (рис. 411.2). Чувствительность УЗИ в данном случае составляет около 95 %. При рентгенологическом исследовании с барием удается обнаружить удлиненный пилорический отдел, скопление мышечной ткани привратника (признак плеча), параллельные полосы бария в суженном канале, формирующие признак «двойного тракта» (рис. 411.3).

Дифференциальная диагностика. В большинстве случаев диагноз ставят на основании характерной клинической картины, обнаружении объемного образования при пальпации живота либо УЗИ. У новорожденных с чрезмерной реакцией на внешние воздействия, при кормлении неопытной матерью или медицинской сестрой без установившихся близких отношений с матерью рвота может быть в первые несколько недель жизни. Эти новорожденные напоминают детей со стенозом привратника — рвота может быть стойкой, а иногда сопровождаться «фонтаном». У истощенных детей без стеноза привратника иногда также удается обнаружить волны перистальтики желудка. В ряде случаев за стеноз привратника принимают ГЭРБ с наличием или отсутствием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. ГЭРБ и стеноз привратника дифференцируют на основании данных рентгенологического исследования. Надпочечниковая недостаточность также может напоминать стеноз привратника, однако отсутствие метаболического ацидоза, гиперкалиемии и высокой концентрации натрия в моче, характерных для надпочечниковой недостаточности, позволяет поставить правильный диагноз. Наследственные нарушения обмена веществ могут приводить к повторной рвоте с развитием алкалоза (цикл мочевины) или ацидоза (органическая ацидемия) и сопровождаться сонливостью, комой или судорогами. Сочетание рвоты и диареи свидетельствует о гастроэнтерите, тогда

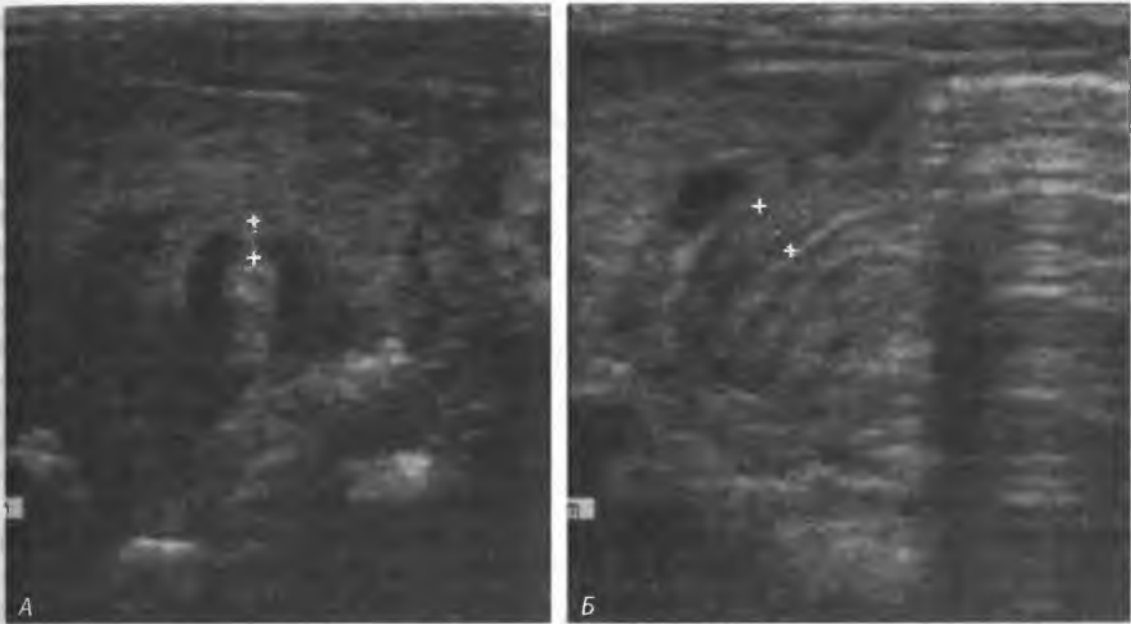


Рис. 411.2. (А) УЗИ в поперечной плоскости: толщина стенки пилорического отдела желудка более 4 мм (расстояние между крестиками). (Б) УЗИ в горизонтальной плоскости: длина пилорического канала более 14 мм (расстояние между крестиками отражает толщину стенки) у ребенка со стенозом пилорического отдела желудка

как у пациентов со стенозом привратника диарея встречается очень редко. Лишь иногда причиной рвоты фонтаном и видимой перистальтики желудка служат перепонка привратника или удвоение желудка; в последнем случае можно также обнаружить объемное образование при пальпации живота. Стеноз двенадцатиперстной кишки проксимальнее фатеровой ампулы сопровождается клиническими проявлениями стеноза привратника, однако объемного образования привратника при пальпации или УЗИ обнаружить не удается.

Лечение. Лечение в предоперационном периоде направлено на коррекцию водного, электролитного и кислотно-основного баланса. Начинают инфузионную терапию 0,45–0,9% раствором натрия хлорида, 5–10% раствором глюкозы с добавлением калия хлорида в концентрации 30–50 ммоль/л. Инфузионную терапию продолжают до полной регидратации пациента и снижения уровня бикарбонатов менее 30 ммоль/л, что свидетельствует о коррекции алкалоза. Устранение алкалоза крайне важно для профилактики послеоперационного апноэ, которое может быть обусловлено анестезией. В большинстве случаев регидратацию удается завершить в течение суток. При пустом желудке рво-



Рис. 411.3. Рентгенограмма желудка с барием у ребенка с сильной рвотой (фонтаном). Суженный пилорический канал при врожденном гипертрофическом стенозе привратника

та обычно прекращается; аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд требуется нечасто.

Оптимальным методом хирургического лечения стеноза привратника служит пилоротомия по Рамштедту, которая выполняется из небольшого поперечного разреза либо лапароскопически. Серозно-мышечный слой привратника рассекают без повреждения слизистой оболочки. Рвота в послеоперационном периоде бывает у 50 % детей; полагают, что ее причиной служит отек пилорического отдела в месте разреза. Вместе с тем в большинстве случаев питание начинают в первые 12–24 ч после оперативного вмешательства, а через 36–48 ч переходят на его обычный режим. Сохранение рвоты после операции свидетельствует о неполной пилоротомии, гастрите, ГЭРБ либо иной причине обструкции.

Хирургическое лечение позволяет полностью устранить стеноз; послеоперационная летальность больных составляет 0–0,5 %. В прошлом были предложены способы консервативного лечения (частое дробное питание, атропин), однако эффект развивался очень долго, а летальность была высокой. Пациентам со стойкой рвотой после неполной пилоротомии проводят эндоскопическую баллонную дилатацию.

411.2. ВРОЖДЕННАЯ ОБСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

Обструкция выходного отдела желудка в результате атрезии привратника или перепончатого стеноза антрального отдела бывает нечасто — менее 1 % общего числа атрезии и перепончатого стеноза пищеварительного тракта. Причина этих наследственных аномалий неизвестна. Атрезия привратника сочетается с буллезным эпидермолизом и развивается сразу после рождения. Мальчики и девочки страдают одинаково часто.

Клинические проявления. У новорожденных с атрезией привратника отмечают рвоту без примеси желчи, затруднение кормления, вздутие живота в первые дни жизни. В большинстве случаев у матери отмечается многоводие; характерно рождение ребенка с малой массой тела. Разрыв желудка возможен уже в первые 12 ч жизни. У новорожденных с перепончатым стенозом антрального отдела

желудка клиническая картина менее тяжелая, что зависит от степени обструкции. У детей старшего возраста с перепончатым стенозом развивается тошнота, рвота, боль в животе, снижается масса тела.

Диагностика. Врожденную обструкцию выходного отдела желудка можно заподозрить при наличии большого расширенного желудка по данным рентгенографии живота в прямой проекции. Диагноз позволяет установить серийная рентгенография верхнего отдела ЖКТ — в области антрального отдела обнаруживают характерную ямочку. Перепончатый стеноз антрального отдела представляет собой тонкую перегородку рядом с привратником. У детей старшего возраста применяют фиброгастродуоденоскопию.

Лечение. Лечение врожденной обструкции выходного отдела желудка у новорожденного начинают с коррекции дегидратации и гипохлоремического алкалоза. Аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд способствует устранению стойкой рвоты. При стабилизации состояния пациента проводят традиционное или эндоскопическое оперативное вмешательство.

411.3. УДВОЕНИЕ ЖЕЛУДКА

Удвоением желудка называют формирование кистозных или трубчатых структур, расположенных преимущественно в стенке желудка. Большинство этих структур диаметром менее 12 см не сообщается с просветом желудка. Сопутствующие аномалии строения отмечают у 35 % пациентов с этой патологией. Причиной удвоения может быть отсутствие реканализации по завершении стадии развития сплошной кишки.

Наиболее распространенным *клиническим проявлением* бывает частичная или полная обструкция выходного отдела желудка. У 33 % пациентов кисту в стенке желудка удается обнаружить при пальпации. Сообщающееся удвоение может повлечь образование язв желудка и сопровождаться кровавой рвотой либо меленой.

Удвоение желудка обнаруживают в ходе серийной рентгенографии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта — это деформация стенки обычно вдоль малой кривизны желудка. Для установления окончательного диагноза применяют УЗИ или КТ. При удвоении желудка производят хирургическое иссечение.

411.4. ЗАВОРОТ ЖЕЛУДКА

Заворот желудка характеризуется триадой признаков: внезапная сильная боль в эпигастральной области, неукротимая рвота и невозможность установить желудочный зонд. Желудок продольно стягивается желудочно-печеночной, желудочно-селезеночной и желудочно-ободочной связками, в поперечной плоскости — желудочно-диафрагмальной связкой и местом фиксации двенадцатиперстной кишки в забрюшинном пространстве. Заворот развивается в том случае, когда одно из описанных мест фиксации отсутствует либо растягивается, что позволяет желудку производить ротацию вокруг своей оси. У большинства детей с заворотом желудка имеются другие врожденные дефекты: незавершенный поворот кишечника, дефекты диафрагмы или аспления. Заворот может происходить как вдоль продольной, так и поперечной оси.

Клинические проявления. Клиническая картина заворота желудка неспецифична и напоминает высокую кишечную непроходимость. У новорожденных он обычно сопровождается рвотой без примеси желчи. Острый заворот желудка может прогрессировать с исходом в ущемление и перфорацию. Хронический заворот желудка более распространен у детей старшего возраста; из анамнеза удается узнать о случаях рвоты, боли в животе и быстром насыщении ребенка.

Диагноз удается заподозрить на основании расширения желудка по данным рентгенографии живота в прямой проекции. Рентгенография живота в положении ребенка стоя позволяет обнаружить двойной уровень жидкости с характерным клювообразным выступом неподалеку от пищеводно-желудочного перехода (при поперечном завороте желудка). При продольном завороте обнаруживаются один уровень жидкости без клювообразного выступа. **Лечение** острого заворота желудка сводится к неотложному хирургическому вмешательству после стабилизации состояния больного. В некоторых случаях у взрослых пациентов используют эндоскопическое оперативное вмешательство.

411.5. ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Гипертрофический гастрит у детей встречается нечасто и в отличие от взрослых пациентов (болезнь Менетрие) имеет преходящий характер и доброкачественное течение; провоцировать его может ин-

фекция (ЦМВ, ВПГ, *Giardia lamblia* и *Helicobacter pylori*). Клиническая картина включает рвоту, анорексию, боль в эпигастральной области, диарею, отеки (при энтеропатии с потерей белка), асцит, а иногда и рвоту с примесью крови (при язвенном поражении). Фиброгастродуоденоскопия с биопсией позволяет подтвердить диагностику. Средний возраст ребенка при постановке диагноза — 5 лет (от 2 дней до 17 лет), продолжительность заболевания — обычно 2–4 нед. с полным исчезновением симптоматики. Дифференцируют с эозинофильным гастроэнтеритом, лимфомой или раком желудка, болезнью Крона, воспалительной псевдоопухолью.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen E. A., Luks F. I., Gilchrist B. F. et al. Pyloric stenosis in the age of ultrasonography: Fading skills, better patients? *J Pediatr Surg* 1996; 31: 829–30.
- Honein M. A., Paulozzi L. J., Himelright I. M. et al. Infantile hyperirrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: A case review and cohort study. *Lancet* 1999; 354: 2101–15.
- Jacobe S., Lam A., Elliott E. Transient hyperirrophic gastropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 211–5.
- McLeary M. S., Thomas R. D., Young L. W. Imaging of congenital and acquired gastric abnormalities in children. *Acad Radiol* 2000; 7: 117–27.
- Rogers I. M. The enigma of pyloric stenosis: Some thoughts on the etiology. *Acta Paediatr* 1997; 86: 6–9.

Глава 412

Атрезия, стеноз и незавершенный поворот кишечника

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

Общие сведения. Кишечная непроходимость развивается примерно у 1 ребенка на 1500 живых новорожденных. Непроходимость может быть частичной либо полной, а ее причиной бывает как внешняя, так и внутренняя аномалия кишки. Кишечную непроходимость делят на простую и странгуляционную. Простая непроходимость характеризуется неспособностью кишки обеспечивать пассаж ее содержимого к прямой кишке. При странгу-

ляционной кишечной непроходимости страдает не только пассаж содержимого кишки, но и кровотока в ее стенке. В отсутствие своевременного лечения странгуляционная кишечная непроходимость может вести к инфаркту и перфорации кишки.

Характерным признаком непроходимости служит накопление химуса, газа и секрета кишки в проксимальном направлении и растяжение ее стенки. По мере растяжения кишки ее всасывающая способность снижается, а секреция жидкости и электролитов нарастает. Это приводит к гиповолемии обычно с гипокалиемией. В части кишки проксимальнее места непроходимости сначала перистальтика усиливается; с течением времени ее шум стихает. Накопление жидкости в просвете кишки и нарушение ее моторики сопровождаются тошнотой и рвотой.

Врожденные причины непроходимости кишки можно разделить на *внутренние* (атрезия, стеноз, мекониевая непроходимость, врожденный аганглиоз кишечника) и *внешние* (неполный поворот кишечника, спайки, внутренняя грыжа живота и удвоение). Для выбора тактики оперативного вмешательства в предоперационном периоде следует точно определить локализацию непроходимости.

При *полной* кишечной непроходимости диагностических трудностей обычно не возникает, тогда как при *неполной* поставить диагноз может быть довольно сложно. Многоводие часто сопровождается высокой кишечной непроходимостью у новорожденного и атрезией пищевода. При многоводии у матери содержимое желудка новорожденного аспирируют сразу же после рождения. Аспирация 15–20 мл жидкого содержимого желудка, особенно при его окраске желчью, характерно для высокой кишечной непроходимости.

При локализации непроходимости в проксимальном отделе тонкой кишки либо при внутриутробном ее развитии у новорожденного может отходить меконий.

При *неполной* кишечной непроходимости (например, у пациента со стенозом кишки, спайками, удвоением или неполным заворотом кишки) ее характерные клинические признаки (рвота, вздутие живота, запор) возможны вскоре после рождения либо спустя неопределенное время. В одних случаях она напоминает по интенсивности клинических проявлений полную непроходимость. У иных пациентов ее легкие симптомы развиваются время

от времени, поэтому диагноз устанавливают лишь при обострении либо при плановом клиническом обследовании.

Атрезия характеризуется полной непроходимостью кишечного содержимого, тогда как стеноз подразумевает лишь частичное нарушение пассажа химуса. Атрезию довольно часто обнаруживают в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке, но редко — в толстой. На атрезию кишечника приходится 33 % кишечной непроходимости у новорожденных. Распространенность атрезии не зависит от пола.

По мере расширения проксимальной части кишки после развития непроходимости происходит снижение кровотока в ней. Кровоснабжение слизистой оболочки ухудшается, что приводит к нарушению ее целостности. В застойном содержимом кишки начинают размножаться бактерии, преимущественно энтеробактерии и анаэробы. Быстрое размножение бактериальной флоры в сочетании с нарушением целостности слизистой оболочки способствует миграции возбудителей в кровеносное русло с развитием эндотоксинемии, бактериемии и сепсиса.

Клиническая картина кишечной непроходимости зависит от ее причины, уровня непроходимости и времени до постановки диагноза. К классическим симптомам кишечной непроходимости относят тошноту, рвоту, вздутие живота и запор. Непроходимость на уровне двенадцатиперстной или проксимального отдела тощей кишки приводит к частой обильной рвоте с примесью желчи. Боль схваткообразная, после рвоты наступает облегчение. Наиболее распространенная локализация боли — эпигастральная и околопупочная область, вздутие живота незначительное. Непроходимость в дистальном отделе тонкой кишки приводит к умеренному либо значительному вздутию живота и рвоте с каловым запахом. Боль обычно разлитая по всему животу.

Данные лабораторного исследования не позволяют установить точный диагноз кишечной непроходимости или провести дифференциальную диагностику простой непроходимости и ее сочетания с инфарктом. Высокая непроходимость часто сопровождается гипохлоремическим метаболическим ацидозом. Выраженный лейкоцитоз с тромбоцитопенией или без нее, метаболический ацидоз и примесь неизменной крови в кале сви-

детельствуют об инфаркте кишки. Для исключения панкреатита определяют активность амилазы и липазы в крови.

Кишечную непроходимость обычно подозревают на основании данных анамнеза и физикального обследования. Для подтверждения диагноза и уточнения локализации непроходимости применяют лучевые методы исследования, сначала рентгенографию живота в прямой проекции в положении ребенка лежа на спине либо на боку и стоя.

Ценную информацию о локализации врожденной кишечной непроходимости можно получить при рентгеноскопии живота в положении ребенка на спине и стоя без применения рентгеноконтрастных средств. При полной кишечной непроходимости на рентгенограмме брюшной полости (обзорной и боковой) определяются растяжение проксимального отдела кишки и уровни жидкости в растянутых петлях кишечника. Пневмоперитонеум свидетельствует о перфорации кишки; свободный воздух на снимке обнаруживают в поддиафрагмальном пространстве или над печенью в положении ребенка на левом боку. Кальцификаты в брюшной полости обычно отражают меконийальный перитонит. Иногда кишечная непроходимость и кальцификаты в просвете кишки бывают при ректоуретральном свище, врожденном аганглиозе кишечника или атрезии кишечника. При мекониевой непроходимости характерны участки гомогенного затенения в правом нижнем квадранте живота и пузырьки воздуха в просвете мекония. У здорового новорожденного на рентгенограмме живота сразу после рождения можно обнаружить наличие воздуха в желудке; в течение 1 ч воздух достигает проксимального отдела тонкой кишки, а иногда и толстой. В дистальном отделе толстой кишки воздух можно обнаружить начиная с 3-го и заканчивая 18-м часом после рождения. У детей до 2 лет дифференциальная диагностика тонко- и толстокишечной непроходимости может оказаться затруднительной.

УЗИ позволяет установить стеноз привратника, незавершенный поворот кишечника, заворот кишки и инвагинацию, а в ряде случаев отличить стеноз привратника от высокой кишечной непроходимости по другой причине. Применение рентгеноконтрастных средств показано, когда обзорные снимки или данные УЗИ не позволяют установить причину непроходимости. Водораст

растворимые рентгеноконтрастные средства исключают попадание бария в брюшную полость у пациентов с подозрением на перфорацию кишки, но отсутствием пневмоперитонеума на обзорной рентгенограмме живота. Для диагностики незавершенного поворота кишки, мекониевой непроходимости, меконийальной пробки или инвагинации кишки применяют ирригоскопию с водорастворимым рентгеноконтрастным средством. При мекониевой непроходимости, меконийальной пробке и инвагинации кишки ирригоскопия является не только диагностической, но и лечебной мерой, позволяя в ряде случаев устранить непроходимость. Введение рентгеноконтрастных средств через рот или назогастральный зонд используют для диагностики непроходимости в проксимальном отделе кишки (атрезия, заворот, незавершенный поворот). При подозрении на перфорацию кишки применяют водорастворимые рентгеноконтрастные средства.

Лечение. У новорожденных и детей старшего возраста с кишечной непроходимостью имеет место механическое препятствие прохождению пищи, что приводит к потере жидкости и электролитов. При странгуляционной кишечной непроходимости возможны ишемия кишечника, сепсис и шок. У такого пациента в первую очередь нормализуют водно-электролитный баланс. Для снижения болевого синдрома и устранения рвоты аспирируют желудочное содержимое через назогастральный зонд. После посева на чувствительность к антибиотикам новорожденным с кишечной непроходимостью и подозрением на инфаркт кишки вследствие странгуляционной непроходимости назначают препараты широкого спектра действия. При странгуляционной кишечной непроходимости необходимо оперативное вмешательство по неотложным показаниям, которое позволяет предупредить инфаркт кишки, последующую гангрену и перфорацию. Обширный некроз кишки ведет к развитию синдрома короткой кишки (см. п. 421.7). Консервативное лечение проводят только детям, у которых в качестве причины кишечной непроходимости предполагают наличие спаек или стриктур на фоне воспаления; лечение включает аспирацию желудочного содержимого через назогастральный зонд и противовоспалительные средства. При отсутствии улучшения в течение 12–24 ч консервативного лечения показана операция.

412.1. НЕПРОХОДИМОСТЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Полагают, что причиной атрезии двенадцатиперстной кишки служит отсутствие реканализации ее просвета после завершения стадии развития сплошной кишки в диапазоне от 4 до 5 нед. внутриутробного развития. Распространенность этой атрезии составляет 1:10 000 новорожденных; на ее долю приходится 25–40 % всех случаев атрезии кишечника, 50 % таких детей являются недоношенными. Атрезия двенадцатиперстной кишки может иметь несколько форм, включая обструкцию просвета интактной мембраной, наличие короткого фиброзного тяжа, соединяющего слепые участки кишки, разрыв между свободными слепыми участками кишки. Редкой причиной непроходимости служит перепончатый стеноз по типу конуса с растяжимым лоскутом ткани в просвете кишки. Эта форма непроходимости сочетается с аномалией желчных путей. Мембранозная форма непроходимости двенадцатиперстной кишки наиболее распространена; преимущественная локализация обструкции — дистально от фатеровой ампулы. Причиной обструкции может быть и внешнее воздействие — например, сдавление кольцевидной поджелудочной железой либо тяжами брюшины у пациентов с незавершенным поворотом кишки. У 20–30 % детей с атрезией двенадцатиперстной кишки отмечается синдром Дауна. К другим врожденным порокам развития, которые сочетаются с атрезией двенадцатиперстной кишки, относят незавершенный поворот кишки (20 %), атрезию пищевода (10–20 %), врожденные пороки сердца (10–15 %), аномалию прямой кишки, заднепроходного канала и почек (5 %).

Клинические проявления. Характерный признак непроходимости двенадцатиперстной кишки — рвота с примесью желчи без вздутия живота обычно уже в первый день жизни. На раннем этапе можно обнаружить перистальтик. В 50 % случаев у матерей отмечали многоводие вследствие невозможности всасывания околоплодных вод в дистальном отделе тонкой кишки. Желтуха имеет место у $\frac{1}{3}$ этих новорожденных. При непроходимости двенадцатиперстной кишки на обзорной рентгенограмме брюшной полости воздух не только в желудке, но и в проксимальной части двенадцатиперстной кишки (рис. 412.1). Примене-



Рис. 412.1. Рентгенограмма живота новорожденного ребенка в вертикальном положении. Двойной газовый пузырь в верхней части брюшной полости и отсутствие газа в дистальном отделе кишки, что свидетельствует о врожденной атрезии двенадцатиперстной кишки

ния рентгеноконтрастных препаратов обычно не требуется; при такой необходимости после исследования их аспирируют. Рентгеноконтрастные препараты используют для исключения незавершенного поворота кишки и заворота кишки, поскольку сохраняющийся заворот кишки в течение 6–12 ч может повлечь инфаркт кишки. В настоящее время осуществляют пренатальную диагностику атрезии двенадцатиперстной кишки в ходе УЗИ плода.

Лечение. На первом этапе у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки аспирируют содержимое желудка с помощью назогастрального или орогастрального зонда, проводят инфузионную терапию. Для исключения сопутствующих пороков развития снимают ЭКГ, проводят рентгенографию груди и позвоночника. Примерно у $\frac{1}{3}$ новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки имеются сопутствующие угрожающие жизни пороки развития. Обследование младенца

и лечение этих пороков обычно препятствуют выполнению раннего оперативного вмешательства по поводу атрезии.

В большинстве случаев таким пациентам проводят дуоденодуоденостомию. Раздутый проксимальный участок кишки обычно удаляют с целью улучшения перистальтики. Для аспирации содержимого желудка и защиты дыхательных путей возможно наложение гастростомы. До начала физиологического кормления новорожденных переводят на полное парентеральное питание либо устанавливают тощекишечный зонд, который проводят через анастомоз. Прогноз таких больных зависит в первую очередь от сопутствующих пороков.

При непроходимости двенадцатиперстной кишки из-за тяжей брюшины у пациента с незавершенным поворотом кишечника необходимо неотложное оперативное вмешательство. После рассечения складок, тяжей и удаления аппендикса всю толстую кишку помещают в левый отдел брюшной полости, а тонкую — в правый: таким образом достигают положения кишечника плода до начала его поворота. Аппендэктомия проводят для последующего исключения ложного диагноза аппендицита. Незавершенный поворот кишки может также сочетаться с внутренней непроходимостью двенадцатиперстной кишки, например с образованием мембраны или стеноза. Эту патологию можно определить, проводя катетер с баллончиком в тощую кишку ниже места обструкции. Затем баллончик раздувают и медленно подтягивают назад. При наличии кольцевидной поджелудочной железы проводят дуоденодуоденостомию без рассечения железы; при этом размер оставшейся нефункционирующей части кишки должен быть минимальным. При диафрагмальной непроходимости двенадцатиперстной кишки выполняют дуоденопластику. У таких больных следует исключить возможность открытия общего желчного протока на саму диафрагму.

412.2. АТРЕЗИЯ И НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОЩЕЙ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ

Причиной атрезии тощей и подвздошной кишки может служить недостаточное кровоснабжение этой зоны в процессе внутриутробного развития, приводящее к асептическому некрозу стерильной кишки и резорбции пораженных сегментов. Выде-

ляют четыре типа этой атрезии (рис. 412.2). При атрезии I типа (20 % случаев) в просвете кишки образуется диафрагма, которая препятствует прохождению содержимого, целостность проксимального и дистального сегментов сохранена. При атрезии II типа проксимальный и дистальный участок соединяются тонким тяжом (35 % случаев). Атрезия III типа делится на два подтипа. Тип IIIa характеризуется наличием двух слепых концов кишки и небольшим дефектом брыжейки (35 % случаев). При типе IIIb имеют место крупный дефект брыжейки и нарушение нормального кровоснабжения дистального отдела кишки. Дистальная часть подвздошной кишки расположена у таких больных вокруг подвздошно-ободочной артерии по типу «яблочной кожуры». Эта аномалия обычно встречается у недоношенных детей и сочетается с укорочением дистального отдела подвздошной кишки и кишечника в целом. IV тип представляет собой атрезия множественных сегментов кишки; на его долю приходится до 5 % общего числа атрезий. Атрезия толстой кишки имеет сходные варианты, но встречается гораздо реже.

Мекониевая непроходимость развивается у 10 % новорожденных с муковисцидозом; 80–90 % больных с мекониевой непроходимостью страдают муковисцидозом. При простой мекониевой непроходимости последние 20–30 см подвздошной кишки заполнены плотными фрагментами бледного кала; выше этого участка расположены растянутые петли кишки, заполненные меконием с консистенцией густого сиропа или клея. Перистальтика неспособна обеспечить продвижение этого вязкого материала вперед, и он накапливается в подвздошной кишке. К осложнениям мекониевой непроходимости относят заворот, атрезия и перфорация кишки. Перфорация кишки у плода приводит к меконияльному перитониту. При попадании в брюшную полость меконий вызывает плотные спайки, которые после рождения ребенка ведут к спаечной кишечной непроходимости и способны быстро кальцифицироваться.

У 5 % пациентов с *болезнью Гиришпрунга* отсутствие интрамуральных нервных сплетений отмечают не только в толстой, но и дистальном отделе подвздошной кишки. Это патологическое состояние вызывает расширение тонкой кишки и утолщение ее стенок, формируя переходную, лишённую нервных сплетений зону в форме воронки; дистальный отдел лишённой нервных сплетений кишки спадается.

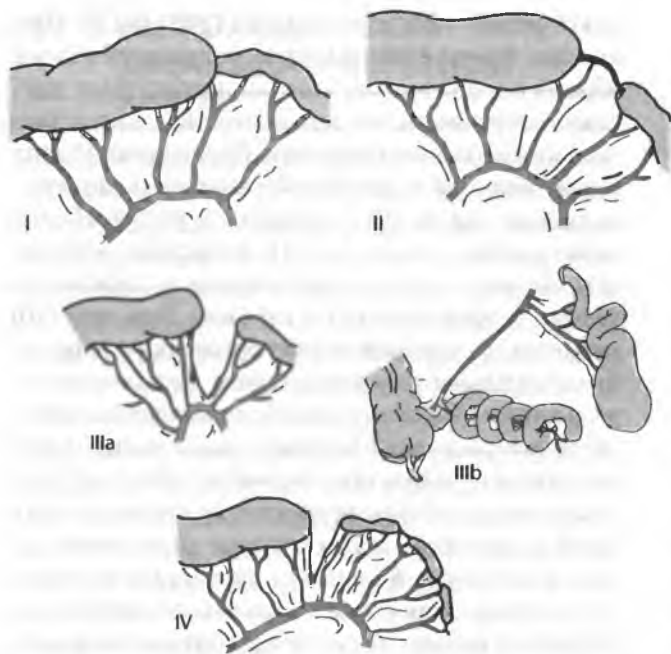


Рис. 412.2. Классификация атрезии тонкой кишки. I тип: в просвете кишки присутствует диафрагма слизистой оболочки; стенка кишки и брыжейка интактны. II тип: слепые концы кишки разделены фиброзным тяжем. IIIa тип: слепые концы разделены V-образным дефектом брыжейки. IIIb тип: дефект по типу «яблочной кожуры». IV тип: множественная атрезия (Grosfeld J. Jejunioileal atresia and stenosis. In: Pediatric Surgery, 4th ed. / K. J. Welch et al. (eds.). — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986)

Клинические проявления. Внешние причины атрезии тощей и подвздошной кишки более редки по сравнению с атрезией двенадцатиперстной кишки. Диагноз атрезии тощей и подвздошной кишки можно установить при УЗИ плода. Многоводие встречается в 25 % случаев.Monozygotные близнецы имеют более высокий риск этой патологии по сравнению с dizygotными или одноплодной беременностью. Преждевременные роды отмечают в 33 % случаев. У большинства новорожденных симптомы заболевания появляются уже в первый день жизни — это вздутие живота, рвота с примесью желчи, наличие желчи в аспирированном содержимом желудка. У 60–65 % новорожденных меконий не отходит. Желтуха была обнаружена у 20–30 % больных. На обзорной рентгенограмме живота отмечают несколько уровней жидкости, кальцификаты в брюшной полости, что свидетельствует о мекониальном перитоните. Рентгеноконтрастное исследование позволяет установить уровень обструкции и дифференцировать атрезию и мекониевую непроходимость, мекониальную пробку или болезнь Гиршпрунга. УЗИ брюшной полости позволяет различить мекониевую непроходимость и атрезию подвздошной кишки, выявить незавершенный поворот кишки.

При мекониевой непроходимости на обзорной рентгенограмме живота отмечают неомогенное затемнение в правом нижнем квадранте в связи с на-

личием мелких пузырьков воздуха в толще мекония (см. т. 1, п. 42.1). Умеренно расширенные петли кишки, заполненные вязким содержимым, не имеют уровней воздуха по результатам объемной рентгенографии живота в положении пациента стоя. При наличии мекониального перитонита обнаруживают очаги кальцификатов (преимущественно, по бокам). При пневмоперитонеуме появляется свободный воздух между печенью и диафрагмой в положении пациента стоя. При большом количестве воздуха живот может выглядеть как футбольный мяч; иногда у больных по срединной линии обнаруживают круглую связку печени.

Изучая обзорную рентгенограмму живота новорожденного или грудного ребенка, отчетливо различить тонкую и толстую кишку невозможно. Для этого иногда применяют водорастворимые рентгеноконтрастные средства (гастрографин, гипак). Микроколон свидетельствует о том, что химус не попадает в толстую кишку, а обструкция находится выше илеоцекального клапана. Ирригоскопию с водорастворимыми рентгеноконтрастными препаратами для диагностики и лечения мекониевой непроходимости применяют с осторожностью: гиперосмоляльность этих препаратов может привести к дегидратации, а избыточное давление — к перфорации кишки.

Лечение. Перед операцией пациенту с непроходимостью тонкой кишки нормализуют водно-элек-

тролитный баланс; за исключением случаев заворота кишки в качестве консервативного мероприятия рекомендуют ирригоскопию. В предоперационном периоде проводят антибиотикопрофилактику.

При атрезии тощей и подвздошной кишки проводят резекцию расширенной проксимальной части с наложением анастомоза конец в конец. В случае простой диафрагмы слизистой оболочки в качестве альтернативы для резекции рекомендуют использовать еюно- или илеопластику с частичным иссечением перепончатого стеноза. При неосложненной мекониевой непроходимости ирригоскопия с гастрографинном позволяет установить место обструкции и размягчить загустевший меконий. Гастрографин представляет собой гипертонический раствор, поэтому при его применении следует исключать возможность дегидратации больного, шока или перфорации кишки. По прошествии 8–12 ч процедуру можно повторить. При отсутствии ишемических осложнений резекция кишки после устранения ее непроходимости не показана.

В 50 % случаев простой мекониевой непроходимости ирригоскопия с водорастворимыми рентгеноконтрастными препаратами неэффективна; таким больным показана лапаротомия. Хирургическое лечение проводят при неэффективности вторых консервативных мер, а также при осложненной мекониевой непроходимости. Объем оперативного вмешательства зависит от выраженности патологического процесса. При простой мекониевой непроходимости пробку удаляют вручную либо непосредственным орошением содержимого ацетилцистеином после вскрытия просвета кишки. В осложненных случаях возможны резекция кишки, перитонеальный лаваж, дренирование брюшной полости или наложение стомы.

412.3. НЕЗАВЕРШЕННЫЙ ПОВОРОТ КИШКИ

В результате нарушений внутриутробного развития плода возможно рождение ребенка с незавершенным поворотом кишки. На начальном этапе развития кишка имеет прямую форму от желудка и до прямой кишки. Средняя кишка (дистальная часть двенадцатиперстной кишки вплоть до середины поперечной ободочной кишки) начинает удлиниться и проникать в пуповину до тех пор, пока не окажется целиком за пределами брюшной полости. В процессе миграции кишки за пределы

брюшной полости и обратно верхняя брыжеечная артерия, обеспечивающая кровоснабжение средней кишки, выступает в виде оси. После возвращения в брюшную полость двенадцатиперстная кишка смещается в область связки Трейтца, а тонкая кишка следует за ней, располагаясь в левом верхнем квадранте брюшной полости. На следующем этапе слепая кишка совершает поворот против часовой стрелки, занимая зону в правом нижнем квадранте. После ротации правая и левая половины кишки, а также их брыжейка фиксируются к задней стенке брюшной полости. Место фиксации имеет широкое основание, что препятствует перекруту корня брыжейки и источника кровоснабжения. Поворот и фиксация кишки завершаются к 3 мес. внутриутробного развития.

Отсутствие поворота кишки подразумевает прекращение этого процесса после возвращения кишки в брюшную полость. Первый и второй отделы двенадцатиперстной кишки имеют нормальное расположение, третий отдел, тощая и подвздошная кишка занимают правую половину живота (толстая кишка при этом лежит слева). Незавершенный поворот и отсутствие поворота сочетаются с висцеральной гетеротаксией, синдромом асплениполисплении при врожденных пороках сердца (см. п. 525.11).

Наиболее распространенный вариант незавершенного поворота кишки — невозможность смещения слепой кишки в правый нижний квадрант (рис. 412.3). Обычное расположение слепой кишки в таких случаях — подпеченочная область. В отсутствие нормальной ротации слепой кишки невозможно формирование широкой фиксации к задней стенке брюшной полости. Брыжейка, содержащая верхнюю брыжеечную артерию, фиксирована узкой ножкой; последняя способна к перекруту, что влечет заворот средней кишки. Кроме того, возможно формирование тяжей брюшины, которые следуют от слепой кишки до правого верхнего квадранта. Тяжи могут пересекать, а иногда и вызывать обструкцию двенадцатиперстной кишки.

Клинические проявления. У большинства пациентов на первом году жизни развиваются клинические признаки острой или хронической кишечной непроходимости. У новорожденных на протяжении первой недели жизни может быть рвота с примесью желчи и острая кишечная непроходимость. Дети старшего возраста жалуются на схваткообразную боль в животе, которая может

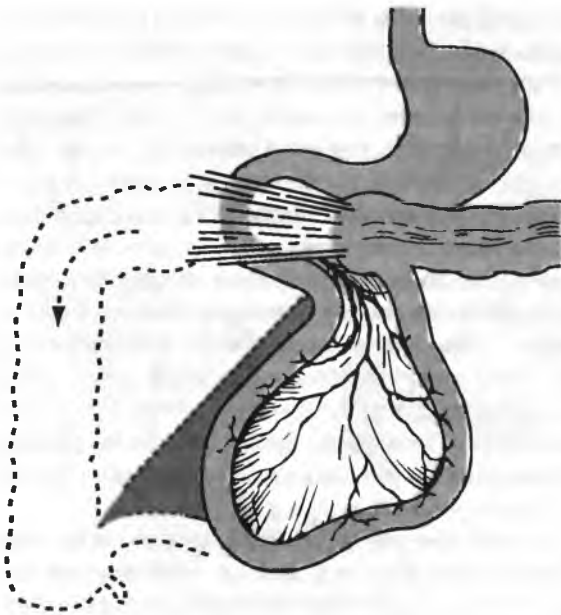


Рис. 412.3. Механизм развития кишечной непроходимости при незавершенном повороте кишки. Пунктирной линией указан нормальный ход слепой кишки. Незавершенный поворот привел к формированию тяжей брюшины вокруг двенадцатиперстной кишки. Из-за неполной фиксации брыжейки вся средняя кишка подвешена на узкой ножке, что повышает вероятность заворота кишки (Nixon H. H., O'Donnell B. *The Essentials of Pediatric Surgery*. — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1961)

напоминать почечную колику. Незавершенный поворот кишки в старшем возрасте может проявляться повторными эпизодами рвоты и/или боли в животе. Иногда отмечаются синдром мальабсорбции, энтеропатия с потерей белка и избыточный рост бактерий. Клинические симптомы развиваются в ответ на рецидивирующий заворот кишки, сдавление двенадцатиперстной кишки тяжами брюшины, образование спаек в области толстой и тонкой кишки. Бессимптомное течение незавершенного поворота кишки отмечают у 25–50 % подростков. К клиническим проявлениям в подростковом возрасте относят признаки острой кишечной непроходимости, рецидивирующие эпизоды боли в животе; тошнота и рвота бывают реже. У детей с незавершенным поворотом кишки возможен заворот кишки без предварительных проявлений.

Острая тонкокишечная непроходимость у пациента, который не переносил операций на кишечке, чаще всего объясняется заворотом вследствие незавершенного поворота кишки. Заворот кишки

представляет собой угрожающее жизни осложнение, поэтому при подозрении на незавершенный поворот кишки ребенок должен пройти комплексное обследование. Диагноз ставят по данным УЗИ или рентгенографии с применением рентгеноконтрастных препаратов. Характерные признаки на обзорной рентгенограмме живота обычно отсутствуют, но иногда удается выявить два газовых пузыря, что указывает на обструкцию двенадцатиперстной кишки. Ирригоскопия с барием определяет неправильное положение слепой кишки, хотя у 10 % таких пациентов она имеет нормальную локализацию. Оценка пассажа бариевой взвеси позволяет установить смещение связки Трейтца, УЗИ — обратное расположение верхней брыжеечной артерии и вены (если вена расположена слева от артерии, то это свидетельствует о незавершенном повороте кишки). Непроходимость двенадцатиперстной кишки, утолщенные петли кишечника справа от позвоночника и свободная жидкость в брюшной полости указывают на незавершенный поворот и заворот кишки.

Всем пациентам со значительным нарушением положения кишки показано хирургическое лечение независимо от возраста. При развитии заворота кишки его устраняют; двенадцатиперстную и верхний отдел тощей кишки освобождают от любых тяжей и оставляют в правой половине брюшной полости. Толстую кишку также освобождают от спаек и помещают в правую часть брюшной полости, тогда как слепую кишку — в левый нижний квадрант (эту процедуру часто сочетают с аппендэктомией). Осложнение заворота кишки обширной ишемией приводит к развитию синдрома короткой кишки (см. п. 421.7). Сохранение симптоматики после хирургического лечения незавершенного поворота наводит на мысль о псевдообструкции, связанной с нарушением моторики.

ЛИТЕРАТУРА

- Chao H. C., Kong M. S., Chen J. Y. et al. Sonographic features related to volvulus in neonatal intestinal malrotation. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 371–6.
- Coutts J. A., Docherty J. G., Carachi R. et al. Clinical course of patients with cystic fibrosis presenting with meconium ileus. *Br J Surg* 1997; 84: 555.
- Dalla Vecchia L. K., Grosfeld J. L., West K. W. et al. Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998; 133: 490–6.
- Fuchs J. R., Langer J. C. Long-term outcome after neonatal meconium obstruction. *Pediatrics* 1998; 101: E7.

- Kao S. C., Franken E. A., Franken E. A. Jr.* Nonoperative treatment of simple meconium ileus: A survey of the Society for Pediatric Radiology. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 97–100.
- Kimble R. M., Harding J., Kolbe A.* Additional congenital anomalies in babies with gut atresia or stenosis: When to investigate, and which investigation. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 565–70.
- Murshed R., Spitz L., Kiely E. et al.* Meconium ileus: A ten-year review of thirty-six patients. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7: 275–7.
- Neal M. R., Seibert J. J., Vanderzalm T. et al.* Neonatal ultrasonography to distinguish between meconium ileus and ileal atresia. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 263–6.
- Prasil P., Flageole H., Shaw K. S. et al.* Should malrotation in children be treated differently according to age? *J Pediatr Surg* 2000; 35: 756–8.
- Sato S., Nishijima E., Muraji T. et al.* Jejunoileal atresia: A 27-year experience. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1633–5.
- Shimotake T., Go S., Tsuda T. et al.* Ultrasonographic detection of intrauterine intussusception resulting in ileal atresia complicated by meconium peritonitis. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 43–4.
- Velasco B., Lassaletta L., Gracia R. et al.* Intestinal lengthening and growth hormone in extreme short bowel syndrome: A case report. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1423–4.

Глава 413

Удвоение кишечника, дивертикул Меккеля и другие остатки желточного протока

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

413.1. УДВОЕНИЕ КИШЕЧНИКА

Удвоение кишечника — это редкая аномалия развития с хорошо сформированными трубчатыми или сферическими структурами, плотно фиксированными к стенке кишки с единым с ней кровоснабжением. Внутренняя поверхность этих структур выстлана по аналогии с иными полыми органами ЖКТ. Структуры расположены по краю брыжейки и могут соприкасаться с просветом кишки. Удвоения можно разделить на три группы: локализованные удвоения, удвоения в сочетании с дефектом спинного мозга и позвонков, удвоения толстой кишки. У 10–15 % пациентов отмечают множественные удвоения.

Локализованные удвоения могут развиваться в любом отделе ЖКТ, но чаще всего в тощей и подвздошной кишке. Они представляют собой трубчатые или сферические структуры и расположены в стенке кишки. Причина их образования неизвестна; некоторые авторы предполагают, что в процессе эмбриогенеза происходит нарушение реканализации просвета кишки. Удвоение кишки в сочетании с аномалией строения спинного мозга и позвонков (клиновидные позвонки, передняя spina bifida, формирование тяжей между удвоением кишки и шейными или грудными позвонками) можно объяснить расщеплением спинной струны у эмбриона. Удвоение толстой кишки обычно сочетается с аномалией мочевых путей и наружных половых органов. Встречаются случаи удвоения всей толстой кишки, прямой кишки, заднепроходного отверстия и терминального отдела подвздошной кишки. Эти дефекты объясняются удвоением каудальной части тела (задней кишки, половых органов и нижних мочевых путей).

Клинические проявления. Симптомы зависят от размера образования, его локализации и характера выстилки слизистой оболочки. Удвоение способно вызвать кишечную непроходимость в результате сдавления соседних петель кишки, а также спровоцировать развитие заворота или инвагинации. Если слизистая оболочка этого образования имеет кислотопродуцирующие клетки, возможны язвы, перфорации и кровотечения в прилегающей петле кишки. У таких пациентов может возникать боль в животе, рвота либо острое желудочно-кишечное кровотечение; при пальпации живота можно обнаружить объемное образование. Нейроэнтеральная киста с удвоенной кишкой в грудной клетке может приводить к угнетению дыхания. Удвоение дистального отдела кишечника может сопровождаться запором, диареей либо повторным выпадением прямой кишки.

Патологию удается заподозрить на основании данных анамнеза и физикального обследования. Ценную информацию могут предоставить рентгенография живота с бариевой взвесью, УЗИ, КТ и МРТ, однако специфические проявления обычно отсутствуют, характерно лишь обнаружение кистозных структур или объемного образования. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc позволяет обнаружить эктопию желудочного эпителия. Терапия включает хирургическое устранение удвоения кишки и лечение сопутствующих дефектов.

413.2. ДИВЕРТИКУЛ МЕККЕЛЯ И ДРУГИЕ ОСТАТКИ ЖЕЛТОЧНОГО ПРОТОКА

Дивертикул Меккеля представляет собой остаток желточного мешка эмбриона, который носит дополнительные названия желточного или вителлинового протока. В действительности желточный проток соединяет желточный мешок и кишку у эмбриона, обеспечивая питание последнего до момента формирования плаценты. На сроке 5–7 нед. проток уменьшается и отделяется от кишки. Перед началом инволюции эпителий желточного мешка формирует выстилку, аналогичную слизистой оболочке желудка. Частичная или полная несостоятельность инволюции желточного протока приводит к сохранению тех или иных остатков. Чаще всего встречается дивертикул Меккеля, который представляет собой самую распространенную врожденную аномалию ЖКТ (2–3 % новорожденных). В типичных случаях дивертикул Меккеля представляет собой выпячивание стенки подвздошной кишки длиной 3–6 см, которое берет начало от свободного (противоположного брыжейке) края на расстоянии 50–75 см от илеоцекального клапана (рис. 413.1). Расстояние от илеоцекального клапана до дивер-



Рис. 413.1. Типичный дивертикул Меккеля на противоположном брыжейке краю (схема)

тикула Меккеля зависит от возраста пациента. Другие остатки желточного протока встречаются редко; к ним относят незаращенный и заращенный желточный проток, заращенный проток с кистой или дивертикул с постоянным тяжом между ним и пупочным кольцом.

Клинические проявления. Симптомы дивертикула Меккеля обычно развиваются в первые 2 года жизни, хотя нередко их появление и в возрасте 10 лет. В большинстве случаев дивертикул выстлан эктопическим эпителием, включая кислотопродуцирующие клетки, что приводит к периодическому безболезненному появлению примеси крови в кале из-за язв слизистой оболочки прилежащих петель подвздошной кишки. В отличие от двенадцатиперстной кишки кислота не может нейтрализоваться бикарбонатом панкреатического сока.

Кал обычно имеет цвет красного кирпича или смородинового желе. Потеря крови с калом может привести к тяжелой анемии, однако чаще всего по мере развития гиповолемии происходит сокращение висцеральных сосудов. Менее выраженное кровотечение из дивертикула Меккеля может привести к мелене.

Реже дивертикул Меккеля сопровождается частичной или полной кишечной непроходимостью. Наиболее распространенный механизм непроходимости — заворот кишки в месте дивертикула, чаще всего у мальчиков старшего возраста. Другими причинами непроходимости бывают брюшинные тяжи, которые соединяют остатки желточного протока с подвздошной кишкой и пупочным кольцом. Эти тяжи могут спровоцировать внутреннюю грыжу или заворот тонкой кишки. Воспаление дивертикула Меккеля называют дивертикулитом; его клиническая картина напоминает острый аппендицит. Дивертикулит может осложняться перфорацией и перитонитом.

Диагностика. Диагноз зависит от клинической картины. У новорожденного или ребенка старшего возраста с безболезненным появлением примеси большого количества крови в кале следует подозревать дивертикул Меккеля. Подтвердить его бывает затруднительно. Обзорная рентгенография живота малоинформативна, а исследования с барием редко приводят к заполнению дивертикула. Наиболее чувствительным методом диагностики в данном случае является скintiграфия: пациенту внутривенно вводят ^{99m}Tc -пертехнетат. Радионуклид накапливается слизьпродуцирующими

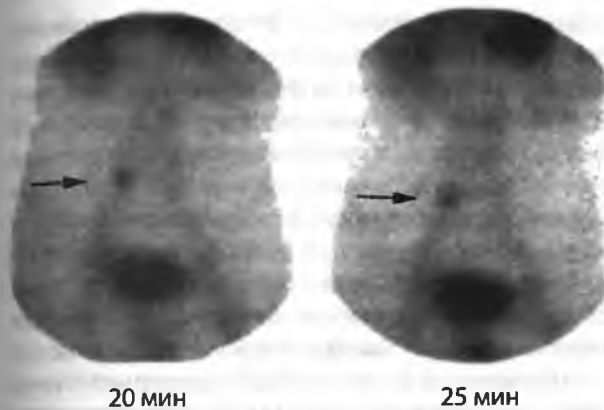


Рис. 413.2. Сцинтиграмма брюшной полости с ^{99m}Tc . Накопление технеция в желудке и слизистой оболочке дивертикула Меккеля

клетками эктопического эпителия, что позволяет визуализировать дивертикул (рис. 413.2). Захват радиофармпрепарата можно усилить, назначая пациенту циметидин, глюкагон или гастрин. Чувствительность метода при усилении описанными препаратами составляет 85 %, специфичность — около 95 %. К иным методам диагностики относят УЗИ живота, ангиографию верхней брыжеечной артерии, КТ живота и диагностическую лапароскопию. У пациентов с кишечной непроходимостью или картиной острого аппендицита точный диагноз перед операцией устанавливают редко. Лечение при клинических проявлениях дивертикула Меккеля сводится к его иссечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Brown R. L., Azizkhan R. G. Gastrointestinal bleeding in infants and children: Meckel's diverticulum and intestinal duplication. *Setnin Pediatr Surg* 1999; 8: 202–9.
- Emamian S. A., Shalaby-Rana E., Majd M. The spectrum of heterotopic gastric mucosa in children detected by $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ pertechnetate scintigraphy. *Clin Nucl Meet* 2001; 26: 529–35.
- Lee K. H., Yeung C. K., Tam Y. H. et al. Laparoscopy for definitive diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding of obscure origin in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1291–3.
- Mitchell A. W., Spencer J., Allison D. J. et al. Meckel's diverticulum: Angiographic findings in 16 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1329–33.
- Swaniker F., Soldes O., Hirschl R. B. The utility of technetium $^{99\text{m}}$ pertechnetate scintigraphy in the evaluation of patients with Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 760–4.

Глава 414

Динамическая непроходимость кишечника и болезнь Гиршспрунга

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

414.1. ХРОНИЧЕСКАЯ ПСЕВДООБСТРУКЦИЯ КИШКИ

Хроническая псевдообструкция кишки представляет собой группу заболеваний с проявлениями кишечной непроходимости без соответствующих анатомических образований. Псевдообструкция может быть первичным заболеванием либо проявлением иных патологических состояний, нарушающих моторику кишки: нарушения электрической активности, патология нервов (кишечная невропатия) и мускулатуры (кишечная миопатия). Заболевание может поражать весь кишечник или некоторые его отделы (желудок, толстая кишка). В данном разделе рассматриваются патологические состояния, клинически сходные.

Большинство врожденных форм псевдообструкции развивается спорадически. Патология мускулатуры или нервной системы кишечника может иметь аутосомно-доминантный либо аутосомно-рецессивный тип наследования. Аутосомно-доминантные формы псевдообструкции проявляются различно. Приобретенная псевдообструкция возможна после острого гастроэнтерита, приводящего к поражению межмышечных нервных сплетений.

При врожденной псевдообструкции у большинства пациентов отмечается аномалия мускулатуры либо нервной системы кишечника. При поражении мышц внешний продольный слой мускулатуры замещается соединительной тканью. При поражении нервов возможны дезорганизация, разрастание или гибель интрамуральных нейронов. У некоторых пациентов обнаруживаются аномалии промежуточного ядра Кахалы и митохондриальные дефекты.

Клинические проявления. Более чем у 50 % детей с врожденной псевдообструкцией кишечника ее симптомы развиваются на первых нескольких месяцах жизни. $\frac{2}{3}$ детей, у которых заболевание дебютировало в первые дни жизни, недоношенные;

у 40 % имеет место незавершенный поворот кишки. В 75 % случаев симптомы появляются в первый год жизни, у остальных детей впервые клинические проявления возникают в течение нескольких последующих лет. Запор, задержка развития и боль в животе отмечаются примерно у 60 % пациентов, диарея — у 30–40 %. У большинства пациентов заболевание протекает волнообразно; истощение и сопутствующие инфекции увеличивают тяжесть симптоматики. Возможны рецидивирующая инфекция мочевых путей либо симптомы их обструкции (почечная колика).

Диагноз псевдообструкции кишки устанавливают на основании характерных клинических проявлений и отсутствия анатомического субстрата. Обзорная рентгенография живота определяет несколько уровней жидкости в тонкой кишке. У новорожденных с признаками обструкции при рождении отмечают микроколон. При исследовании с рентгеноконтрастными препаратами замедлен пассаж бария; в этих случаях рекомендуют использовать водорастворимый контраст.

Другие исследования позволяют уточнить причину псевдообструкции. У 50 % пациентов отмечают нарушения моторики пищевода. При поражении верхних отделов ЖКТ обнаруживают патологическую моторику антродуоденальной зоны и замедление эвакуации содержимого желудка. Нормальное функционирование мигрирующего моторного комплекса по данным манометрии позволяет определить круг дальнейших исследований. Нормальная моторика аноректальной области позволяет отличить псевдообструкцию кишки и болезнь Гиршпрунга. В биоптате всех слоев стенки кишки отмечается поражение мышечного слоя или нервной системы кишечника.

В процессе дифференциальной диагностики исключают болезнь Гиршпрунга, другие причины механической обструкции, психогенный запор, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря и синдром верхней брыжеечной артерии. Кроме того, следует исключить причины вторичной паралитической кишечной непроходимости или псевдообструкции — гипотиреоз, следствие приема наркотических анальгетиков, склеродермию, болезнь Шагаса, гипокалиемию, диабетическую невропатию, амилоидоз, порфирию, отек Квинке, облучение.

Лечение. Основное лечение больных с псевдообструкцией является искусственное питание, 30–50 % пациентов нуждаются в частичном или полном

парентеральном питании. Остальным больным назначают зондовое питание либо специальную диету. Прокинетики обычно не применяют. Изолированный парез желудка возможен вследствие вирусного гастроэнтерита с последующим самостоятельным разрешением по прошествии 6–24 мес. Цизаприд (антагонист серотониновых рецепторов 5HT₄) и эритромицин (агонист рецепторов мотилина) усиливают эвакуаторную функцию желудка и проксимального отдела тонкой кишки, а потому могут использоваться в указанной группе пациентов.

При кишечной инфекции (в ряде случаев стеаторея и нарушение всасывания) назначают антибиототику внутрь, но их следует назначать осторожно, поскольку существует риск появления устойчивой флоры. При отрыжке и изжоге назначают препараты для подавления секреции кислоты (см. гл. 417). В ряде случаев эффективна декомпрессионная илеостома или колостома. При тяжелом нарушении моторики толстой кишки проводят колэктомию с илеоректальным анастомозом. В отдельных случаях применяют трансплантацию кишки.

Литература

- Goulet O., Jobert-Giraud A., Michel J. L. et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 83–9.
- Haftel L. T., Lev D., Barash V. et al. Familial mitochondrial intestinal pseudo-obstruction and neurogenic bladder. *J Child Neural* 2000; 15: 386–9.
- Heneyke S., Smith V. V., Spitz L. et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Treatment and long-term follow-up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999; 81: 21–7.
- Iyer K., Kaufman S., Sudan D. et al. Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 174–7.
- Rudolph C. D., Hyman P. E., Altschuler S. M. et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: Report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 102–12.

414.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР

Запором называют отсутствие либо затруднение дефекации на протяжении 2 нед. и более. Дифференциальную диагностику функционального запора, известного также как идиопатический запор, или задержка кала, с механической кишечной непроходимостью проводят по данным анамнеза и физикального обследования. В отличие от ано-

малый аноректальной области или болезни Гиршспрунга, время развития функционального запора — по прошествии периода новорожденности. Перистальтика кишки сопровождается болью, поэтому ребенок произвольно задерживает дефекацию, чтобы не провоцировать болевой синдром. Причиной боли может быть воспаление области заднего прохода при аллергии к белкам молока. Если ребенка просят натужиться, то в положении лежа он напрягает ноги и ягодичные мышцы, а в положении стоя — держится за окружающие предметы. Некоторые дети во время дефекации садятся на корточки либо прячутся. Родители же могут неправильно расценить эти действия ребенка как потуги. При функциональном запоре возможно дневное недержание кала, а из анамнеза иногда удается узнать о случаях примеси крови в кале при активизации моторики толстой кишки. К его проявлениям относят задержку развития, сниженные массы тела, боль в животе, рвоту, трещины или свищи прямой кишки.

При пальпации живота обычно определяют скопление каловых масс в кишечнике в надлобковой области; при исследовании прямой кишки обнаруживают расширенную ампулу, заполненную калом с отрицательной гваяковой пробой (тест на скрытую кровь). Локальный избыточный рост волос на спине, *spina bifida* и отсутствие кремастерного рефлекса свидетельствуют о патологии спинного мозга. Снижение или отсутствие рефлексов на нижних конечностях наводит на мысль о фиксированном спинном мозге. Иногда функциональный запор сочетается с рецидивирующей инфекцией мочевых путей и задержкой мочи; последняя наблюдается также при поражении спинного мозга. При отсутствии патологических признаков при физикальном обследовании рентгенографии обычно не требуется. При стойком функциональном запоре исключают гипотиреоз, гипокальциемию, отравление свинцом и целиакию. В редких случаях проводят МРТ позвоночника для исключения патологии спинного мозга и исследование моторики кишки для исключения миопатии либо кишечной невропатии. Ирригоскопия с барием используется при подозрении на механическую кишечную непроходимость.

Лечение функционального запора включает обучение пациента, устранение калового завала и размягчение стула. Родители должны понимать, что следы кала на нижнем белье в сочетании с па-

радоксальной ишурией объясняются утратой нормальной чувствительности и представляют собой несознательный акт. Программа регулярной тренировки кишечника включает сидение на унитазе или горшке в течение 5–10 мин после приема пищи и отслеживание частоты дефекации. Если при первичном физикальном обследовании обнаружен каловый завал, пациенту ставят клизму и назначают слабительные средства (вазелиновое масло, лактулоза, препараты на основе полиэтиленгликоля). Длительного применения средств, стимулирующих перистальтику толстой кишки (лист сенны, бисакодил), следует избегать. При поведенческих нарушениях, препятствующих лечению, больного направляют к психиатру. Поддерживающую терапию обычно продолжают до нормализации актов дефекации на протяжении нескольких месяцев. Если в основе запора лежит поражение позвоночника, то в некоторых случаях приходится накладывать цекостому с последующим введением через нее небольшого объема жидкости.

Литература

- Baker S. S., Liptak G. S., Colletti R. B. et al.* Constipation in infants and children: Evaluation and treatment: A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612–26.
- Brooks R. C., Copen R. M., Cox D. J. et al.* Review of the treatment literature for encopresis, functional constipation, and stool-toileting refusal. *Ann Behav Med* 2000; 22: 260–7.
- Chart P. G., Shandling B., Richards H. M. et al.* Fecal incontinence in children: Treatment with percutaneous cecostomy tube placement — a prospective study. *Radiology* 1997; 203: 621–4.
- Corazzari E., Badiali D., Bazzocchi G. et al.* Long-term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46: 522–6.
- Emmanuel A. V., Kamm M. A.* Response to a behavioral treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut* 2001; 49: 214–9.
- Kim H. L., Gow K. W., Penner J. G. et al.* Presentation of low anorectal malformations beyond the neonatal period. *Pediatrics* 2000; 105: E68.
- Penning C., Gielkens H. A., Hemelaar M. et al.* Prolonged ambulatory recording of antroduodenal motility in slow-transit constipation. *В J Surg* 2000; 87: 211–7.

Youssef N. N., Di Lorenzo C. Childhood constipation: Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 199–205.

414.3. БОЛЕЗНЬ ГИРШСПРУНГА (ВРОЖДЕННЫЙ АГАНГЛИОЗ КИШЕЧНИКА, ВРОЖДЕННЫЙ МЕГАКОЛОН)

Причиной болезни Гиршспрунга служит нарушение иннервации кишки, которое берет начало от внутреннего сфинктера заднего прохода и распространяется в проксимальном направлении на различное расстояние. Болезнь Гиршспрунга — самая распространенная причина низкой кишечной непроходимости у новорожденных; ее частота — 1:5000 живых новорожденных. Мальчики страдают чаще, чем девочки (4:1); заболеваемость среди недоношенных повышена. Выявлена ее наследственная предрасположенность. Болезнь Гиршспрунга часто сочетается с другими наследственными заболеваниями, включая синдромы Дауна, Смита–Лемли–Опица, Варденбурга, гипоплазию хрящей и волос, синдром врожденной гиповентиляции («проклятие Ундины»), а также с аномалией мочеполового тракта и пороками сердца.

Патоморфология. Болезнь Гиршспрунга развивается из-за отсутствия ганглиозных клеток в стенке кишки, начиная от заднепроходного канала и заканчивая проксимальным отделом кишки. Отсутствие иннервации объясняется нарушением миграции нейробластов из проксимальных отделов кишки в дистальные. Болезнь Гиршспрунга имеет обычно спорадический характер, однако известны случаи аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследования. Генетические дефекты чаще всего связаны с геном *RET*, локализованным в сегменте 10q11, и геном *EDNRB*, расположенным в сегменте 13q22. Дефекты гена *SOX10* (22q13) характерны для болезни Гиршспрунга и синдрома Варденбурга. К другим мутациям относят дефекты генов *GDNF* и *NTN*, которые участвуют в активации *RET*, а также генов *EDN3* и *ECE1*, принимающих участие в инициации *EDNRB*. Аганглиоз ограничен в ректосигмоидном отделе у 75 % пациентов, в 10 % случаев вся толстая кишка лишена ганглиозных клеток. Аганглиоз всего кишечника встречается редко. При гистологическом исследовании отмечают отсутствие интрамуральных нервных сплетений

(Мейсснера и Ауэрбаха) и гипертрофию нервных волокон между мышечным и подслизистым слоем, а также повышенную активность в них ацетилхолинэстеразы.

Клинические проявления. Клинически болезнь Гиршспрунга обычно проявляется сразу после рождения затрудненным отхождением мекония. У 99 % доношенных новорожденных меконий отходит в течение 48 ч после рождения. Болезнь следует подозревать у любого доношенного новорожденного (она нехарактерна для недоношенных детей) с замедленным отхождением стула. У некоторых новорожденных меконий отходит хорошо, однако впоследствии возникают повторные эпизоды запора. В настоящее время такие симптомы, как задержка развития и гипопропротеинемия вследствие экссудативной энтеропатии, нечасты благодаря своевременной диагностике болезни Гиршспрунга. У детей при естественном вскармливании тяжесть симптоматики существенно ниже.

Запор ведет к расширению проксимальной части кишки и вздутию живота. По мере расширения кишки давление в ее просвете повышается, что приводит к снижению кровотока и повреждению слизистой оболочки. Стаз кишечного содержимого способствует развитию бактериальной флоры, что приводит к энтерокоlitу (возбудители — *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы, энтеробактерии), сепсису и кишечной непроходимости. Своевременная диагностика болезни Гиршспрунга до начала энтероколита — важный фактор снижения осложнений и летальных исходов.

У детей старшего возраста болезнь Гиршспрунга следует отличать от других причин вздутия живота и хронического запора (табл. 414.1, рис. 414.1). Из анамнеза часто удается установить случаи затрудненного отхождения стула уже на первой неделе жизни. В левой подвздошной области пальпируют значительное скопление каловых масс, однако при исследовании прямой кишки кал в ней обычно отсутствует. Наконец, при отхождении кала он может состоять из мелких комочков, лент либо иметь жидкую консистенцию. Полифекалия и загрязнение калом нижнего белья у больных с функциональным запором отсутствуют. У новорожденных болезнь Гиршспрунга следует дифференцировать с синдромом мекониевой пробки, мекониевой непроходимостью и атрезией кишки. У детей старшего возраста следует помнить о возможно-

Таблица 414.1

Дифференциальная диагностика болезни Гиршпрунга и функционального запора

Исследование	Функциональный запор	Болезнь Гиршпрунга
<i>Анамнез</i>		
Появление запора	В возрасте старше 2 лет	При рождении
Недержание кала	Часто	Очень редко
Задержка развития	Нечасто	Возможна
Энтероколит	Отсутствует	Возможен
Меры по формированию режима дефекации	Часто	Отсутствуют
<i>Физикальное обследование</i>		
Вздутие живота	Редко	Часто
Отсутствие прибавки массы тела	Редко	Часто
Тонус наружного сфинктера заднего прохода	В норме	В норме
Ректальное исследование	Кал в ампуле прямой кишки	Ампула прямой кишки пуста
Недоедание	Отсутствует	Возможно
<i>Инструментальные методы исследования</i>		
Ректальная манометрия	Растяжение прямой кишки вызывает расслабление внутреннего сфинктера	Растяжение прямой кишки не вызывает расслабления внутреннего сфинктера, либо оно имеет парадоксальный характер
Биопсия прямой кишки	В норме	Отсутствие нейронов межмышечного сплетения
		Усиление окраски на ацетилхолинэстеразу
Ирригоскопия	Большое количество кала, отсутствие переходной зоны	Переходная зона, задержка опорожнения кишки (> 24 ч)

сти триады Куррарино (пороки развития прямой кишки и заднепроходного отверстия — эктопия заднепроходного отверстия, стеноз прямой кишки; аномалии крестца — гипоплазия, недостаточная сегментация; предкрестцовое объемное образование — переднее менингоцеле, тератома, киста).

Ректальное исследование позволяет обнаружить нормальный тонус прямой кишки; вслед за его проведением часто происходит взрывное выделение фекалий и газа с неприятным запахом. Рецидивирующие приступы кишечной непроходимости при задержке кала могут сопровождаться болью и лихорадкой.

Диагностика. Ректальная манометрия и аспирационная биопсия — самые простые и достоверные методы диагностики болезни Гиршпрунга. Ректальная манометрия позволяет оценить давление внутреннего сфинктера заднего прохода по мере раздувания баллона в прямой кишке. В норме растяжение прямой кишки провоцирует рефлекторное снижение тонуса внутреннего сфинктера

заднего прохода. У пациентов с болезнью Гиршпрунга тонус сфинктера не снижается либо парадоксально повышается. Точность метода составляет более 90 %, однако у маленьких детей его выполнение сопряжено с техническими сложностями. Нормальная реакция в ходе ректальной манометрии позволяет исключить болезнь Гиршпрунга; сомнительный или парадоксальный ответ служит показанием к биопсии прямой кишки.

Аспирационную биопсию прямой кишки проводят на расстоянии не ближе 2 см от прямокишечно-заднепроходной (зубчатой) линии; в противном случае биопсия затрагивает зону заднего прохода, для которого характерно пониженное содержание ганглиозных клеток в норме. Биоптат должен содержать достаточный объем подслизистого слоя для определения содержания ганглиозных клеток. Биоптат окрашивают на ацетилхолинэстеразу, что облегчает процесс его интерпретации. У пациентов с аганглиозом определяется большое количество гипертрофированных нервных волокон с по-



Рис. 414.1. Ирригоскопия у мальчика 14 лет с тяжелым запором. Гигантское расширение прямой кишки и дистальной части толстой кишки, характерное для приобретенного функционального мегаколона

вышенной активностью ацетилхолинэстеразы и отсутствие ганглиозных клеток.

По результатам рентгенологического исследования диагноз болезни Гиршпрунга ставят на основании обнаружения переходной зоны между расширенным проксимальным участком кишки и узким дистальным участком, что обусловлено нарушением расслабления из-за отсутствия ганглиозных клеток. Такая переходная зона у детей в возрасте до 1–2 нед. обычно отсутствует; у новорожденных при рентгенографии живота определяют зону по типу трубы, которая соединяет расширенный проксимальный участок и сократившуюся дистальную часть. Рентгенологическое исследование следует проводить без подготовки во избежание кратковременного расширения лишённого ганглиозных клеток фрагмента кишки. У таких пациентов целесообразно повторное исследование по

прошествии суток (рис. 414.2). Значительное количество бария в кишке спустя 24 ч свидетельствует в пользу болезни Гиршпрунга даже при отсутствии переходной зоны. Ирригоскопию с барием используют для оценки распространенности аганглиоза перед оперативным вмешательством, а также для исключения иных заболеваний, приводящих к низкой кишечной непроходимости у новорожденных. При оперативном вмешательстве выполняют биопсию всех слоев стенки кишки для подтверждения диагноза и оценки степени поражения.



Рис. 414.2. Ирригоскопия в боковой проекции у девочки 3 лет с болезнью Гиршпрунга. Аганглионарный дистальный сегмент сужен; выше расположена нормальная расширенная кишка

Лечение. Сразу же после постановки диагноза начинают подготовку к хирургическому лечению. В большинстве случаев показана радикальная операция либо наложение временной колостомы до достижения ребенком возраста 6–12 мес. с последующей радикальной операцией. Существует три варианта хирургического лечения. Первый метод, описанный Свенсоном, сводится к иссечению ли-

шенного ганглиозных клеток участка и наложению анастомоза между проксимальным участком кишки и прямой кишкой на расстоянии 1–2 см от зубчатой (гребенчатой) линии. Эта операция была технически сложна и приводила к развитию двух иных вариантов. Дюамель предложил формировать новую прямую кишку путем низведения фрагмента кишки сзади от аганглионарной прямой кишки. Таким образом, новая прямая кишка приобретает аганглионарную переднюю половину с нормальной чувствительностью и заднюю ганглионарную половину способную к нормальной перистальтике. Хирург Боли описал операцию по удалению слизистой оболочки из аганглионарной прямой кишки и низведению фрагмента с нормальной иннервацией через оставшуюся мышечную манжету; это приводит к формированию обходного пути, минуя патологически измененную кишку. Современные достижения в хирургии позволили выполнять эту процедуру с помощью эндоскопического доступа.

Болезнь Гиршпрунга с ультракоротким сегментом, или ахалазия внутреннего сфинктера заднего прохода, характеризуется ограниченным аганглионарным сегментом в пределах внутреннего сфинктера. Клинические симптомы заболевания аналогичны таковым при функциональном запоре. В аспирационном биоптате прямой кишки ганглионарные клетки присутствуют, однако ее моторика остается нарушенной. Иссечение лоскута мышцы прямой кишки обычно способствует более регулярным сокращениям.

Болезнь Гиршпрунга с длинным сегментом сопровождается поражением толстой и части тонкой кишки. Исследования моторики и аспирационная биопсия прямой кишки определяют признаки болезни Гиршпрунга, однако интерпретация рентгенологических данных затруднена из-за отсутствия переходной зоны. Распространенность аганглиоза оценивают с помощью биопсии в ходе лапаротомии. При поражении толстой кишки на всем протяжении, часто в комплексе с терминальным отделом подвздошной кишки, накладывают илеоанальный анастомоз; при этом сохраняют небольшой фрагмент аганглионарной кишки для обеспечения всасывания воды и формирования более плотного стула.

Прогноз у больных после хирургического лечения обычно удовлетворительный; у большинства из них удается добиться удержания каловых масс. К осложнениям послеоперационного периода от-

носят рецидивирующий энтероколит, стриктуру и выпадение кишки, парапроктит, загрязнение кожи каловыми массами.

Литература

- Baker S. S., Liptak G. S., Colletti R. B.* et al. Constipation in infants and children: Evaluation and treatment: A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 622–6.
- Goran A. G., Teitelbaum D. H.* Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 2000; 180: 382–7.
- De Caluwe D., Yoneda A., Aki U.* et al. internal anal sphincter achalasia: Outcome after internal sphincter myectomy. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 736–8.
- Gereige R. S., Frias J. L.* Is it more than just constipation? *Pediatrics* 2001; 109: 961–5.
- Makitie O., Kaitila I., Rintala R.* Hirschsprung disease associated with severe cartilage-hair hypoplasia. *Pediatr* 2001; 138: 929–31.
- McCabe E. R. B.* Hirschsprung's disease: Dissecting complexity in a pathogenetic network. *Lancet* 2002; 359: 1169–70.
- Parisi M. A., Kapur R.* Genetics of Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 610–7.
- Teitelbaum D. H., Cilley R. E., Sherman N. J.* et al. A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung disease in the newborn period: A multicenter analysis of outcomes. *Ann Surg* 2000; 232: 372–80.
- Van Kuyk E. M., Bruginan-Boezeman A. T. M., Wissink-Es-sink M.* et al. Defecation problems in children with Hirschsprung's disease: A prospective controlled study of a multidisciplinary behavioural treatment. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1153–9.

414.4. СИНДРОМ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ (СИНДРОМ УИЛКИ)

Синдром верхней брыжеечной артерии — это внешнее сдавление двенадцатиперстной кишки в положении ребенка на спине вследствие быстрого снижения массы тела. Полагают, что причиной синдрома является снижение содержания жира в брыжейке и сдавление двенадцатиперстной кишки между верхней брыжеечной артерией (спереди) и аортой (сзади). В качестве возможной иной причины предполагают утрату жира вокруг второго и третьего отделов двенадцатиперстной кишки, что приводит к придавливанию этих отделов к позвоночнику в положении лежа на спине.

Классическим примером может быть подросток, у которого возникает рвота после наложения гипсового корсета в ходе ортопедической операции. К другим сопутствующим факторам относят анорексию, длительный постельный режим, снижение массы тела, операцию на брюшной полости, выраженный поясничный лордоз. Диагноз ставят на основании данных рентгенографии — характерный «обрыв» двенадцатиперстной кишки справа от срединной линии. Непроходимость двенадцатиперстной кишки может сопровождаться дилатацией ее проксимального отдела или желудка.

Лечение этого острого состояния сводится к устранению непроходимости и усилению питания для восстановления нормального анатомического соотношения двенадцатиперстной кишки и окружающих структур. Изменение положение тела (переворачивание пациента на бок или на живот) способствует смещению двенадцатиперстной кишки в сторону и возобновлению возможности приема пищи. В ряде случаев целесообразно назначить прокинетики — метоклопрамид или цизаприд. Если изменение положение тела не нормализует состояние больного, устанавливают назоеюнальный зонд и начинают кормление. Некоторым пациентам требуется перевод на полное парентеральное питание для восстановления жирового запаса либо оперативное вмешательство.

Глава 415

Паралитическая кишечная непроходимость, спайки, инвагинация и выключенная кишечная петля

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

415.1. ПАРАЛИТИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Паралитическая кишечная непроходимость — это несостоятельность кишечной перистальтики без механической обструкции. Отсутствие нормальной

моторики кишки нарушает пассаж содержимого; у детей такое состояние развивается после операции на животе либо инфекции (пневмония, гастроэнтерит, перитонит). Паралитическая кишечная непроходимость часто сопровождается метаболическими нарушениями — уреимией, гипокалиемией и ацидозом и может быть спровоцирована приемом некоторых лекарственных средств (наркотические анальгетики, винкристин либо лоперамид на фоне гастроэнтерита).

Паралитическая кишечная непроходимость характеризуется вздутием живота, на первом этапе — минимальной болью. По мере увеличения вздутия живота боль усиливается. При аускультации перистальтика кишки ослаблена или отсутствует (при механической кишечной непроходимости перистальтика на первом этапе усилена). На обзорной рентгенограмме несколько уровней жидкости по всему животу. Повторные снимки обычно не отражают прогрессирующего растяжения петель кишки, как это имеет место при механической кишечной непроходимости. Исследование с контрастом показывает медленный пассаж бария по ходу кишки и отсутствие механического препятствия.

Лечение направлено на основное заболевание. При выраженном вздутии живота, сильном болевом синдроме или повторной рвоте проводят аспирацию содержимого желудка с помощью назогастрального зонда. После абдоминальной операции паралитическая кишечная непроходимость обычно разрешается в течение 24–72 ч. При длительном ослаблении перистальтики назначают прокинетики — метоклопрамид или эритромицин. Пациентам, получающим в послеоперационном периоде наркотические анальгетики, показаны селективные антагонисты опиатных рецепторов ЖКТ внутрь, которые не влияют на рецепторы ЦНС.

415.2. СПАЙКИ

Спайки — это тяжи фиброзной ткани, распространенная причина тонкокишечной непроходимости у пациентов после абдоминальной операции. Риск развития спаек, приводящих к кишечной непроходимости, у детей не оценивался; согласно различным данным, после операции на брюшной полости он составляет около 2–3%. В большинстве случаев образуется одна спайка, приводящая к непроходимости в любое время на протяжении 2-недельного послеоперационного периода.

Диагноз удается заподозрить у больных с болью в животе, запором, рвотой и сведениями из анамнеза об операции на брюшной полости. Тошнота и рвота появляются вскоре после болевого синдрома. Шум кишечной перистальтики сначала усилен, а живот не вздут. По мере расширения кишки и вздутия живота перистальтика стихает. Лихорадка и лейкоцитоз свидетельствуют о некрозе кишки и перитоните. Обзорная рентгенография живота демонстрирует признаки кишечной непроходимости; для определения уровня обструкции может потребоваться исследование с контрастом.

При подозрении на кишечную непроходимость производят декомпрессию желудка с помощью назогастрального зонда, назначают инфузионную терапию; в предоперационном периоде показаны антибиотики широкого спектра действия. Консервативное лечение противопоказано, за исключением тех случаев, когда состояние пациента стабильно и наблюдаются четкие признаки его улучшения.

415.3. ИНВАГИНАЦИЯ

Инвагинацией называют патологическое состояние, когда одна часть кишечного тракта внедряется в просвет другого, соседнего сегмента. Инвагинация — самая распространенная причина кишечной непроходимости в возрасте от 3 мес. по 6 лет: у детей до 1 года на ее долю приходится 60 % случаев, а в возрасте до 2 лет — 80 % случаев. У новорожденных инвагинация встречается редко. Распространенность этой патологии составляет 1–4:1000 живых новорожденных. Мальчики страдают в 4 раза чаще, чем девочки. В ряде случаев инвагинация разрешается самостоятельно, однако в большинстве случаев при отсутствии лечения развиваются перитонит, перфорация кишки и летальный исход.

Этиология и эпидемиология. Причина инвагинации неизвестна. Пик заболеваемости приходится на осень и весну. Отмечена связь с аденовирусной инфекцией; инвагинация может осложнять средний отит, гастроэнтерит, геморрагический васкулит, острое респираторное заболевание. Риск инвагинации у ребенка в возрасте до 1 года после назначения тетравалентной вакцины против ротавируса существенно повышается (соотношение риска в группе вакцинации и контроля составляет 21:7). Риск существенно повышается после первой дозы вакцины; степень повышения после

второй дозы — ниже. Консультативный комитет по иммунизации в настоящее время не рекомендует эту вакцину к применению. Несмотря на то что человеческий ротавирус дикого типа образует энтеротоксин, в случаях спонтанной инвагинации он обнаруживается редко.

В настоящее время кишечная инфекция либо контакт с новым пищевым белком приводят к отеку пейеровых бляшек в терминальном отделе подвздошной кишки. Это обуславливает выпадение слизистой оболочки подвздошной кишки в просвет толстой кишки, вызывая тем самым инвагинацию. У 2–8 % пациентов удается обнаружить провоцирующий фактор инвагинации (например, дивертикул Меккеля, полип, нейрофиброма, удвоение кишки, гемангиома или злокачественное новообразование — лимфома). Инвагинация может осложнять кровотечение из слизистой оболочки при геморрагическом васкулите или гемофилии. Муковисцидоз — дополнительный фактор риска этого патологического образования. В постоперационном периоде обычно развивается инвагинация в пределах подвздошной кишки в течение 5 дней после абдоминальной операции. Провоцирующий фактор более распространен у детей старше 2 лет. Инвагинация у плода сочетается с развитием атрезии кишки.

Патоморфология. Наиболее распространенные варианты инвагинации — подвздошно-ободочная и подвздошно-подвздошно-ободочная, реже — слепоободочная и совсем редко — исключительно подвздошная. Очень редко верхушку инвагината формирует червеобразный отросток. Один отрезок кишки внедряется в просвет другого, затягивая брыжейку в образующую петлю. Сдавление брыжейки нарушает венозный возврат; развивается застой и отек. Кровотечение из слизистой оболочки влечет выделение стула с примесью крови, а иногда и слизи. Вершина инвагинации может распространяться на поперечную ободочную, нисходящую или сигмовидную кишку, а иногда и до заднепроходного отверстия. Такие случаи следует отличать от выпадения прямой кишки. В большинстве случаев инвагинация в течение суток не приводит к ущемлению кишки, однако позже может развиваться ее некроз и шок.

Клинические проявления. В типичных случаях заболевание начинается остро с сильной пароксизмальной боли в животе, ребенок скрючивается, подтянув к животу согнутые в коленях ноги,

и громко плачет. В перерывах между болевыми приступами ребенок может чувствовать себя хорошо и даже играть, однако при нерасправлении инвагината пациент слабеет и становится сонливым. Иногда сонливость выражена сильнее по сравнению с абдоминальными проявлениями. В итоге развиваются лихорадка и шокоподобное состояние. Пульс становится нитевидным, дыхание — поверхностным и шумным, а боль выражается лишь стоном. У большинства больных отмечают рвоту, более частую на раннем этапе. Позже развивается рвота с примесью желчи. В первые несколько часов возможно отхождение нормального стула. По прошествии времени количество кала уменьшается, а чаще всего дефекация вообще прекращается; количество газов невелико, или они полностью отсутствуют. Выделение крови из заднепроходного канала обычно происходит в течение 12 ч, реже — в первые 1–2 дня после развития симптоматики либо отсутствует вовсе. У 60 % детей наблюдается отхождение стула с примесью алой крови и слизи (*стул по типу смородинового желе*). У некоторых пациентов отмечают лишь раздражительности и сонливость (последняя может быть преходящей либо прогрессирующей).

При пальпации живота обычно удается обнаружить слегка болезненное объемное образование в виде сосиски, преимущественно в правом подреберье, оно способно уплотняться и увеличиваться в размере во время болевого приступа; длинник этого образования расположен вдоль цефалокаудальной оси. При локализации в эпигастриальной области образование располагается поперечно. У 30 % пациентов патологические образования при пальпации не обнаруживаются. Кровянистая слизь при пальцевом исследовании прямой кишки подтверждает инвагинацию. При быстром развитии кишечной непроходимости отмечают вздутие живота и его болезненность при пальпации. В редких случаях имеет место выпадение кишки из заднепроходного канала. Это состояние следует отличать от выпадения прямой кишки.

Илеоилеальная инвагинация может иметь менее характерную клиническую картину, больше напоминающую тонкокишечную непроходимость. *Рецидивирующая инвагинация* развивается в 5–8 % случаев, чаще после консервативного, а не хирургического лечения. *Хроническая инвагинация*,

которая время от времени проявляется легкими симптомами, чаще бывает следствием острого энтерита и может развиваться у ребенка любого возраста.

Диагностика. В типичных случаях сведений из анамнеза и данных физикального обследования бывает достаточно для постановки диагноза. На обзорной рентгенограмме живота в области инвагинации отмечают затенение. При ирригоскопии с барием виден дефект наполнения либо обрыв наполнения в месте инвагинации (рис. 415.1). В инвагинате можно обнаружить центральный столбик бария, а по периферии — тонкий ободок контраста в складках слизистой оболочки наружной кишки, особенно после дефекации. Обратное смещение инвагинированной кишки под давлением контраста и газового растяжения тонкой кишки также ценный рентгенологический признак. Илеоилеальная инвагинация не имеет типичных признаков на рентгенограмме; ее можно заподозрить только лишь на основании растянутых газом петель кишки выше патологического очага. Метод нагнетания воздуха в кишку для диагностики и лечения инвагинации сейчас заменяет бариевую клизму. Попадание воздуха в терминальный отдел подвздош-



Рис. 415.1. Инвагинация кишки у младенца. Непроходимость проксимального отдела поперечной ободочной кишки. Контрастный материал определяется между стенками в области инвагинации; наружный фрагмент кишки извитой

ной кишки и исчезновение объемного образования в области илеоцекального клапана подтверждает разрешение инвагинации. Метод нагнетания воздуха сопряжен с меньшим числом осложнений и меньшим облучением пациента по сравнению с традиционной бариевой клизмой.

В диагностике инвагинации применяют УЗИ. Обнаружение трубчатого образования в продольной плоскости либо картины по типу мишени в поперечной свидетельствует об инвагинации (рис. 415.2). УЗИ также эффективно для оценки эффективности бариевой клизмы либо нагнетания воздуха в кишку.



Рис. 415.2. УЗИ в поперечной плоскости инвагинации илеоцекальной области. Петля внутри петли

Дифференциальная диагностика. Диагностика инвагинации у ребенка с *гастроэнтеритом* затруднительна: к характерным признакам относят изменение течения заболевания, характера боли и рвоты либо появление крови из прямой кишки. Стул с примесью крови и схваткообразная боль в животе у ребенка с *энтероколитом* требуют исключения инвагинации, поскольку для энтероколита характерна более легкая постоянная боль, а также диарея и плохое самочувствие между болевыми приступами. Кровотечение из *дивертикула Меккеля* обычно не сопровождается болью. Поражение суставов и мелкоточечные геморрагии часто, но не всегда сопровождают кишечное кровотечение при геморрагическом васкулите. А поскольку инвагинация может быть его осложнением, больным показано УЗИ.

Лечение. Выправление (дезинвагинация) кишки при острой инвагинации — неотложное мероприятие, которое выполняют сразу же в процессе подготовки к возможному оперативному вмешательству. Выправление не показано при длительной инвагинации с признаками шока, симптомах раздражения брюшины, перфорации кишки или пневматоза кишечника.

Эффективность дезинвагинации в процессе клизмы с барием или воздухом составляет 70–90 % в течение первых 48 ч и около 50 % в более поздний срок; для контроля эффективности процедуры применяют также УЗИ. Перфорация кишки после попытки дезинвагинации с помощью клизмы с барием или физиологическим раствором составляет 0,5–2,5 %, при использовании воздуха — 0,1–0,2 %.

Илеоилеальная инвагинация хорошо видна в ходе УЗИ живота. Выправление такой инвагинации клизмой с барием, физиологическим раствором либо путем нагнетания воздуха может оказаться неэффективным. Такой вариант инвагинации может развиваться бессимптомно после абдоминальной операции; при невозможности самостоятельного выправления проводят повторную операцию. Если ручная дезинвагинация невозможна либо кишка нежизнеспособна, ее резецируют с наложением анастомоза конец в конец.

Прогноз. В отсутствие лечения инвагинация у ребенка в большинстве случаев приводит к летальному исходу; вероятность спонтанного выздоровления непосредственно зависит от длительности инвагинации до выправления. Выздоровление без последствий возможно при инвагинации менее суток; летальность резко возрастает при сохраняющейся инвагинации более суток, особенно более 2 сут. Самостоятельная дезинвагинация в процессе подготовки к оперативному вмешательству встречается редко.

Рецидив инвагинации после ее выправления с помощью клизмы с барием составляет около 10 %, после оперативного вмешательства — 2–5 %. Рецидива после резекции кишки не бывает. Есть сведения, что назначение дексаметазона снижает частоту рецидивов инвагинации. Для выправления рецидивирующей инвагинации обычно весьма эффективна клизма с барием. При инвагинации как осложнении лимфосаркомы, полипа или дивертикула Меккеля целесообразность применения клизмы с барием невелика. При своевременном

адекватном оперативном вмешательстве риск летального исхода минимален.

415.4. ВЫКЛЮЧЕННАЯ КИШЕЧНАЯ ПЕТЛЯ

Кишечная непроходимость может быть вызвана дефектом брыжейки (внутренняя грыжа); через этот дефект может проникать петля тонкой кишки с последующим ущемлением. Нарушение кровотока приводит к ишемии и гангрене. К симптомам выключенной кишечной петли относят рвоту с примесью желчи, вздутие и боль в животе. Симптомы раздражения брюшины свидетельствуют об ишемии кишки. На обзорной рентгенограмме живота признаки тонкокишечной непроходимости или свободный воздух в брюшной полости (что свидетельствует о перфорации кишки). Симптоматическое лечение включает инфузионную терапию, антибиотики и аспирацию содержимого желудка через назогастральный зонд. Своевременное оперативное вмешательство позволяет предупредить гангрену кишки. При самостоятельном выходе петли из дефекта брыжейки происходит разрешение непроходимости.

Литература

- de Vries S., Sleeboom C., Aronson D. C.* Postoperative intussusception in children. *Br J Surg* 1999; 86: 81–3.
- Hadidi A. T., El Shal N.* Childhood intussusception: A comparative study of nonsurgical management. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 304–7.
- Lin S. L., Kong M. S., Hwang D. S.* Decreasing early recurrence rate of acute intussusception by the use of dexamethasone. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 551–2.
- Murphy T. V., Gargiullo P. M., Massoudi M. S. et al.* Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564–72.
- Navarro O., Dugougeat F., Kornecki A. et al.* The impact of imaging in the management of intussusception owing to pathologic lead points in children: A review of 43 cases. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 594–603.
- Taguchi A., Sharma N., Saleem R. M. et al.* Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001; 345: 935–40.
- Weber P., Von Lengerke H. J., Oleszczuk-Rascke K. et al.* Internal abdominal hernias in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 358–62.
- Yoon C. H., Kim H. J., Goo H. W.* Intussusception in children: US-guided pneumatic reduction — initial experience. *Radiology* 2001; 218: 85–8.

Глава 416

Инородные тела и безоары

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

416.1. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА В ЖЕЛУДКЕ И КИШКЕ

80 % всех случаев инородных тел в ЖКТ приходится на детский возраст; их пик — возраст от 6 мес. по 3 лет. Чаще всего маленькие дети проглатывают монеты. У детей старшего возраста, подростков и взрослых самое распространенное инородное тело — рыбная или куриная кость. Риск попадания инородного тела повышается после употребления алкогольных либо холодных напитков, что связано со снижением чувствительности в полости рта. У маленьких детей и лиц с психическими заболеваниями отмечают повторные случаи инородных тел в ЖКТ. В 80–90 % случаев не требуется медицинской помощи — инородные предметы выходят самостоятельно. У 10–20 % пациентов необходимо удалять инородное тело в процессе эндоскопии, и лишь в 1 % случаев требуется оперативное вмешательство. Оказавшись в желудке, 95 % инородных тел беспрепятственно минует кишку и выходит самостоятельно. Перфорация органов ЖКТ отмечается менее чем в 1 % случаев. Преимущественная локализация перфораций — в местах физиологических сфинктеров (пилорический отдел желудка, илеоцекальный клапан), в изгибах кишки (двенадцатиперстная кишка), в местах врожденных аномалий (перепончатый стеноз, диафрагма, дивертикул) либо в зонах оперативного вмешательства.

При заглатывании непищевых инородных тел пациенты обычно могут описать этот момент. Иногда свидетелями могут стать родители ребенка. Около 90 % инородных тел рентгеноконтрастны, поэтому всем пострадавшим проводят рентгенологическое исследование для установления типа, количества и локализации инородных тел. Для обнаружения кусочков пластика или игрушек возможно применение рентгеноконтрастных средств.

Консервативные меры рекомендуют в большинстве случаев, когда инородное тело миновало пищевод и проникло в желудок. Большинство предметов проходит через кишку в течение 4–6 дней,

хотя в ряде случаев этот процесс может занять 3–4 нед. В этот период родителям рекомендуют поддерживать у ребенка обычный рацион и регулярно просматривать каловые массы. Слабительные средства противопоказаны. Продвижение длинных или острых предметов контролируют рентгенологически. Родителей и пациентов инструктируют немедленно сообщать врачу о появлении боли в животе, рвоты (в том числе с примесью крови), стойкой лихорадки, мелены. Сохранение инородного тела в ЖКТ на протяжении 3–4 нед. редко приводит к перфорации; причиной невозможности самостоятельного выхода инородного тела может быть врожденная или приобретенная аномалия строения кишки.

У детей старшего возраста овальные предметы диаметром более 5 см и толщиной более 2 см могут застревать в желудке, что требует их извлечения при эндоскопическом исследовании. Тонкие предметы длиной более 10 см обычно застревают в изгибе двенадцатиперстной кишки. У детей в возрасте до 3 лет предметы длиной более 3 см или диаметром более 20 мм не могут пройти через привратник желудка. Открытые английские булавки извлекают в процессе эндоскопического исследования, однако при проглатывании иных острых предметов возможно консервативное лечение. Лекарственные препараты и химические вещества (препараты железа или пакеты кокаина) извлекают в ходе оперативного вмешательства; на первом этапе возможно промывание кишечника полиэтиленгликолем.

Иногда дети помещают предметы в прямую кишку. Мелкие тупые предметы выходят самостоятельно, крупные и острые предметы требуют извлечения. Перед началом извлечения с помощью пальца либо в ходе эндоскопического исследования больному дают седативные средства, что позволяет расслабить сфинктер заднего прохода. Если предмет находится за пределами прямой кишки, рекомендуют наблюдение в течение 12–24 ч; за это время предмет опускается в прямую кишку.

416.2. БЕЗОАРЫ

Безоаром называют скопление экзогенных веществ в желудке или кишке. Чаще всего безоары обнаруживают у женщин с нарушениями личности или у пациентов с неврологическими заболеваниями. При абдоминальной операции в анамнезе

риск образования безоаров возрастает. Пик начала симптоматики приходится на возраст 10–20 лет. Классификация безоаров основана на их составе. Трихобезоары состоят из волос пациента, фитобезоары — из растительного и животного материала. Распространенные в прошлом у недоношенных детей лактобезоары объяснялись высоким содержанием кальция и казеина в некоторых смесях. Проглоченная жевательная резинка также может вести к образованию безоара.

Трихобезоары могут достигать больших размеров и формировать цилиндры в просвете желудка; иногда они проникают в луковицу двенадцатиперстной кишки. К клиническим проявлениям относят симптомы обструкции выносящего отдела желудка или частичной кишечной непроходимости, включая рвоту, анорексию и снижение массы тела. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль в животе, вздутие живота, неприятный запах изо рта. При физикальном обследовании обнаруживают очаговую алопецию и плотное объемное образование в левом подреберье. Иногда у больных из-за сопутствующего гастрита развивается железодефицитная анемия, гипопропротеинемия или стеаторея. Фитобезоары имеют сходные проявления.

Безоары обнаруживают на обзорной рентгенограмме живота, а также при УЗИ или КТ. Безоары желудка извлекают в процессе эндоскопического исследования. Лактобезоары обычно растворяются при воздержании от кормления в течение 24–48 ч.

ЛИТЕРАТУРА

- Efrati Y., Freud E., Serour F. et al.* Phytobezoar-induced ileal and colonic obstruction in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 214–6.
- Karjoo M.* Caustic ingestion and foreign bodies in the gastrointestinal system. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 516–22.
- Kim J. K., Kim S. S., Kim J. I. et al.* Management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: An analysis of 104 cases in children. *Endoscopy* 1999; 31: 302–4.
- Milov D. E., Andres J. M., Ewhart N. A. et al.* Chewing gum bezoars of the gastrointestinal tract. *Pediatrics* 1998; 102: e22.
- Ripolles T., Garcia-Aguayo J., Martinez M. J. et al.* Gastrointestinal bezoars: Sonographic and CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 65–9.
- Stack L. B., Munter D. W.* Foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 493–521.

Глава 417

Язвенная болезнь

Франциско А. Сильвестер
(Francisco A. Sylvester)

Язва представляет собой глубокое повреждение, которое нарушает целостность эпителия и проникает через мышечную пластинку слизистой оболочки, эрозии расположены поверхностно и не повреждают мышечную пластинку. Оба морфологических образования часто развиваются на фоне воспаления слизистой оболочки желудка (например, при *гастрите*).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у детей отмечается редко; точные механизмы этого неизвестны. Гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть как первичными, так и вторичными. Эта произвольная классификация была предложена до установления связи между *Helicobacter pylori* и язвенной болезнью.

Большинство детей с обострением гастрита или язвенной болезни имеют сопутствующее системное заболевание — тяжелый сепсис, травму головы или тела, ожог — либо принимают препараты группы НПВС. Кроме того, воспаление верхних отделов ЖКТ наблюдается при воспалительных заболеваниях кишки (особенно при болезни Крона), эозинофильном гастроэнтерите, аллергической энтеропатии, гипертрофическом гастрите (болезнь Менетрие), аутоиммунном гастрите, лимфоцитарном (вариолиформном) гастрите и синдроме Золингера—Эллисона. Иногда вторичная язва образуется как следствие заболеваний печени, муковисцидоза и серповидноклеточной анемии.

Первичный гастрит и/или язвенная болезнь развивается у ребенка с отсутствием каких-либо системных заболеваний. В большинстве этих случаев этиологическим фактором выступает инфицирование *Helicobacter pylori*. Этот возбудитель представляет собой грамотрицательную спиральную бактерию с несколькими жгутиками на конце, которая живет преимущественно в слизистом слое, покрывающем эпителиальные клетки желудка. Определенная доля этих бактерий фиксируется к эпителиоцитам желудка с помощью специфических адгезинов. *H. pylori* продуцирует уреазу —

фермент, превращающий мочевины желудочного сока в аммиак и бикарбонат; это свойство позволяет бактерии выживать в агрессивной кислой среде желудка. Образующиеся из мочевины в результате ферментативной реакции продукты создают благоприятное микроокружение. Описанная особенность возбудителя лежит в основе нескольких диагностических тестов — например, уреазной пробы или экспираторной пробы с мочевиной (см. ниже). Человек представляет собой первичную среду обитания для *H. pylori* (у известных животных и насекомых этот возбудитель не обнаружен). Вместе с тем представители *Helicobacter spp.* обнаружены у многих животных. Известны случаи инфицирования человека возбудителями хеликобактериоза у домашних животных (например, *H. heilmannii*).

В большинстве случаев инфицирование человека *H. pylori* происходит в детстве (до 5 лет). Точный механизм передачи возбудителя до настоящего времени не установлен; однако предполагают контактный и бытовой механизмы передачи. К путям передачи относят фекально-оральный, гастрооральный (при рвоте) и орально-оральный. К факторам риска инфицирования относят скученность и антисанитарию. Наибольшее распространение *H. pylori* получил в развивающихся странах, где количество инфицированных лиц достигает 90 %. В Северной Америке хеликобактером инфицирован каждый третий житель; с течением времени распространенность этой инфекции может снижаться.

Основываясь на данных эпидемиологических и экспериментальных исследований, доказано, что инфицирование *H. pylori*, особенно в раннем возрасте, повышает риск аденокарциномы желудка и MALT-лимфомы. Весьма вероятно, что для развития злокачественных новообразований желудка требуется воздействие дополнительных факторов (диета с высоким содержанием соли, малым количеством фруктов и овощей, прочие факторы внешней среды). Исследований, подтверждающих снижение вероятности рака желудка после эрадикации хеликобактера в детском возрасте, до настоящего времени не проводилось.

Несмотря на то что инфицирование *H. pylori* влечет бурный иммунный ответ со стороны желудка, у людей, как правило, развивается хроническая инфекция (исключение составляют больные, получавшие антибиотики). В большинстве случаев хеликобактериоз не имеет клинической симптоматики, даже при обострении хронического гастрита.

Серологические, эндоскопические исследования и испытания лекарственных препаратов у взрослых пациентов с симптомами диспепсии (боль или неприятные ощущения в животе) показали, что при отсутствии язвенной болезни *H. pylori* не вызывает болевого синдрома. Исследования у детей также поставили под сомнение роль хеликобактера в развитии болевого синдрома при отсутствии язвенной болезни. В руководствах Североамериканского общества педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов содержатся сведения о том, что цель обследования детей с жалобами на боль в животе сводится к определению причины этих жалоб, а не к обнаружению хеликобактера.

Патогенез. Патогенез язвенной болезни до конца не установлен. Образование язвы происходит в том случае, если факторы агрессии (кислота желудка, пищеварительные ферменты, продукты жизнедеятельности *H. pylori*) преобладают над факторами защиты слизистой оболочки (защитный слой, содержащий слизь и бикарбонат, эпителиальная выстилка слизистой оболочки желудка, кровотоки в слизистой оболочке, простагландины). У пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки может отмечаться повышенная секреция кислоты, тогда как при язве желудка этот показатель, наоборот, снижен. Применение НПВС тормозит синтез защитных простагландинов и снижают выработку бикарбоната слизистой оболочкой. Инфицирование *H. pylori* и повышение кислотности химуса, поступающего в двенадцатиперстную кишку, влекут резкую активацию секреции бикарбоната. Таким образом, у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки способность гликопротеидов слизи к нормальному процессу полимеризации может оказаться нарушенной. Существует генетическая предрасположенность к язвенной болезни: у некоторых детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а также у их родителей отмечают повышенный уровень секреции пепсиногена I. Язвенной болезнью может страдать любой из родителей больного ребенка.

Клинические проявления. Классические признаки язвенной болезни — боль в эпигастральной области, которая облегчается после приема пищи, — присутствуют лишь у некоторых детей. В большинстве случаев дети жалуются на боль во всем животе либо в околопупочной области. Вместе с тем большинство пациентов с описанными выше жалобами или дискомфортом в животе стра-

дают не язвенной болезнью, а функциональными расстройствами, например синдромом раздраженной кишки или функциональной диспепсией соответственно. При язвенной болезни изредка возникают острая боль вследствие перфорации язвы или клинические проявления панкреатита из-за пенетрирующей язвы. В ряде случаев отмечают желудочно-кишечное кровотечение, которое сопровождается рвотой с примесью крови и/или меленой. При активном кровотечении и ускоренном прохождении пищи можно обнаружить алую кровь при пальцевом ректальном исследовании. Рвота может быть проявлением обструкции выходного отдела желудка.

В первый месяц жизни основными проявлениями язвенной болезни служат кровотечение и перфорация. У детей в возрасте до 2 лет к характерным проявлениям относят рвоту, замедление роста и желудочно-кишечное кровотечение. В дошкольном возрасте возникают новые признаки — боль в околопупочной области после еды; характерны рвота и кровотечение. У детей старше 6 лет клинические проявления язвенной болезни аналогичны таковым у взрослых пациентов: боль в эпигастральной области, острое или хроническое желудочно-кишечное кровотечение (рвота с примесью крови, неизменная кровь в кале, мелена), которое часто ведет к железодефицитной анемии. Мальчики страдают чаще; в большинстве случаев характерен семейный анамнез. Боль преимущественно тупая и ноющая, а не острая или жгучая, как у взрослых. Длительность боли — от нескольких минут до часов; обострения и ремиссии сменяют друг друга с частотой от нескольких недель и до месяцев. Характерна ночная боль. До 33 % пациентов сообщают о наличии у них в прошлом типичной боли, которая быстро разрешалась после приема антацидов. Изредка у пациентов с острой или хронической кровопотерей, перфорацией или пенетрацией язвы развиваются шок, анемия, перитонит или панкреатит. При выраженном воспалении и отеке возможна острая или хроническая непроходимость желудка.

Диагностика. Методом выбора в диагностике язвенной болезни у детей является эндоскопическое исследование. Оно позволяет исследовать верхний отдел ЖКТ и обнаружить воспаление, эрозии и язвы, а также взять образцы биоптата для микроскопии и других исследований. Фиброгастроуденоскопия применяется и с лечебной

целью, позволяя клипировать, перевязать, коагулировать или иссекать кровоточащую область. Опытный эндоскопист должен уметь выполнять все эти процедуры. К недостаткам метода относят высокую стоимость оборудования, а также необходимость седации или анестезии.

Контрастная рентгенография имеет ограниченное использование в диагностике язвенной болезни в педиатрии, поскольку характеризуется большим числом ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Вместе с тем это исследование позволяет оценить анатомию желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для диагностики хеликобактериоза предложен ряд инвазивных и неинвазивных методик. Их рекомендуют лишь у детей с подтвержденной язвенной болезнью либо MALT-лимфомой. Плановое назначение этих исследований детям с рецидивирующей болью в животе либо здоровым детям не показано. Точность таких диагностических методов зависит в большой степени от распространенности *H. pylori* в обществе. В регионах с низкой распространенностью инфекции (например, в Северной Америке) фиброгастродуоденоскопия — самый надежный способ диагностики не только инфекции, но и ее последствий. В антральном отделе у инфицированных хеликобактером детей удается обнаружить мелкие узелки — лимфоидные фолликулы. Для подтверждения инфекции образцы биоптата берут из антрального отдела, тела и переходной зоны желудка. Это обстоятельство имеет особое значение у пациентов, получающих антациды, поскольку в таких случаях *H. pylori* может мигрировать в проксимальном направлении, покидая антральный отдел. Биоптаты окрашивают для микробиологического и гистологического исследований (в последнем случае определяют тяжесть и длительность гастрита). Биоптаты используют также для уреазной пробы. Суть метода заключается в том, что биоптаты помещают в агар, содержащий pH-чувствительный краситель. Наличие в образце микроорганизмов, продуцирующих уреазу, изменяет цвет. Посев возбудителя в микроаэрофильной среде позволяет оценить его чувствительность к антибиотикам, особенно при неэффективности антихеликобактерной терапии. *H. pylori* не растет на обычных средах, поэтому его посев должен выполнять опытный микробиолог.

К неинвазивным методам исследования относят определение антител к *H. pylori* в сыворотке крови,

цельной крови, моче или слюне, а также обнаружение антигенов *H. pylori* в кале. Перечисленные методы имеют низкую чувствительность и специфичность в регионах с низкой распространенностью инфекции, особенно при использовании у детей. Поэтому рекомендаций по лечению на основании этих исследований не дают. Большинство этих методов не позволяет отличить наличие инфекции в настоящем или прошлом, а потому не способно оценить эффективность лечения. Экспираторная проба с мочевиной — еще один неинвазивный метод, в котором используется мочевины, меченная радионуклидами углерода (^{13}C или ^{14}C). Мочевину назначают пациенту внутрь, а затем изучают пробы выдыхаемого воздуха на присутствие меченого радионуклидом углекислого газа, который выделяется при распаде мочевины в желудке. Экспираторная проба с мочевиной обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако в педиатрии этот метод пока не стандартизован. К недостаткам относят невозможность выполнения у маленьких детей, поскольку методика требует сознательного выдоха определенного объема воздуха. Беспокойство относительно влияния радиоактивности на растущий организм требует использования нерадиоактивного изотопа углерода — ^{13}C . Методика анализа образцов, содержащих ^{13}C , имеет ограниченное распространение, поэтому стоимость такого исследования может оказаться высока. Образцы выдыхаемого воздуха необходимо срочно направлять в лабораторию. Кроме того, на результаты исследования может оказать влияние предварительное лечение антибиотиками либо ингибиторами H^+ , K^+ -АТФазы. Перспективным методом является обнаружение антигенов в кале, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью у детей. К недостаткам относят необходимость получения образца свежего стула, отказ некоторых пациентов предоставить этот образец, а также длительное сохранение антигенов *H. pylori* в кале даже после успешной эрадикации.

Лечение. Лечение показано пациентам с подтвержденной хеликобактерной инфекцией и язвенной болезнью (независимо от локализации), а также больным с наличием в анамнезе сведений о язвенной болезни, MALT-лимфоме или атрофическом гастрите с кишечной метаплазией. При отсутствии убедительных данных решение о начале лечения больного с гастритом, но без язвенной болезни зависит от совместного решения врача и самого

Таблица 417.1

Рекомендуемые для детей схемы эрадикации хеликобактериоза

Лекарственный препарат	Доза
<i>1-я линия</i>	
Амоксициллин Кларитромицин Ингибитор Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы: омепразол (или сравнимые по эффекту дозы иных препаратов из этой группы)	50 мг/кг/сут до 1 г 2 раза в день 15 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 1 мг/кг/сут до 20 мг 2 раза в день
Амоксициллин Метронидазол Ингибитор Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы: омепразол (или сравнимые по эффекту дозы иных препаратов из этой группы)	50 мг/кг/сут до 1 г 2 раза в день 20 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 1 мг/кг/сут до 20 мг 2 раза в день
Кларитромицин Метронидазол Ингибитор Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы: омепразол (или сравнимые по эффекту дозы иных препаратов из этой группы)	15 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 20 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 1 мг/кг/сут до 20 мг 2 раза в день
<i>2-я линия</i>	
Висмута субсалицилат Метронидазол Ингибитор Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы: омепразол (или сравнимые по эффекту дозы иных препаратов этой группы) + дополнительный антибиотик: Амоксициллин, или Тетрациклин, или Кларитромицин	1 таб. (262 мг) 4 раза в день или 15 мл (17,6 мг/мл 4 раза в день) 20 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 1 мг/кг/сут до 20 мг 2 раза в день
Ранитидина висмута цитрат Кларитромицин Метронидазол	1 таб. 4 раза в день 15 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день 20 мг/кг/сут до 500 мг 2 раза в день

Gold B. D. et al. Medicalposition statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490–7.

информированного пациента. Пользу эрадикации хеликобактерной инфекции следует соотносить с ее побочными эффектами, стоимостью и риском появления устойчивых к лечению штаммов. Существует несколько схем эрадикации *H. pylori*. Они включают по меньшей мере два антибиотика и мощный антацидный препарат (табл. 417.1); срок лечения — 1–2 нед., эффективность — более 80 %.

417.1. ВТОРИЧНАЯ, ИЛИ СТРЕССОВАЯ, ЯЗВА

Причины развития вторичной пептической язвы до настоящего времени не установлены; здесь играет роль множество факторов, угнетающих защитные механизмы в организме. Определяющим фактором острой стрессовой язвы выступает кровоток в слизистой оболочке; меньшее значение имеют защитные свойства слизи, синтез простагландинов, продукция кислоты и пролиферация клеток.

Клинические проявления. Причиной стрессовой язвы у новорожденных бывают сепсис, ды-

хательная или сердечная недостаточность, травма, дегидратация. В старшем возрасте язва также связана с травмой либо иными угрожающими жизни состояниями. Стрессовая язва и эрозии слизистой оболочки желудка при ожоге кожных покровов носят название *язв Курлинга*. Они сочетаются с нормальной желудочной секрецией и возникают у пациентов, площадь ожога тела у которых составляет более 25 %. *Язва Кушинга* развивается в ответ на травму или оперативное вмешательство и характеризуется повышенной секрецией желудка. В большинстве случаев стрессовая язва имеет бессимптомное течение и массовый характер, нередко приводя к летальному исходу в результате тяжелого кровотечения или перфорации. К важным факторам тяжелого желудочно-кишечного кровотечения относят нарушение гемостаза, гипотензию и применение ИВЛ. Частое начальное проявление такой язвы — перфорация или сильное кровотечение (чаще).

Лекарственная язва. К распространенным причинам гастрита и эрозий относят НПВС, вклю-

чая аспирин. Полагают, что эти препараты вызывают повреждение слизистой оболочки путем торможения синтеза простагландинов, угнетения клеточной пролиферации, секреции бикарбоната и слизи. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают меньше таких побочных эффектов.

Известно, что алкоголь и курение оказывают неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. Несмотря на спорные данные исследований, метаанализ проведенных испытаний свидетельствует о статистической связи между назначением кортикостероидов и развитием язвенной болезни у детей. Доказано, что кортикостероиды угнетают местную выработку слизи и простагландинов. К другим лекарственным средствам, которые могут привести к гастриту, относят препараты железа, соли кальция, калия хлорид и антибиотики — хлорамфеникол, пенициллин, тетрациклины и цефалоспорины.

Лечение вторичной язвы аналогично таковому при первичной. В каждом случае следует по возможности устранить исходную причину. Вторичная язва часто осложняется кровотечением и реже перфорацией, что требует выполнения неотложных мероприятий. Для профилактики язвы желудка следует поддерживать рН на уровне более 3,5 в течение 6 нед.

Антациды используют для нейтрализации кислоты после ее секреции. Буферная способность антацидов, равно как и рекомендации по их использованию, существенно разнятся. Цель лечения — повысить показатель рН до уровня более 5. Максимальная доза антацидов в виде концентрированной жидкости для взрослого человека составляет 15 мл на прием; для детей эта доза точно не установлена и варьирует в зависимости от секреции кислоты желудком, а также буферной емкости самого препарата. Некоторые авторы рекомендуют назначать антациды в дозе 1 мл/кг на прием. Большая часть этих препаратов представляет собой смесь солей магния и алюминия. Ионы магния вызывают диарею, тогда как ионы алюминия — запор. Гидроксид алюминия связывается с фосфатами, содержащимися в пище, и препятствует их всасыванию. При продолжительном применении высоких доз препаратов алюминия в организме развивается дефицит фосфора и проявляется токсическое действие алюминия — анорексия, остеомалация, остеопороз. При заболевании почек отравление солями алюминия развивается быстрее. Антациды на основе

солей кальция дают эффект рикошета (усиление секреции кислоты после израсходования буферной емкости).

Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, подавляющие секрецию кислоты, широко используются в клинике, несмотря на отсутствие одобрения их применения у детей. Циметидин в суточной дозе 20–40 мг/кг в 4 приема и ранитидин в суточной дозе 4–6 мг/кг в 2 приема получили самое широкое распространение в жидкой лекарственной форме. Они быстро всасываются и могут применяться с пищей. Кроме того, эти препараты можно вводить внутривенно, в том числе в составе парентеральных питательных смесей.

Ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы (например, омепразол или лансопризол) оказывают самое сильное действие, а потому сопряжены с повышенным риском избыточного роста бактерий вследствие ахлоргидрии. У взрослых процесс заживления язвы занимает 4 нед.; ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы входят в состав различных схем эрадикации хеликобактера.

Сукральфат в кислой среде желудка превращается в пастообразную массу, которая формирует на поверхности воспаленной слизистой оболочки и язвы защитную пленку. Опыт применения этого препарата у детей ограничен. Доза для взрослых составляет по 10 мл (1 г) суспензии 4 раза в день натощак.

В исследованиях на взрослых людях показано, что мизопростол — аналог простагландина — эффективен для профилактики и лечения язвы на фоне приема НПВС. Использование этого препарата ограничено побочными эффектами со стороны ЖКТ (боль в животе, диарея). Исследования на взрослых показали, что омепразол обладает максимальной эффективностью при лечении эрозий и язв, вызванных приемом НПВС. Октреотид снижает кровоток во внутренних органах и способен остановить активное кровотечение. Для контроля за кровотечением и оценки эффективности медикаментозной терапии применяют фиброгастродуоденоскопию.

417.2. СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА–ЭЛЛИСОНА

Этот редкий синдром характеризуется образованием множественных рецидивирующих язв двенадцатиперстной и тощей кишки, а иногда сопровож-

дается диареей. При синдроме Золлингера–Эллисона желудочную секрецию стимулирует сывороточный гастрин и другие гормоны, секретируемые островковыми клетками поджелудочной железы вследствие их гипертрофии или развития опухоли. Гипергастринемия, хотя и менее выраженная чем при синдроме Золлингера–Эллисона, наблюдается у больных со стенозом привратника, синдромом короткой кишки, гиперпаратиреозом, феохромоцитомой и различными эндокринными опухолями. При невозможности радикального удаления этих опухолей назначают блокаторы H_2 -рецепторов или ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы.

ЛИТЕРАТУРА

- Blaser M. J.* Helicobacter pylori and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507.
- Bode G., Rothenbacher D., Brenner H.* et al. Helicobacter pylori and abdominal symptoms: A population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101: 634.
- Braden B., Posselt H. G., Ahrens P.* et al. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for Helicobacter pylori screening in children. *Pediatrics* 2000; 106: 115.
- Brown L. M.* Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283.
- Cook D., Guyatt G., Marshall J.* et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338: 791.
- Dohil R., Hassall E., Jevon G., Dimmick J.* Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 378.
- Gold B. D., Colletti R. B., Abbott M.* et al. The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490.
- Hassall E.* Peptic ulcer disease and current approaches to Helicobacter pylori. *J Pediatr* 2001; 138: 462.
- Hawkey C. J., Karrasch J. A., Szczepanski L.* et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727.
- Imrie C., Rowland M., Bourke B., Drumm B.* Is Helicobacter pylori infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373.
- Moshkowitz M., Reif S., Brill S.* et al. One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin, and nitroimidazole for Helicobacter pylori infection in children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 102: 64. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/10211/el4>.
- Rauws B. A. J., van der Hulst R. W. M.* The management of H. pylori infection. *BMJ* 1998; 316: 162.
- Rowland M., Lambert L., Gormally S.* et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815.
- Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L.* et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000; 284: 1247.
- Stringer, Veysi V. T., Puntis J. W.* et al. Gastroduodenal ulcers in the Helicobacter pylori era. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1181.
- Tobin J. M., Sinha B., Ramani P.* et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: A blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 443.
- Torres J., Perez-Perez G., Goodman K. J.* et al. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431.
- Yanez P., la Garza A. M., Perez-Perez G.* et al. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Res* 2001; 31: 415.
- Yeomans N. D., Tulassay Z., Juhasz L.* et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719.

Глава 418

Воспалительные заболевания кишечника

Джеффри Хиамс (Jeffrey Hyams)

Термин «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) используют для объединения двух различных заболеваний — болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Этиология этих заболеваний изучена недостаточно; оба они характеризуются непредсказуемым рецидивирующим течением. Чаще всего ВЗК дебютируют в подростковом возрасте или у молодых взрослых. Доказано, что пик заболеваемости приходится на 15–25 и 50–80 лет (последний пик выражен менее значительно). Вместе с тем ВЗК могут быть в любом возрасте, в том числе и на первом году жизни. Распространенность их выше среди горожан по сравнению с сельскими жителями. В развитых странах болезнь Крона и неспецифический язвенный колит — основные при-

чины хронического воспаления кишечника у детей старше 3 лет.

Патогенез ВЗК включает *генетические факторы и влияние окружающей среды*. Эти нозологические формы получили широкое распространение у евреев, однако заболеваемость зависит от региона их проживания. В Африке у негров эти заболевания встречаются редко, однако в США их заболеваемость сравнялась с белыми. В США латиноамериканцы и выходцы из Азии болеют значительно реже по сравнению с белыми и неграми. Риск ВЗК среди членов семьи больного человека составляет 7–22 %, однако вероятность заболевания у ребенка, оба родителя которого страдают ВЗК, повышается до 35 %. Близкие родственники человека с неспецифическим язвенным колитом имеют больший риск его развития, чем болезни Крона. В отношении родственников пациента с болезнью Крона наблюдается сходная картина: риск одноименного заболевания несколько выше. В семье с болезнью Крона наблюдается антиципация (в каждом последующем поколении заболевание развивается раньше).

О важности генетических факторов при ВЗК свидетельствует более высокая конкордантность среди гомозиготных, нежели гетерозиготных близнецов. Конкордантность среди близнецов выше для болезни Крона, чем для неспецифического язвенного колита. С ВЗК могут сочетаться наследственные болезни — синдромы Тернера, Хержманского—Пудлака, гликогеноз типа Ib, различные иммунодефициты. Гены, которые принимают участие в развитии болезни Крона, располагаются на хромосомах 5 и 16. К возможному гену на хромосоме 6 относят *NOD2* (другое название *CARD1* — *carap activation and recruitment domain* — область набора и активации капазы), который экспрессируется в макрофагах и принимает участие во взаимодействии липополисахаридов бактерии с клеткой человека. Гомозиготные лица по мутациям гена *NOD2* имеют 20-кратный риск болезни Крона. Вместе с тем всего лишь 20 % больных являются гомозиготами по мутациям этого гена. Антитела к перинуклеарным антигенам в цитоплазме нейтрофилов обнаруживают у 70 % больных с неспецифическим язвенным колитом и менее чем у 20 % с болезнью Крона; полагают, что эти антитела отражают наследственно обусловленные нарушения регуляции иммунитета.

Важное значение имеют факторы внешней среды, что объясняет дискордантность между близнецами, а также различную заболеваемость представителей одной расы, проживающих в различных регионах. Вместе с тем конкретные факторы внешней среды до настоящего времени не установлены. Лица, которые переезжают в развитые страны, со временем приобретают тот риск ВЗК, который характерен для данного региона. Курение повышает риск болезни Крона и, как ни странно, снижает риск неспецифического язвенного колита. Влияния инфекционных возбудителей на эти заболевания не отмечено.

Основную роль в патогенезе ВЗК играет нарушение иммунной регуляции слизистой оболочки. Кишка находится в условиях непрерывной активации иммунитета под действием микроорганизмов и пищевых антигенов, что приводит в норме к физиологическому воспалению. При ВЗК механизм контроля этого процесса нарушен, что приводит к патологическому воспалению. В настоящее время неясно, является ли такая реакция измененным ответом на обычные антигены в просвете кишки либо нормальной реакцией на неизвестные возбудители. Происходит выработка медиаторов воспаления (цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов кислорода, факторов роста), что влечет разрушение тканей и развитие фиброза. Основные способы лечения направлены на борьбу с описанными выше медиаторами.

В большинстве случаев удается отличить неспецифический язвенный колит и болезнь Крона на основании клинической картины и рентгенологического, эндоскопического и патоморфологического исследований (табл. 418.1). У 10 % больных с хроническим колитом диагноз сомнителен — это состояние называют *неопределенным колитом*. Иногда у ребенка на основании клинических данных диагностируют неспецифический язвенный колит, а впоследствии подтверждают наличие болезни Крона. Лечение этих заболеваний во многом схоже.

Внекишечные проявления при болезни Крона встречаются несколько чаще. Задержку развития отмечают у 15–35 % детей при постановке ее диагноза. ВЗК могут сопровождаться поражением суставов, кожи, полости рта, печени и желчных протоков. Активность некоторых внекишечных проявлений (артрит периферических суставов, узловатая эритема, анемия) соответствует актив-

Таблица 418.1

Сравнительная характеристика болезни Крона и неспецифического язвенного колита

Признак	Болезнь Крона	Неспецифический язвенный колит
Кал с примесью крови	Иногда	Часто
Диарея	Признак непостоянный	Часто
Боль в животе	Часто	Признак непостоянный
Объемное образование в животе	Часто	Отсутствует
Задержка развития	Часто	Признак непостоянный
Парапроктит	Часто	Редко
Проктит	Иногда	Всегда
Гангренозная пиодермия	Редко	Присутствует
Узловатая эритема	Часто	Нечасто
Изъязвление слизистой оболочки полости рта	Часто	Редко
Тромбоз	Нечасто	Присутствует
Колит	50–75 %	100 %
Илеит	Часто	Отсутствует, за исключением ретроградного илеита
Гастрит, эзофагит	Нечасто	Отсутствует
Стриктура	Часто	Редко
Трещины	Часто	Отсутствует
Свищи	Часто	Редко
Токсический мегаколон	Отсутствует	Присутствует
Склерозирующий холангит	Нечасто	Присутствует
Риск рака	Повышен	Существенно повышен
Чередование пораженных и здоровых участков	Часто	Отсутствует
Трансмуральное поражение стенки кишки	Часто	Редко
Крипит-абсцесс	Нечасто	Часто
Гранулемы	Часто	Редко
Линейные язвы	Нечасто	Часто
Антитела к перинуклеарным антигенам в цитоплазме нейтрофилов	Нечасто	Часто
Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Часто	Нечасто

ности колита. В ряде случаев эта связь не так заметна (гангренозная пиодермия) либо полностью отсутствует (склерозирующий холангит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит). Артрит периферических суставов обычно недеструктивный. Анкилозирующий спондилит развивается после 20 лет преимущественно у людей с неспецифическим язвенным колитом и фенотипом HLA-B27. Пациенты предъявляют жалобы на боль в пояснице и утреннюю скованность в суставах; в большинстве случаев отмечают поражение суставов позвоночника, а также тазобедренного, плечевого и крестцово-

подвздошного суставов. Изолированный сакроилеит имеет обычно бессимптомное течение, но при тщательном обследовании выявляется довольно часто. Наиболее распространенным кожным проявлением служит узловатая эритема. У пациентов с узловатой эритемой или гангренозной пиодермией высока вероятность артрита. К другим редким проявлениям у детей относят гломерулонефрит, повышенную свертываемость крови и инсульт. Увеит, который развивается у 5 % детей с ВЗК, обычно бессимптомный преходящий, не соответствует активности воспаления в кишке.

418.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Неспецифический язвенный колит — хроническое идиопатическое воспалительное заболевание толстой кишки, которое берет начало в прямой кишке и распространяется на различное расстояние в проксимальном направлении. При локализации в прямой кишке носит название язвенного проктита, при поражении всей толстой кишки — панколит. В первом случае вероятность системных проявлений меньше, а эффективность лечения — ниже. У 30 % детей с язвенным проктитом процесс распространяется проксимально. В грудном возрасте неспецифический язвенный колит встречается редко; чаще всего в этой возрастной группе такой диагноз ошибочно ставят при непереносимости белков (например, коровьего молока) — переходящим заболеванием, симптомы которого появляются только при употреблении в пищу специфического антигена.

В отличие от растущей распространенности болезни Крона распространенность неспецифического язвенного колита сохраняется постоянной, но варьирует в зависимости от региона. Он максимально распространен в странах Северной Европы и США (15:100 000 человек), минимально — в Японии и Южной Африке (1:100 000). В Израиле минимальная заболеваемость определяется у выходцев из Азии или Африки. Мужчины страдают несколько чаще, чем женщины; обратная картина имеет место при болезни Крона.

Клинические проявления. Типичные проявления неспецифического язвенного колита — стул с примесью крови и диарея. У больных с проктитом возможен запор. На значительное распространение патологического процесса указывают тенезмы, императивные позывы на дефекацию, схваткообразная боль в животе (особенно при дефекации), учащение дефекации по ночам. Начало симптомов может быть постепенным либо довольно внезапным. Для фульминантного колита характерны лихорадка, тяжелая анемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз, кровь в кале и учащение дефекации (более 5 раз в день). Характерный признак — хроническое течение; сохранение симптоматики на протяжении 1–2 нед. требует дифференциальной диагностики подострого транзиторного инфекционного колита и неспецифического язвенного колита. Длительность симптомов более 2 нед. ука-

зывает на высокую вероятность неспецифического язвенного колита. Возможны анорексия, снижение массы тела и задержка физического развития ребенка, хотя эти осложнения более свойственны для болезни Крона.

Внекишечные проявления чаще бывают при неспецифическом язвенном колите, чем болезни Крона; к ним относят гангренозную пиодермию, склерозирующий холангит, хронический активный гепатит и анкилозирующий спондилит. Любые из внекишечных проявлений, описанных для ВЗК, возможны при неспецифическом язвенном колите. Причиной дефицита железа могут стать хроническая кровопотеря или снижение его потребления с пищей. Дефицит фолиевой кислоты встречается редко, но может быть спровоцирован сульфасалазином, который нарушает всасывание фолатов. Хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой провоспалительных цитокинов, угнетает эритропоэз и влечет к анемии. В подростковом возрасте активные периоды болезни могут сопровождаться вторичной аменореей.

Клиническое течение неспецифического язвенного колита характеризуется периодическими обострениями, которые часто не имеют клинического объяснения. Медикаментозная терапия приводит к ремиссии, однако затем все равно следует рецидив. Первый эпизод заболевания у 5 % детей сменяется длительной (более 3 лет) ремиссией. При тяжелом неспецифическом язвенном колите в течение 5 лет после постановки диагноза требуется колэктомия в 25 % случаев, при легком — лишь в 5 %. При возобновлении симптоматики важно исключить кишечную инфекцию, которая может имитировать либо провоцировать рецидив заболевания. По мнению некоторых авторов, НПВС предрасполагают к развитию обострения.

Полагают, что риск рака прямой кишки у больных с неспецифическим язвенным колитом начинает повышаться через 8–10 лет после его дебюта, а затем повышается на 0,5–1 % в год. У людей с колитом в пределах нисходящей ободочной кишки риск повышается на 10 лет позже. Изолированный проктит не сопровождается повышенным риском рака. Пациентам, которые страдают неспецифическим язвенным колитом более 10 лет, рекомендуют колоноскопию и биопсию каждые 1–2 года для исключения дисплазии слизистой оболочки, которая предшествует раку. В настоящее время этот метод профилактики осложнений и летального исхода

Таблица 418.2

Инфекционные заболевания, напоминающие воспалительные заболевания кишки

Возбудитель	Клиническая картина	Диагностика	Комментарий
<i>Бактерии</i>			
<i>Campylobacter jejuni</i>	Острая диарея, лихорадка, кровь в кале, лейкоцитоз	Посев	Часто у подростков, может рецидивировать
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Острая, а затем хроническая диарея, боль в правой подвздошной области, мезаденит, напоминающий аппендицит, кровь и лейкоциты в кале Внекишечные проявления: напоминают болезнь Крона	Посев	Частая причина лихорадки неясной этиологии у подростков; характерны снижение массы тела, боль в животе
<i>Clostridium difficile</i>	Начало после приема антибиотиков; водянистая диарея → диарея с кровью, по данным ректороманоскопии — псевдомембраны	Обнаружение цитотоксина	Может быть больничной инфекцией Возможен токсический мегаколон
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Колит, кровь в кале, боль в животе	Посев и типирование	Гемолитико-уремический синдром
<i>Salmonella</i>	Водянистая диарея → диарея с кровью, возможны передача с пищей, лейкоциты в кале, лихорадка, схваткообразная боль в животе	Посев	Обычно острое течение
<i>Shigella</i>	Водянистая диарея → диарея с кровью, лейкоциты в кале, лихорадка, схваткообразная боль в животе	Посев	Симптомы дизентерии
<i>Edwardsiella tarda</i>	Диарея с примесью крови, схваткообразная боль в животе	Посев	При эндоскопии отмечают наличие язв
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Схваткообразная боль в животе, диарея с примесью крови	Посев	Возможно хроническое течение Возбудитель загрязняет питьевую воду
<i>Plesiomonas</i>	Диарея, схваткообразная боль в животе	Посев	Передача инфекции с моллюсками
Туберкулез	В прошлом заболевание изредка вызывали микобактерии бычьего вида, сейчас — <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Поражает илеоцекальную область, возможно формирование свищей	Посев, туберкулиновая проба с ППД, биопсия	Может напоминать болезнь Крона
<i>Паразиты</i>			
<i>Entamoeba histolytica</i>	Острая диарея с примесью крови, абсцесс печени, приступы колики	Трофозонты в кале, язвах слизистой оболочки толстой кишки; серологические пробы	Заражение возможно при путешествии в эндемичные районы
<i>Giardia lamblia</i>	Водянистая диарея с неприятным запахом, схваткообразная боль в животе, метеоризм, снижение массы тела, интактная толстая кишка	Трофозонты и цисты в кале, изредка — в содержимом двенадцатиперстной кишки	Возможно хроническое течение
<i>ВИЧ-энтеропатия</i>			
<i>Cryptosporidium</i>	Хроническая диарея, снижение массы тела	Микроскопия стула	Признаки поражения слизистой оболочки не похожи на ВЗК
<i>Isospora belli</i>	По аналогии с <i>Cryptosporidium</i>	—	Эндемичная зона — тропические страны
<i>Cytomegalovirus</i>	Язвы толстой кишки, боль, диарея с примесью крови	Посев, биопсия	—

считают эталонным, однако достоверные сведения о его влиянии на указанные показатели отсутствуют. Ведение больных с неспецифическим язвенным колитом имеет две нерешенные проблемы: 1) оригинальные исследования могут завышать риск рака толстой кишки и важность диспансерного наблюдения больных; 2) исключение дисплазии не обеспечивает адекватную профилактику всех вариантов рака толстой кишки, поскольку некоторым из них дисплазия не предшествует.

Дифференциальная диагностика. У больного с неспецифическим язвенным колитом следует исключить болезнь Крона, инфекционный и аллергический колит. Каждому ребенку с впервые выявленным неспецифическим язвенным колитом проводят посев кала на возбудителей кишечных инфекций, простейшие и яйца гельминтов, а также серологические пробы на амёбы (табл. 418.2). У больного, получающего антибиотики, исключают псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*. Самая сложная дифференциальная диагностика — с болезнью Крона, поскольку оба заболевания могут иметь одинаковое начало. Макроскопические признаки колита либо поражение тонкой кишки позволяют установить правильный диагноз, иногда по прошествии нескольких лет после начала болезни.

Первые проявления колита при гемолитико-уремическом синдроме могут напоминать неспецифический язвенный колит. Наличие синдрома подтверждают признаки гемолиза вследствие микроангиопатии (шизоциты при микроскопии мазка крови), тромбоцитопения и почечная недостаточность. Геморрагический васкулит может сопровождаться болью в животе и стулом с примесью крови, но колит при этом обычно отсутствует. Болезнь Бехчета имеет характерные клинические проявления (см. т. 3, гл. 219 и п. 418.3). Дифференциальную диагностику проводят с лучевым проктитом, вирусным колитом на фоне иммунодефицита, ишемическим колитом. У детей грудного возраста следует учитывать возможность непереносимости белков пищи, хотя это состояние имеет преходящий характер и разрешается после соответствующей диеты. При болезни Гиршпрунга колит отмечают до или через несколько месяцев после хирургического лечения; это заболевание редко принимают за неспецифический язвенный колит.

Диагностика. Диагноз неспецифического язвенного колита или проктита ставят на основании

характерной клинической картины при отсутствии конкретного этиологического фактора (табл. 418.3, см. табл. 418.2) и данных эндоскопического и гистологического исследований (см. табл. 418.1). У ребенка с симптомами заболевания продолжительностью менее 2–3 нед. и до момента исключения кишечных инфекций диагноз неспецифического язвенного колита ставить преждевременно. При подостром течении заболевания диагноз ставят только после обнаружения признаков хронического воспаления по данным биопсии толстой кишки. При лабораторных исследованиях отмечают признаки анемии, железодефицитной или вследствие хронического заболевания, и гипоальбуминемии. СОЭ обычно повышена, хотя известны случаи нормального значения этого показателя даже при молниеносном колите. Лейкоцитоз определяется лишь в тяжелых случаях.

Таблица 418.3

Патологические состояния, напоминающие хронические воспалительные заболевания кишечника

Инфекционные (см. табл. 418.2)	Бактериальные Паразитарные Наблюдаемы при СПИДе Токсические
Иммуновоспалительные	Врожденные иммунодефициты СПИД Аллергический энтероколит (на белки пищи) Болезнь Бехчета Гиперплазия лимфоидной ткани кишечника Эозинофильный гастроэнтерит РТПХ
Сосудисто-ишемические	Системные васкулиты (СКВ, дерматомиозит) Васкулит Шенлейна–Геноха Гемолитико-уремический синдром
Прочие	Престенотический колит Колит в области колостомы Лучевой колит Некротический энтероколит новорожденных Тифлит Болезнь Гиршпрунга Лимфома кишечника Злоупотребление слабительными средствами

Диагноз неспецифического язвенного колита ставят на основании данных эндоскопического и гистологического исследований. Ирригоскопия с барием малоинформативна. В типичных случа-

ях заболевание начинается в толстой кишке: по данным ректороманоскопии отмечают гиперемии, отек, отсутствие сосудистого рисунка, зернистость и повышенную кровоточивость слизистой оболочки прямой кишки. Возможна четкая граница между пораженной и здоровой зоной толстой кишки; в иных случаях поражается вся толстая кишка. В пораженной области кишки могут быть участки более или менее выраженного воспаления. Подтверждают диагноз сигмоидоскопией гибким эндоскопом; колоноскопию применяют для оценки распространенности процесса и исключения болезни Крона. Колоноскопию не проводят при подозрении на фульминантный колит из-за риска токсического мегаколона или перфорации кишки. Выраженность колита определяют при осмотре слизистой оболочки в ходе эндоскопического исследования. Несмотря на некоторое несоответствие в названиях, отдельные язвы слизистой оболочки более характерны для болезни Крона, чем для неспецифического язвенного колита. В последнем случае характерны микроязвы, формирующие диффузное поражение слизистой оболочки. При тяжелом хроническом колите развиваются псевдополипы. По данным биопсии определяют признаки острого или хронического воспаления слизистой оболочки. К типичным проявлениям относят воспаление крипт, крипт-абсцессы, обособление крипт воспалительным инфильтратом, скопления нейтрофилов, отек, уменьшение слизи и разветвление крипт. Последнее при инфекционном колите отсутствует. Гранулемы, трещины или поражение всех слоев стенки кишки свидетельствуют о болезни Крона. По данным биопсии прямой кишки дифференцируют хроническое ВЗК и острый колит, склонный к самоизлечению.

Поражение области заднего прохода, за исключением местного легкого раздражения или трещин прямой кишки при диарее, характерно для болезни Крона. На обзорной рентгенограмме брюшной полости отсутствуют гаустры в заполненной воздухом толстой кишке, выражено ее расширение при токсическом мегаколоне. При тяжелом колите кишка растягивается; увеличение ее диаметра более 6 см по данным рентгенографии у взрослого человека свидетельствует о токсическом мегаколоне. При необходимости рентгенологического исследования толстой кишки у ребенка с тяжелым колитом (например, для оценки степени поражения и попытки исключить болезнь Крона) иногда дают контраст-

ное средство внутрь, а затем делают серию снимков верхних и нижних отделов ЖКТ. При подозрении на токсический мегаколон ирригоскопия с барием противопоказана.

Лечение. Излечение заболевания консервативными методами невозможно; цель терапии — симптоматическое лечение и снижение риска рецидива. Активность лечения зависит от тяжести заболевания. У 20–30 % детей с неспецифическим язвенным колитом симптоматика исчезает самостоятельно. При легком колите на первом этапе назначают аminosалицилаты. В состав сульфасалазина входит активный препарат 5-аминосалициловая кислота и сульфапиридин. Такой состав позволяет избежать преждевременного всасывания активного препарата в верхних отделах ЖКТ. Сульфасалазин достигает толстой кишки, где под действием бактериальной флоры распадается на составные части. Препарат назначают в суточной дозе 50–75 мг/кг в 2 или 4 приема; обычно доза не превышает 2–3 г. Для профилактики побочных эффектов в виде тошноты, боли в животе и головной боли, а также для своевременного обнаружения аллергии прием сульфасалазина рекомендуют начинать с небольшого количества, доводя в течение недели дозу до полной. Действие препарата может развиваться по прошествии нескольких недель после начала приема. Сульфасалазин применяют для лечения колита и предупреждения его рецидивов. Специалисты рекомендуют продолжать прием препарата даже во время ремиссии. Основной побочный эффект сульфасалазина — аллергическая реакция, которая развивается у 10–20 % больных. Эффективность менее алергогенных препаратов 5-аминосалициловой кислоты (например, месаламин в дозе 40–60 мг/кг/сут) сравнима с сульфасалазином.

Однако у 10–20 % пациентов с аллергией к сульфасалазину возникает сходная реакция и на другие препараты 5-аминосалициловой кислоты. В редких случаях эти средства осложняют течение колита. Иногда аminosалицилаты назначают в виде клизм, особенно при проктите. Для лечения проктита применяют также клизмы с гидрокортизоном (100 мг). Любую из этих клизм можно назначать детям старшего возраста 1 раз в день (обычно на ночь) в течение 2–3 нед. Многие дети охотнее принимают препарат внутрь, чем в виде клизм.

При умеренном, тяжелом панколите или колите, лечение которых оказалось неэффективным препаратами на основе 5-аминосалицилатов, назначают

кортикостероиды внутрь, преимущественно преднизон. Обычная начальная доза преднизона составляет 1–2 мг/кг/сут (максимальная — 40–60 мг). При отсутствии тяжелой симптоматики всю суточную дозу назначают однократно утром с целью ограничить отрицательное влияние на секрецию надпочечников. При тяжелом колите суточную дозу делят на 2 приема либо вводят внутривенно. Цель лечения — перейти за 1–3 мес. на прием препарата через день. Сохранение симптомов на фоне лечения кортикостероидами либо невозможность снизить их дозу служат показанием для назначения других препаратов или хирургического лечения. Ежедневно назначать кортикостероиды более 1–3 мес. не следует из-за побочных эффектов — задержки роста, угнетения функции надпочечников, развития катаракты, остеопении, асептического некроза головки бедренной кости, снижения толерантности к глюкозе, риска инфекционных осложнений и косметических дефектов. Консервативная терапия позволяет в большинстве случаев добиться ремиссии на протяжении 3 мес., однако у 5–10 % лиц эффект лечения отсутствует и по прошествии 6 мес. Детям с необходимостью частого назначения кортикостероидов показаны иммуномодуляторы, например азатиоприн (1,5–2,5 мг/кг/сут) или меркаптопурин (1–1,5 мг/кг/сут). По данным неконтролируемых исследований, эти препараты позволяют существенно снизить дозу кортикостероидов. Применение циклоспорина результативно у многих детей с тяжелыми симптомами, однако препарат не влияет на естественный ход болезни. Отдельные наблюдения свидетельствуют об эффективности инфликсимаба — препарата моноклональных антител к ФНО- α — при фульминантном колите.

Колэктомия показана при неэффективности консервативных мероприятий, осложнениях терапии или фульминантном течении колита. Переход на полное парентеральное либо энтеральное питание смесями при тяжелом неспецифическом язвенном колите нецелесообразно. Вместе с тем парентеральное питание используют для подготовки пациента к хирургическому лечению при неэффективном консервативном. При планировании лечения следует соотносить риск консервативной терапии и возможность успешного исхода оперативного вмешательства.

При неэффективности консервативного лечения или фульминантном колите выполняют колэктомию, которую часто совмещают с низведением

сигмовидной кишки в заднепроходный канал. Хирург оставляет дистальный сегмент прямой кишки, выделяя ее серозно-мышечный цилиндр. Дистальную часть подвздошной кишки фиксируют у внутреннего сфинктера заднего прохода, формируя J-образный карман чуть выше манжеты прямой кишки. Эта операция позволяет ребенку удерживать каловые массы. Для защиты сформированного анастомоза между карманом и прямой кишкой больным накладывают временную илеостому, от которой избавляются по прошествии нескольких месяцев, после заживления швов и восстановления целостности кишки. В этот период возможно учащение стула, для коррекции которого применяют лоперамид. Основное осложнение операции — воспаление вновь сформированного кармана, сопровождающееся диареей с примесью крови, болью в животе и субфебрильной температурой. Причина этого осложнения неизвестна, хотя его риск существенно выше у больных с неспецифическим язвенным колитом, чем с семейным полипозом толстой кишки (последний также служит показанием к описанной операции). Воспаление сформированного кармана развивается у 30–40 % больных, перенесших эту операцию по поводу неспецифического язвенного колита; в подобных случаях эффективен метронидазол.

Концепция о первичном психогенном характере неспецифического язвенного колита неверна, однако известны случаи его обострения на фоне психоэмоционального стресса. Больные тяжело привыкают к этому хроническому заболеванию, поэтому нередки случаи дисморфофобии (неправильного представления о собственном телосложении). Важный этап лечения неспецифического язвенного колита — психологическая помощь, которая может включать обсуждение проявлений заболевания и лечения, психологическое консультирование ребенка и социальную поддержку его родителей. В некоторых семьях оказалось эффективным создание группы поддержки больного ребенка. Родители должны поощрять участие больного ребенка в играх, однако при обострении заболевания физическую активность приходится ограничивать.

Прогноз. Неспецифический язвенный колит протекает с периодическими обострениями и ремиссиями. В большинстве случаев консервативная терапия на первом этапе дает хороший результат. При легком течении колита она остается эффективной длительное время, а профилактический

прием препаратов на основе 5-аминосалициловой кислоты позволяет поддерживать ремиссию. Но иногда легкое течение сменяется тяжелой симптоматикой. По прошествии 10 лет заболевания риск рака толстой кишки резко повышается; его профилактику проводят регулярной колоноскопией начиная с 8–10 лет после постановки диагноза. Наличие дисплазии по данным биопсии диктует немедленное выполнение колэктомии.

Литература

- Bridger S., Evans N., Parker A. et al.* Multiple cerebral venous thromboses in a child with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 533.
- Dolgin S. E., Shlasko E., Gorfine S. et al.* Restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis utilizing rectal mucosectomy with or without diverting ileostomy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 837.
- Dubinsky M. C., Ofman J. J., Urman M. et al.* Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 758.
- Dundas S. A., Dutton J., Skipworth P.* Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997; 31: 60.
- Hyams J., Davis P., Lerer T. et al.* Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 149.
- Hyams J. S., Davis P., Grancher K. et al.* Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996; 129: 81.
- Hyams J. S., Markowitz J., Treem W. et al.* Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 27.
- Kader H. A., Mascarehmas M. R., Piccoli D. A. et al.* Experience with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 54.
- Keene D. L., Matzinger M. A., Jacob P. J. et al.* Cerebral vascular events associated with ulcerative colitis in children. *Pediatr Neural* 2001; 24: 238–43.
- Oral balsalazide (Colazal) for ulcerative colitis. *Med Lett* 2001; 43: 62–3.
- Podolsky D. K.* Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417–29.
- Sawczenko A., Sandhu B. K., Logan R. F. A. et al.* Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093.
- Treem W. R., Cohen J., Davis P. M. et al.* Cyclosporin for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children: Immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 474.

418.2. БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона — идиопатическое воспалительное заболевание любого отдела ЖКТ — от полости рта до заднепроходного канала. Несмотря на большое сходство болезни Крона и неспецифического язвенного колита, эти заболевания имеют и различия, в первую очередь связанные с клиническим течением и локализацией поражения ЖКТ (см. табл. 418.1). При болезни Крона воспалительный процесс преимущественно сегментарный: очаги поражения чередуются с зонами нормальной слизистой оболочки. Характерное различие заболеваний заключается и в том, что при неспецифическом язвенном колите воспаление локализуется лишь в слизистой оболочке (за исключением случаев токсического мегаколона), тогда как при болезни Крона имеет место трансмуральное поражение стенки кишки. У детей с болезнью Крона сначала отмечают преимущественное поражение подвздошной и ободочной кишки (илеоколит), реже — изолированное поражение толстой (10–15 % случаев) или тонкой (30 % случаев) кишки. В последней группе у 70 % детей отмечается лишь терминальный илеит. Поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки имеет место в 30 % случаев. По аналогии с неспецифическим язвенным колитом болезнь Крона имеет два пика заболеваемости, первый из которых приходится на старший подростковый возраст. При развитии болезни до 20 лет более вероятны поражение тонкой кишки, образование стриктур и последующая необходимость хирургического лечения по сравнению с больными, у которых заболевание дебютировало после 40 лет. Раннее развитие болезни Крона у одного члена семьи удваивает ее риск у близких родственников.

За последние 10 лет заболеваемость болезнью Крона повысилась, неспецифическим язвенным колитом — не изменилась. Заболеваемость болезнью Крона составляет 3–4:100 000, а распространенность — 30–100:100 000. В США распространенность болезни Крона среди белых и негров в 3–10 раз выше по сравнению с выходцами из Азии и латиноамериканцами.

Клинические проявления. Болезнь Крона может иметь различные формы; клинические проявления зависят в первую очередь от места поражения кишки, выраженности воспаления, а также осложнений — стриктур или фистул. Дети с илеоколитом в типичных случаях жалуются на схватко-

образную боль в животе, диарею, а иногда и кал с примесью крови. Илеит может характеризоваться изолированным болевым синдромом в правой подвздошной области. Поражение толстой кишки при болезни Крона сопровождается диареей с примесью крови, тенезмами и императивными позывами на дефекацию. Системные проявления более характерны для болезни Крона, нежели чем для неспецифического язвенного колита: лихорадка, недомогание, легкая утомляемость. Задержка роста, созревания скелета и полового развития, которая возникает на 1–2 года раньше других клинических признаков, более характерна для болезни Крона. В ряде случаев задержка развития — единственное проявление болезни Крона. Задержка роста сопровождается относительным снижением безжировой массы тела и повышением количества жира; эксудативная энтеропатия сопровождается повышенной скоростью обмена белка. Часто бывает первичная и вторичная аменорея. В отличие от неспецифического язвенного колита, характерны фиброма перианальной области, параректальные свищи или парапроктит. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки может сопровождаться повторной рвотой и болью в эпигастральной области. Частичная тонкокишечная непроходимость из-за стриктуры или отека стенки приводит к схваткообразной боли, особенно после приема пищи, урчанию и периодическому вздутию живота. Стриктуру подозревают в том случае, если облегчение симптоматики сопровождается внезапным урчанием в момент прохождения кишечного содержимого через место сужения. Редкое осложнение болезни Крона — обструкция мочеточника (обычно справа) вследствие распространения воспалительного процесса.

Образование свищей между различными сегментами тонкой либо между тонкой и толстой кишкой может не иметь клинической симптоматики, но способствовать развитию синдрома мальабсорбции (особенно при большом фрагменте выключенной кишки либо при кишечной инфекции). Кишечно-пузырный свищ сообщает подвздошную или сигмовидную кишку с мочевым пузырем и сопровождается инфекцией мочевых путей, выделением газа и кала с мочой. Свищ между прямой кишкой и влагалищем приводит к появлению во влагалищных выделениях примеси кала; лечение этой патологии затруднительно. Тонкокишечный свищ, который открывается на передней брюшной стенке, обусловлен несостоятельностью анасто-

моза после оперативного вмешательства. Абсцесс брюшной полости может проявляться болью в животе и лихорадкой, хотя в ряде случаев бывает бессимптомным. Абсцесс печени и селезенки может сочетаться с местным свищом. Источником инфекции при парапроктите служат заднепроходные пазухи. Перианальный свищ имеет сложное направление, поскольку пересекает различные ткани. Парапроктит обычно сопровождается сильным болевым синдромом, тогда как при перианальных свищах клиническая картина имеет умеренную тяжесть (в большинстве случаев она обусловлена гнойными выделениями). Псоас-абсцесс на фоне тонкокишечного свища сопровождается болью в области тазобедренного сустава, болью при разгибании в бедре (симптом поясничной мышцы) и лихорадкой.

Внекишечные проявления более характерны для болезни Крона, чем для неспецифического язвенного колита. Наиболее типичны для болезни Крона афтозный стоматит, артрит периферических суставов, узловатая эритема, симптом барабанных палочек, эписклерит, мочекаменная болезнь (образование уратов, оксалатов) и желчнокаменная болезнь. Любые внекишечные проявления неспецифического язвенного колита могут наблюдаться и при болезни Крона. Периферический артрит не сопровождается деформацией суставов. В большинстве случаев внекишечные проявления соответствуют тяжести колита. В периоды обострения у девушек подросткового возраста возможна вторичная аменорея.

Обширное поражение тонкой кишки, ее резекция могут обусловить синдром короткой кишки, но у детей это состояние отмечается нечасто. К осложнениям дисфункции или резекции терминальной части подвздошной кишки относят нарушение всасывания желчных кислот с вторичной диареей и нарушением всасывания витамина В₁₂. Хроническая стеаторея ведет к оксалурии и мочекаменной болезни. Риск желчнокаменной болезни повышается также из-за недостатка желчных кислот.

Заболевание со столь разнообразными клиническими проявлениями может оказывать неблагоприятное влияние на образ жизни ребенка. К счастью, большинство детей с болезнью Крона способны вести нормальный образ жизни, за исключением периодов обострения заболевания.

Дифференциальная диагностика. По аналогии с неспецифическим язвенным колитом основ-

ные заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику болезни Крона, включают: кишечные инфекции (острый терминальный илеит, инфекционный колит, паразитозы и периаппендикулярный абсцесс) (см. табл. 418.2 и 418.3). Рентгенологические и эндоскопические признаки в дистальной части тонкой кишки при иерсиниозе аналогичны таковым при болезни Крона. Симптомы дизентерии часто принимают за проявления неспецифического язвенного колита, а не болезни Крона. Экссудативная энтеропатия при лямблиозе напоминает болезнь Крона. Туберкулез органов ЖКТ встречается редко, но, как и перфорация кишки инородным телом, может напоминать болезнь Крона. Кроме того, сходные проявления имеет лимфома тонкой кишки; характерные ее признаки — множественные бляшкообразные дефекты наполнения без изъязвления и сужения просвета кишки. У детей она встречается реже, чем болезнь Крона. Физиологическая гиперплазия лимфоидной ткани терминального отдела подвздошной кишки может быть ошибочно расценена как болезнь Крона. Боль и объемное образование в правой подвздошной области, а иногда и диарея могут быть проявлением периаппендикулярного абсцесса. Некротический еунит — редкое рецидивирующее заболевание с острым воспалением тощей (а иногда и подвздошной или толстой) кишки.

Единственным проявлением болезни Крона может быть задержка развития; следует также учитывать дефицит соматотропного гормона (СТГ) и целиакию. Развитие артрита раньше кишечных проявлений можно принять за ювенильный ревматоидный артрит. Болезнь Крона часто сопровождается стойкой анемией, которую можно расценить как первичное гематологическое заболевание. Боль в животе характерна и для лейкоза, но последний характеризуется резкими изменениями показателей крови. Хронический гранулематоз у детей сопровождается воспалительными нарушениями кишечника с наличием гранулем по данным биопсии, сужение антрального отдела желудка при этом можно расценить как вторичное проявление болезни Крона.

Диагностика. Болезнь Крона сопровождается комбинацией разнообразных симптомов. Первые проявления могут быть незначительными (изолированная задержка развития или боль в животе), поэтому точный диагноз часто устанавливают по прошествии 1–2 лет. Диагноз ставят на основа-

нии типичных клинических проявлений (данные анамнеза, физикального, лабораторных, эндоскопического и рентгенологического исследований) после исключения специфических заболеваний и подтверждения хронического характера патологического процесса. При сборе анамнеза удается установить следующие признаки: боль (преимущественно в правой подвздошной области), диарея, рвота, снижение массы тела, задержка развития и внекишечные проявления.

Внешний вид ребенка часто болезненный и истощенный; кожные покровы бледные, подвижность снижена. Уменьшение аппетита часто объясняют болью в животе или диареей после приема пищи. Задержка роста обычно развивается на 1–2 года раньше иных клинических проявлений. Болезненность при пальпации в правой подвздошной области может быть диффузной или локализованной. В той же области обнаруживается болезненное объемное образование или вздутие живота. Для болезни Крона характерно поражение перианальной области — крупные фибромы диаметром 1–3 см и параректальные свищи с гнойным отделяемым. Иногда отмечают симптом барабанных палочек, признаки артрита и кожные проявления. В крови определяют анемию (часто железодефицитную), повышение СОЭ (может быть и нормальной), тромбоцитоз (более 600 000 в 1 мкл). Уровень лейкоцитов обычно в норме или слегка повышен. Показатель альбумина в сыворотке крови может оказаться снижен, а α_1 -антитрипсина в кале — повышен, что соответствует экссудативной энтеропатии. Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* обнаружены у 55 % детей с болезнью Крона и лишь у 5 % детей с неспецифическим язвенным колитом.

При подозрении на болезнь Крона показано обследование тонкой и толстой кишки. Выбор колоноскопии или рентгенологического исследования основан на предполагаемом уровне поражения. При подозрении на колит сначала проводят рентгенологическое исследование с контрастом, который назначают внутрь, в виде серии снимков тонкой кишки. На обзорном снимке живота без патологии, либо признаки частичной тонкокишечной непроходимости, либо пятна-отпечатки на стенке кишки. Рентгенография с контрастом верхних отделов ЖКТ отражает язвенное поражение и утолщение складок, а также сужение просвета на любом уровне. Линейные язвы могут давать бугристую поверхность слизистой оболочки. Утолщение

стенки кишки и брыжейки часто приводит к образованию петель кишечника. Чаще всего отмечают поражение дистального отдела подвздошной кишки. Очаги поражения слизистой оболочки могут чередоваться со здоровыми участками.

К другим признакам болезни Крона по результатам рентгенографии относят свищи между участками тонкой, а также тонкой и толстой кишки и стриктуры. Ирригоскопия с барием позволяет обнаружить поражение правого отдела толстой кишки. УЗИ и КТ с контрастом наиболее информативны в диагностике абсцесса брюшной полости. На КТ отмечают утолщение стенки кишки. МРТ позволяет определить зону активного воспаления кишки, хотя в диагностике абсцесса брюшной полости преимуществ не имеет. Целесообразно применение МРТ при диагностике болезни Крона у беременных, поскольку исследование не сопровождается лучевой нагрузкой. Зону поражения оценивают также скintiграфией с лейкоцитами, мечеными ^{111}In .

При поражении толстой кишки более целесообразна колоноскопия с биопсией, иногда при этом удастся оценить состояние дистального отдела подвздошной кишки, например при подозрении на илеит, и обнаружить очаговые неспецифические воспалительные изменения (гиперемия, повышенная кровоточивость, исчезновение сосудистого рисунка), афты, язвы (в том числе и линейные), шероховатость слизистой оболочки и стриктуры. По данным биопсии отмечают неспецифические воспалительные изменения, наличие гранулем без казеозного некроза (не всегда), наблюдаемые также при саркоидозе. Характерное трансмуральное поражение стенки кишки обнаружить можно только в ходе оперативного вмешательства.

Лечение. Лечение болезни Крона включает консервативную терапию и оперативное вмешательство. Цель лечения — симптоматическая терапия, профилактика осложнений хронического воспаления (анемия, задержка развития), профилактика рецидивов и, по возможности, восстановление целостности слизистой оболочки. Варианты лечения зависят от локализации поражения, тяжести воспаления, возраста пациента и наличия осложнений (например, абсцесса). При легком терминальном илеите или колите назначают месаламин в дозе 40–60 мг/кг/сут (максимальная суточная доза — 3 г). Этот препарат был разработан для того, чтобы обеспечивать высвобождение активного ве-

щества — 5-аминосалициловой кислоты — в подвздошной и толстой кишке. Сульфасалазин может быть эффективен при легком колите, обусловленном болезнью Крона, однако не действует при поражении тонкой кишки. Для лечения более распространенного или тяжелого поражения назначают кортикостероиды (преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут, максимальная доза — 40–60 мг). По мере разрешения обострения переходят на поддерживающую схему — однократно по утрам через день. В большинстве случаев снижать дозу начинают через 3–4 нед. после начала лечения и продолжают в течение нескольких месяцев. Варианты снижения доз разнятся, но большинство специалистов рекомендуют снижать дозу на 2,5–5,0 мг каждые 6–8 дней. Аналогичную схему применяют при переходе на прием препарата через день (например, 25 мг через день, а затем 20 мг 8 дней подряд, затем опять 25 мг через день и 15 мг 8 дней подряд и т. д.). В итоге переходят на прием преднизона через день и начинают снижать дозу до той минимальной, что сможет поддерживать ремиссию. Такая схема лечения хорошо переносится больными, но может привести к обострению заболевания. Назначение кортикостероидов через день или каждый день для профилактики рецидивов признано нецелесообразным.

Замедление развития детей, страдающих болезнью Крона, отмечают при ее обострении и на фоне лечения кортикостероидами. Назначение кортикостероидов через день не вызывает этого осложнения. Побочные эффекты кортикостероидов выражены сильнее и развиваются раньше в условиях гипоальбуминемии. При поражении дистального отдела толстой кишки назначают клизмы с кортикостероидами. Рекомендуют будесонид (внутри или в виде клизмы) из-за меньшего числа его системных побочных эффектов.

К сожалению, у 40 % детей с болезнью Крона в итоге развивается устойчивость к кортикостероидам либо зависимость от их ежедневного приема (снижение дозы провоцирует рецидив). В ряде случаев при недостаточном эффекте или зависимости от высоких доз кортикостероидов целесообразно назначать иммуномодуляторы — азатиоприн (1,5–2,5 мг/кг/сут) или меркаптопурин (1,0–1,5 мг/кг/сут). Эффект этих препаратов возможен лишь спустя 3–6 мес. после начала лечения, поэтому в острых случаях их не назначают. Раннее применение иммуномодуляторов позволяет снизить общую дозу преднизона в первые 1–2 года лечения.

Инфликсимаб — препарат химерных моноклональных антител к ФНО- α — в дозе 5 мг/кг внутривенно приводит к существенному улучшению состояния у 50–70 % больных и может использоваться, пока не разовьется эффект иммуномодуляторов. Продолжительность действия инфликсимаба вариабельна и может достигать 4–8 нед., что требует его повторного введения. Побочные эффекты препарата — аллергические реакции, инфекционные осложнения (особенно туберкулез) и образование аутоантител. Долговременная безопасность этого биологического препарата хорошая, но требует дополнительного исследования. Перед началом введения инфликсимаба необходима туберкулиновая проба с ППД-А.

Для лечения параректальных свищей существует несколько вариантов. Хороший эффект дает метронидазол в дозе 10–20 мг/кг/сут, но долговременное лечение приводит к развитию парестезий как проявления невропатии, что требует отмены препарата. В подобных ситуациях целесообразно назначение азатиоприна и меркаптопурина. Эффективен и инфликсимаб, однако при его применении высок риск рецидива.

Искусственное питание целесообразно в качестве как основного, так и вспомогательного лечения. Энтеральное питание элементными или обычными смесями вызывает быстрый и выраженный эффект, сравнимый с иными схемами лечения. Некоторые авторы утверждают, что при остром заболевании целесообразнее назначать преднизон. Из-за низких вкусовых свойств таких смесей и отказа ребенка вводят назогастральный зонд или накладывают гастростому. При тяжелом остром течении энтеральные питательные смеси вводят непрерывно в течение 24 ч; впоследствии детей можно переводить на амбулаторное лечение (ночную инфузию проводят в домашних условиях). Восполняют дефицит питательных веществ до достижения нормальной массы тела, позволяющей нормализовать скорость роста. Многие дети сначала отказываются от назогастрального зонда, но быстро к нему привыкают. Преимущества метода: 1) редкие побочные эффекты; 2) отсутствие сложностей, связанных с назначением кортикостероидов; 3) одновременное предупреждение истощения. Дети могут принимать участие в активной повседневной деятельности. Недостаток аналогичен другим схемам лечения — быстрый рецидив после отмены. Кроме того, полного излечения поражения перинальной

области и толстой кишки не отмечается. Искусственное питание оптимально для детей с задержкой развития.

Высококалорийные питательные смеси могут плохо переноситься из-за раннего насыщения и усиления симптоматики (боль в животе, рвота, диарея). Тем не менее при недостаточной прибавке массы тела они оправданы. Непрерывное энтеральное питание детей с истощением и задержкой развития весьма эффективно и вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с парентеральным. Сложные смеси можно назначать в количестве 500–1000 ккал на ночь. Ряд исследований свидетельствует о равной эффективности ночного энтерального питания в количестве 50–80 ккал/кг ежедневно на протяжении месяца курсами 1 раз в 4 мес.

Первый эпизод или рецидив болезни Крона может быть острым и сопровождаться сильной болью, анорексией, лихорадкой, болью в животе при пальпации и лейкоцитозом, когда сложно исключить инфекционный процесс с микроперфорацией. Помимо внутривенного введения кортикостероидов пациентам показаны внутривенные антибиотики широкого спектра действия, активные против возбудителей кишечных инфекций (грамотрицательные бактерии и анаэробы). Антибиотикотерапию отменяют при исключении инфекционного процесса. Абсцесс в брюшной полости исключают с помощью УЗИ или КТ. Кишечный свищ хорошо виден на рентгенограмме тонкой кишки с контрастными средствами, а также при КТ.

Хирургическое лечение показано в особых случаях. Частота рецидивов после резекции кишки очень высока (более 50 % за 5 лет), каждая последующая операция повышает риск повторной операции. К возможным осложнениям оперативного вмешательства относят образование свищей или стриктуры, несостоятельность анастомоза, частичную тонкокишечную непроходимость в результате формирования спаек и синдром короткой кишки. Оперативное вмешательство — процедура выбора при локальном поражении тонкой и толстой кишки и отсутствии эффекта консервативного лечения, а также при перфорации кишки, стриктуре с частичной тонкокишечной непроходимостью, стойком кровотечении. Абсцесс брюшной полости или печени успешно лечат путем его катетеризации под контролем УЗИ или КТ с сопутствующей антибактериальной терапией. При отсутствии эффекта выполняют открытое дренирование. Лечение пара-

проктита также включает дренирование очага поражения за исключением случаев его самостоятельно-го прорыва. Параректальные свищи лечат преимущественно консервативно. При тяжелом течении свищ иссекают; исключения составляют случаи с высоким риском повреждения сфинктера заднепроходного канала. Ранее задержка развития ребенка рассматривалась как показание к резекции кишки; в настоящее время доказано, что такой подход у больных без иных показаний к оперативному вмешательству нецелесообразен, преимущество имеют консервативная терапия и лечебное питание.

Хирургическое лечение при болезни Крона сводится к удалению как можно меньшего участка кишки. Иссечение очага поражения в пределах здоровых тканей по гистологическим критериям признано нецелесообразным; рекомендуют удаление лишь макроскопического патологического образования, что снижает риск развития синдрома короткой кишки. При стриктуре тонкой кишки рекомендуется пластика, а не резекция кишки. Хирург делает разрез стенки кишки вдоль стриктуры, а затем сшивает ее поперек. Такой подход оптимален при короткой стриктуре во время ремиссии заболевания. Частота рецидивов сравнима с таковой при резекции кишки, а преимущество очевидное — укорочения кишки не происходит.

Тяжелый парапроктит инвалидизирует больного; при отсутствии ответа на медикаментозную терапию лечение затягивается. Наложение колостомы снижает активность парапроктита, но последующее восстановление целостности кишки провоцирует рецидив. Таким образом, хирургическое лечение при тяжелом парапроктите сводится к колэктомии. Наложение клапанной резервуарной удерживающей илеостомы Кокка или низведение сигмовидной кишки в заднепроходный канал при болезни Крона обычно не выполняют из-за высокого риска рецидива в оставшейся части кишки. Операцию колэктомии завершают наложением обычной илеостомы.

Психосоциальные аспекты болезни Крона включают ощущение себя «не такими как все», недовольство своей внешностью, подавленность из-за невозможности участвовать в одних играх со сверстниками, а также конфликты в семье. Важный этап лечения детей с болезнью Крона — социальная поддержка. Родители часто проявляют интерес в отношении других детей со сходным заболеванием, но больные дети сначала отказываются от такого

общения. Социальная поддержка и индивидуальная психологическая помощь особенно важны для подростков, чей возраст психологически сложен сам по себе. Социально адаптированные дети ощущают себя более уверенно. Доказано, что пациенты лучше переносят заболевание, если они понимают суть проблемы и предупреждают возможные осложнения. Американский фонд по борьбе с болезнью Крона и колитом имеет отделения во всех регионах США.

Прогноз. Болезнь Крона — хроническое заболевание с большим числом осложнений, но низкой летальностью. Несмотря на лечение, симптомы могут рецидивировать, часто без видимой на то причины. Единственным исключением служит частичная тонкокишечная непроходимость у больных со стриктурой тонкой кишки после прием пищи, богатой клетчаткой. Консервативная терапия и лечебное питание позволяют не допускать дефицита массы тела и задержки физического развития. У 15 % больных с ранней задержкой развития из-за болезни Крона развивается стойкая низкорослость. При длительном истощении и применении высоких доз кортикостероидов высок риск остеопении. Некоторые внекишечные проявления — склерозирующий холангит, хронический активный гепатит, гангренозная пиодермия и анкилозирующий спондилит — могут сами по себе быть причиной тяжелых осложнений.

С течением времени объем пораженной кишки может увеличиваться, хотя раннее прогрессирование заболевания обычно сменяется этапом его медленного развития. Риск осложнений воспалительного процесса с течением времени повышается, возникают стриктура кишки, свищи, парапроктит, абсцесс брюшной полости и забрюшинного пространства. Почти все дети с болезнью Крона в итоге нуждаются в оперативном вмешательстве по причине того или иного осложнения; частота повторных операций довольно высока. Время от появления симптомов до необходимости операции у детей существенно меньше, чем у взрослых. Хирургическое лечение редко приводит к выздоровлению, а потому должно выполняться лишь по строгим показаниям, описанным выше. Повторная резекция тонкой кишки ведет к развитию синдрома короткой кишки в виде нарушения всасывания отдельных веществ (см. п. 421.7). Резекция терминального отдела подвздошной кишки может нарушать всасывание желчных кислот, сопровож-

дающееся диареей, и витамина В₁₂. Риск рака толстой кишки у пациентов с длительным течением болезни Крона приближается к таковому для неспецифического язвенного колита. По прошествии 10 лет после постановки диагноза показана регулярная колоноскопия.

Несмотря на описанные осложнения, большинство детей с болезнью Крона ведут активную жизнь; исключения составляют эпизоды обострения заболевания.

Литература

- Baldassano R. N., Han P. D., Jeshion W. C. et al. Pediatric Crohn's disease: Risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 2001; 196: 2169.
- Cortot A., Colomber J. F., Rutgeerts P. et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 186.
- D'Haens G., Van Deventer S., Van Hogezaand R. et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029.
- Dietz D. W., Laureti S., Strong S. A. et al. Safety and long-term efficacy of stricture plasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 330.
- Feagan B. G., Fedorak R. N., Irvine E. J. et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627.
- Friedman S., Rubin P., Bodian C. et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820.
- Griffiths A. M., Nguyen P., Smith C. et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 939.
- Heikenen J. B., Werlin S. L., Brown C. W. et al. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 158.
- Heuschkel R. B., Menache C. C., Megerian J. T. et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8.
- Hyams J. S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 7.
- Hyams J. S., Markowitz J., Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192.
- Keane J., Gershon S., Wise R. P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–104.
- Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 540–3.

Markowitz J., Grancher K., Kohn N. et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895.

Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603.

Pitcock S., Drumm B., Fleming P. et al. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001; 138: 767–71.

Rioux J. D., Daly M. J., Silverberg M. S. et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 2001; 29: 223.

Ruemmele F. M., Roy C. C., Levy E., Seidman E. G. Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: Fact or fantasy? *J Pediatr* 2000; 136: 285.

Sartor R. B. New therapeutic approaches to Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1664.

Semeao E. J., Jawad A. F., Stouffer N. O. et al. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999; 135: 593.

Sentongo T. A., Semeao E. J., Piccoli D. A. et al. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 31: 33.

Shanahan F. Crohn disease. *Lancet* 2002; 359: 62–8.

Tobin J. M., Sinha B., Ramiani P. et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: A blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 443.

418.3. БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА

Болезнь Бехчета — редко заболевание у детей, которое относят к системным васкулитам (см. т. 3, гл. 230). Характерные клинические проявления — афтозный стоматит, узловатая эритема и артрит. Афты диаметром 2–10 мм образуются по всей поверхности слизистой оболочки полости рта и на задней стенке глотки; язвы кишки могут напоминать болезнь Крона. Болезненные язвы покрыты желтоватыми пленками и имеют красные границы. Кроме того, возможно образование язв на половых органах, поражение ЦНС и развитие миозита. Иридоциклит встречается у детей реже, чем у взрослых. Иногда при болезни Бехчета эфффективны иммунодепрессанты. Часты семейные случаи болезни.

Литература

- Kone-Paut I., Geisler I., Wechsler B. et al. Familial aggregation in Behcet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135: 89.

Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri A. S. et al. Clinical features of Behcet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721.

Kontogiannis V., Powell R. J. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629.

Глава 419

Пищевая аллергия

Джеффри Хиамс (Jeffrey Hyams)

Пищевая аллергия — это группа заболеваний, симптомы которых обусловлены иммунной реакцией против антигенов пищи. В первые 3 года жизни пищевую аллергию отмечают у 6 % детей (к ним относят и 2–3 % детей в возрасте до 3 лет с аллергией к коровьему молоку). Аллергическая реакция может быть связана либо не связана с взаимодействием аллергена с IgE-антителами. Причиной IgE-опосредованных реакций (аллергические реакции немедленного, или I, типа) служат медиаторы воспаления, которые выделяются в ответ на контакт пищевого антигена со специфическими IgE на поверхности тучных клеток или базофилов. Эти реакции характеризуются быстрым развитием клинической симптоматики. Вторая группа аллергических реакций не зависит от IgE и развивается в течение нескольких часов или дней. При некоторых клинических состояниях развиваются различные варианты аллергических реакций.

Клинические проявления. Пищевые антигены могут провоцировать проявления со стороны дыхательной системы, кожи или ЖКТ. Поражение ЖКТ возможно развиваться на любом уровне и часто доминирует в клинической картине. Описаны поведенческие расстройства, но сведения о них противоречивы.

Пищевые аллергические реакции немедленного типа. Аллергическая реакция в полости рта. Контакт с аллергеном в полости ротоглотки вызывает зуд, покалывание и отек Квинке в области губ, языка, нёба и глотки. Эти симптомы могут предшествовать иным IgE-опосредованным проявлениям пищевой аллергии. У таких пациентов часто имеется аллергия на пыльцу (поллиноз). Покраснение лица при употреблении в пищу цитрусовых или томатов не рассматривают в качестве иммунного ответа.

Анафилактическая реакция со стороны ЖКТ. Анафилактическая реакция со стороны ЖКТ характеризуется быстрым развитием тошноты, схваткообразной боли в животе, диареи или комбинации этих проявлений после употребления в пищу аллергена. Чаще всего такая реакция развивается в ответ на молоко, яйца, арахис, сою, крупы и рыбу.

Нежелудочно-кишечные проявления. К ним относят кожные проявления — крапивницу, отек Квинке и атопический дерматит (экзема), поражение дыхательных путей — бронхиальную астму и риноконъюнктивит, а также системную анафилактическую реакцию. Угрожающие жизни осложнения возможны после употребления арахиса, других орехов, рыбы и моллюсков, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

Смешанные пищевые аллергические реакции. Эти состояния характеризуются интенсивной эозинофильной инфильтрацией пораженных органов; характерно поражение слизистой оболочки, мышечного слоя или серозной оболочки желудка и тонкой кишки. Эозинофильная инфильтрация мышечного слоя ведет к утолщению стенки кишки и зернистости слизистой оболочки, сопровождаясь кишечной непроходимостью (например, боль и рвота), инфильтрация серозной оболочки вызывает асцит с эозинофилией в асцитической жидкости. В большинстве случаев устранение того или иного антигена (например, молока) ликвидирует и симптоматику; реже приходится исключать все виды белка и переходить на белковые гидролизаты или аминокислотные смеси. Иногда назначают кортикостероиды.

Аллергический эозинофильный эзофагит. Это заболевание характеризуется интенсивной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода. Чаще всего у детей до 3 лет развивается рвота, в более старшем возрасте — дисфагия, боль в животе и изжога (см. гл. 406). У детей старшего возраста и подростков стриктура пищевода возникает редко. Чаще всего ошибочно ставят диагноз ГЭРБ, однако специфическая терапия не имеет успеха, а пищеводная рН-метрия без отклонения от нормы. Лечение в большинстве случаев включает изменение режима питания (иногда необходим временный переход на аминокислотные смеси); в старшем возрасте показаны кортикостероиды.

Аллергический эозинофильный гастрит. Заболевание более распространено в грудном возрасте и у подростков, сопровождается болью в животе, рвотой, анорексией, рвотой с примесью крови, от-

сутствием прибавки массы тела и стенозом привратника. У детей грудного возраста заболевание может напоминать первичный стеноз привратника. У 50 % отмечают нейродермит, повышенный уровень сывороточного IgE и эозинофилию крови. В биоптате желудка отмечают эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки и подслизистого слоя, особенно в антральном отделе.

Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит. Пациенты имеют сходные с эозинофильным эзофагитом и гастритом симптомы. Характерна задержка развития; в большинстве случаев имеет место нейродермит. Тяжелая экссудативная энтеропатия сопровождается анасаркой и гипогаммаглобулинемией.

Пищевые аллергические реакции, не опосредованные IgE. *Аллергический проктоколит.* Развивается у детей в возрасте от 1 дня до 3 мес., сопровождается наличием слизи и прожилок крови в кале, легкой диареей. Иногда отмечаются лейкоцитоз и эозинофилия в крови. В типичных случаях развивается очаговый легкий колит; гиперплазия лимфоидной ткани кишечника имеет место в 25 % случаев. Чаще всего причиной проктоколита служит аллергия с коровьему молоку, реже — к сое. Иногда аллергический проктоколит развивается у детей на естественном вскармливании; в подобных случаях изменение питания матери (особенно исключение из рациона молочных продуктов) приводит к улучшению. Детям на искусственном вскармливании назначают белковые гидролизаты.

Пищевой энтероколит. Лекарственный энтероколит развивается у детей в возрасте от 1 нед. до 3 мес. и сопровождается профузной рвотой и диареей. У детей старшего возраста и взрослых проявления болезни менее значительны. При исследовании кала обнаруживают кровь, нейтрофилы и эозинофилы. В биоптате тощей кишки — исчезновение ворсинок, отек и инфильтрация слизистой оболочки. Симптомы заболевания исчезают в течение 72 ч после исключения аллергена и возобновляются через 1–6 ч после его повторного употребления. Через 4–6 ч после начала контакта с аллергеном уровень нейтрофилов повышается до $3,5 \times 10^9$ /л. При переходе от кормления грудью или искусственными смесями на коровье молоко возможна анемия, гипопротейнемия и задержка развития. Характерна эозинофилия. Для лечения в большинстве случаев назначают гидролизат казеина или питательные смеси на основе аминокислот.

Пищевая энтеропатия. Пищевая аллергия на протяжении первого месяца жизни сопровождается развитием синдрома мальабсорбции, стойкой диареей, рвоты и задержки развития. В биоптате тонкой кишки очаговая атрофия ворсинок, инфильтрация слизистой оболочки и мононуклеарная инфильтрация. Исчезновение симптомов после исключения аллергена либо их возобновление при повторном употреблении занимает от нескольких дней до недели.

Целиакия (глютеновая энтеропатия) и герпетический дерматит. Эти патологические состояния развиваются в ответ на употребление глютена; в ряде случаев они сочетаются (см. п. 421.8).

Гемосидероз легких (синдром Хейнера). Синдром характеризуется сочетанием легочных инфильтратов в результате легочного кровотечения с желудочно-кишечным кровотечением, железодефицитной анемией, периферической эозинофилией и задержкой развития в результате непереносимости отдельных пищевых продуктов. Исключение таких продуктов (чаще всего — коровьего молока) приводит к исчезновению симптоматики.

Диагностика. Пищевую аллергию удастся заподозрить при появлении ее типичных симптомов после употребления в пищу тех или иных продуктов. Другие механизмы непереносимости этих пищевых продуктов должны быть исключены (нарушение переваривания или всасывания, содержание в продуктах возбудителей кишечных инфекций или их токсинов, фармакологическая активность продуктов). При подозрении на аллергию к коровьему молоку исключают непереносимость лактозы. Эталонным методом диагностики пищевой аллергии служит диета с исключением аллергена с последующей провокационной пищевой пробой двойным слепым методом с использованием плацебо. Провокацию проводят следующим образом: назначают пациенту тот или иной продукт в капсулах в нарастающем количестве, чередуя его с плацебо; результаты оценивают слепым методом. Повсеместно используемые открытые провокационные пробы менее достоверны (за исключением маленьких детей). При выполнении слепой провокационной пищевой пробы возобновление симптоматики удастся отметить у 40 % детей с подозрением на пищевую аллергию. Если у ребенка отмечены случаи анафилактической реакции на тот или иной пищевой продукт, провокационные пробы не проводят, назначая консультацию аллерголога.

Для определения IgE-опосредованных иммунных реакций применяют пунктиционные пробы или радиоаллергосорбентный тест. Выполнение этих тестов возможно у детей любого возраста, поскольку IgE формируются у плода уже на 24-й неделе. Отрицательные результаты тестов, особенно у детей старшего 1 года, исключают IgE-опосредованную иммунную реакцию. Достоверность положительного теста определяют, соотнося его с данными анамнеза и определенным возрастом пациента. Кожная проба положительная почти у 100 % детей в возрасте 3 лет и старше с положительной слепой провокационной пищевой пробой. Определение IgE в сыворотке крови не является достоверным методом диагностики пищевой аллергии.

Пищевые аллергические реакции у детей чаще всего развиваются на белки коровьего молока или сои. Пищевая аллергия, особенно в виде проктоколита, возможна и на фоне грудного вскармливания; чаще всего ее причиной выступает употребление матерью в пищу молока, реже — арахиса, сои или яиц.

У детей с пищевой аллергией 90 % реакций развивается на яйца, молоко, арахис, сою и пшеницу. В 75 % случаев причиной аллергии служит лишь один продукт, за исключением детей с аллергическим эозинофильным энтеритом, при котором аллергия часто бывает поливалентной.

Лечение и прогноз. Единственная эффективная терапия при пищевой аллергии — устранение продукта-аллергена из рациона. В этом случае большинство проявлений со стороны ЖКТ исчезает в течение нескольких дней или недель (например, при пищевой энтеропатии). При высоком риске угрожающей жизни аллергической реакции немедленного типа следует всегда иметь под рукой адреналин и антигистаминные препараты.

По меньшей мере у 30 % детей с аллергией к коровьему молоку ей сопутствует аллергия к белку сои. Обычно этих детей переводят на питание гидролизатом сои; при сохранении симптоматики (в 5 % случаев) — на аминокислотные смеси. При раннем развитии аллергии к коровьему молоку возможно возобновление грудного вскармливания. У 50 % детей с симптомами проктоколита на фоне естественного вскармливания состояние существенно улучшается после исключения коровьего молока из рациона матери. В иных случаях тяжелые проявления (анемия, гипопротеинемия) требуют питания белковыми гидролизатами.

У 95 % детей с аллергией на коровье молоко, не опосредованной IgE, симптомы заболевания разрешаются к 3 годам; в большинстве же случаев — к 1 году. Повторное пробное питание молоком начинают с чайной ложки; при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают. Исключение пищевого аллергена на 1 или 2 года может привести к полному исчезновению аллергии даже у детей старшего возраста и взрослых. Исключение составляют случаи IgE-опосредованной аллергии к арахису, другим орехам, рыбе и моллюскам.

ЛИТЕРАТУРА

- Kokkonen J., Haapalait M., Laurila K. et al.* Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001; 139: 797–803.
- Odze R. D., Wershil B. K., Leichtner A. M. et al.* Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995; 126: 163.
- Sampson H. A., Anderson J. A.* Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 587.
- Sicherer S. H., Noone S. A., Koerner C. B. et al.* Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001; 138: 688.
- Sicherer S. H.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 545.
- Snyder J. D., Rosenblum N., Wershil B. et al.* Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 543.
- Walsh S. V., Antoniolli D. A., Goldman H. et al.* Allergic esophagitis in children: A clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 390.
- Williams L. W., Bock S. A.* Skin testing and food challenges for evaluation of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 479.

Глава 420

Эозинофильный гастроэнтерит

Джеффри Хямс (Jeffrey Hyams)

Это определение включает группу редких и малоизученных заболеваний с общей инфильтрацией стенки желудка и тонкой кишки эозинофилами

и периферической эозинофилией. В ряде случаев отмечают поражение пищевода и толстой кишки. Эозинофильную инфильтрацию обнаруживают в слизистой оболочке, мышечном слое и серозной оболочке. Поражение слизистой оболочки сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе, желудочно-кишечным кровотечением, экссудативной энтеропатией и синдромом мальабсорбции. Поражение мышечного слоя может привести к непроходимости (особенно в области пилорического отдела), серозной оболочки — к асцитам с высоким содержанием эозинофилов в асцитической жидкости.

Эозинофильный гастроэнтерит включает проявления пищевой аллергии со стороны тонкой и толстой кишки (см. гл. 419). Часто имеют место аллергия на разнообразные продукты питания и повышенный сывороточный уровень IgE. Периферическую эозинофилию отмечают более чем у 50 % больных. Чаще изолировано поражается слизистая оболочка; диагноз ставят при наличии большого количества эозинофилов в биоптатах антрального отдела желудка и тонкой кишки.

Заболевание обычно имеет хроническое тяжелое течение с периодическими обострениями. Иногда помогает элиминационная диета — исключение из рациона предполагаемых аллергенов и назначение кромолина натрия, хотя чаще всего показано системное применение кортикостероидов. При отсутствии эффекта терапии гастроэзофагеального рефлюкса при изолированном эозинофильном эзофагите показана элиминационная диета.

ЛИТЕРАТУРА

- Katz A. J., Goldman H., Grand R. J. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology* 1977; 73: 705.
- Kelly K. J., Lazenby A. J., Rowe P. C. et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503.
- Whittington P. F., Whittington G. L. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 379.

Глава 421

Синдром мальабсорбции¹

Манюэль Гарсия-Карера
(Manuel Garcia-Careaga),
Джон А. Кернер (John A. Kerner)

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбции) может наблюдаться при различных детских заболеваниях, поэтому в качестве отдельного диагноза его не рассматривают. Он может сопровождаться водянистым стулом (который может иметь кислую реакцию) и стеатореей. Отсутствие диареи

¹ Заимствовано из главы М. Ульшена (M. Ulshen) в 16-м издании.

Таблица 421.1

Состояния мальабсорбции в детском возрасте

Локализация	Более частые заболевания	Менее частые заболевания
Экзокринная часть поджелудочной железы	Муковисцидоз	Синдром Швахмана
	Хроническое истощение	Хронический панкреатит
		Синдром Пирсона
Печень, желчные пути	Атрезия желчных путей	Другие состояния, сопровождающиеся холестаазом (включая синдром Алажиля, семейный гепатит новорожденных)
Кишечник	Анатомические дефекты	Врожденная короткая кишка
	Хроническая кишечная инфекция	Иммунодефицит
	Прочие заболевания	Спру
	Непереносимость пищевых белков (белков молока, сои)	Идиопатическое диффузное поражение кишки



Рис. 421.1. Мальчик 18 мес. с явными клиническими проявлениями целиакии. Свисающие кожные складки, слабость проксимальных мышц и вздутие живота. Болезненный внешний вид ребенка

и даже нормальный стул не исключают синдром мальабсорбции.

Причиной недостаточного поступления питательных веществ при таких заболеваниях может быть не только нарушение всасывания, но и переваривания (табл. 421.1). Различные заболевания с нарушением поступления нутриентов в организм имеют сходные проявления: вздутие живота, бледность, зловонный обильный стул, мышечная слабость, отсутствие прибавки или снижение массы тела, а также задержка роста (рис. 421.1).

Наследственные заболевания также могут сопровождаться дефицитом тех или иных пищеварительных ферментов. Некоторые из них развиваются уже на первой неделе жизни и могут повлечь угрожающие ей осложнения. Клиническая картина при наследственных заболеваниях обычно разнится от проявлений тяжелого синдрома мальабсорбции. В ряде случаев проявления со стороны ЖКТ отсутствуют (табл. 421.2). Чаще всего в основе наследственных синдромов лежит дефицит дисахаридаз.

Таблица 421.2

Определенные дефекты при нарушении функций переваривания и всасывания у детей

Переменная	Заболевание
<i>Кишечник</i>	
Жиры	Абеталипопротеидемия
Белки	Дефицит энтерокиназы
	Нарушение транспорта аминокислот (цистинурия, болезнь Хартнупа, нарушение всасывания метионина, триптофана)
Углеводы	Дефицит дисахаридаз (врожденный: сахаразы-изомальтазы, лактазы; приобретенный)
	Нарушение всасывания глюкозы, галактозы (врожденное, приобретенное)
	Дефицит глюкоамилазы (нарушение всасывания крахмала)
Витамины	Нарушение всасывания витамина В ₁₂ (ювенильная форма болезни Аддисона-Бирмера, дефицит транскобаламина II, синдром Иммерслунд-Гресбека)
	Нарушение всасывания фолиевой кислоты
Ионы, микроэлементы	Хлоридорез
	Врожденная диарея с потерей натрия
	Этеропатический акродерматит (дефицит цинка)
	Синдром Менкеса (дефицит меди)
	Рахит с дефицитом витамина D
	Первичная гипوماгнемия
<i>Воздействие лекарственных препаратов</i>	
	Сульфасалазин (нарушение всасывания фолиевой кислоты)
	Холестирамин (нарушение всасывания кальция, жиров)
	Фенитоин (нарушение всасывания кальция)
<i>Поджелудочная железа</i>	
	Дефицит определенных ферментов
	Дефицит липазы
	Дефицит трипсиногена

421.1. ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ВСАСЫВАНИЯ В КИШКЕ

Клинические проявления. Несмотря на то что большинство этих заболеваний наследственные, отсутствие семейного анамнеза вызывает большие диагностические сложности. Характерными проявлениями врожденного заболевания служат диарея

и синдром мальабсорбции сразу после рождения (болезнь цитоплазматических включений микроворсинок, дисплазия кишечного эпителия, дефект транспорта глюкозы и галактозы, врожденная хлоридорея, врожденное нарушение всасывания желчных кислот, врожденный дефицит энтерокиназы). Иногда симптомы заболевания могут отсутствовать до начала прикорма (например, глютена — при целиакии, сахарозы — при дефиците сахаразы-изомальтазы, лактозы — при врожденном дефиците лактазы). В большинстве случаев помогают данные анамнеза — связь между приемом того или иного продукта и временем появления симптомов. Некоторые родители могут предположить, что появление симптомов заболевания на фоне употребления в пищу конкретного продукта — это простое совпадение. В подобных случаях проводят провокационные пробы: повторное введение продукта в рацион вызывает рецидив клинических проявлений, а его отмена — полное разрешение картины заболевания. В дифференциальной диагностике помогает оценка объема и структуры стула — обесцвеченный кал с высоким содержанием жира наводит на правильный диагноз. Задержка развития может быть вызвана разнообразными системными заболеваниями и психосоциальными факторами, что следует учитывать перед постановкой диагноза синдрома мальабсорбции. Распространенный пример — ребенок с хронической неспецифической диареей (диареей детей до 3 лет), которому неоправданно назначают жидкую пищу, что в итоге приводит к снижению массы тела. При обследовании этих детей можно заподозрить даже целиакию. Нормализация питания быстро приводит к повышению массы тела.

При синдроме мальабсорбции и истощении наблюдается следующая динамика: сначала снижается масса тела, а затем замедляется скорость роста (рис. 421.2), поэтому таким детям следует регулярно проводить антропометрические измерения. Окружность головы обычно имеет нормальные значения; этот показатель страдает лишь при хроническом истощении. К признакам истощения относят сонливость, снижение объема подкожной жировой клетчатки, мышечной силы, а также появление отеков, симптома барабанных палочек, депигментации волос и кожи, геморрагического диатеза, экземы и фолликулярного гиперкератоза. Реже отмечают хейлоз, стоматит, глоссит и диффузную боль в животе.

Сначала у детей с нарушенным всасыванием жира аппетит усиливается. Если определенные продукты вызывают вздутие живота (например, углеводы), то может развиваться реакция избегания. Целиакия часто сопровождается анорексией. Физикальное обследование часто не позволяет установить точный диагноз, хотя некоторые признаки специфичны (например, симптом барабанных палочек — для целиакии и муковисцидоза, тяжелая задержка развития — для синдрома Швахмана, изменения лица — для синдрома Йохансон–Близара). У новорожденного или ребенка старшего возраста с каротинемией нарушение всасывания жира обычно не происходит.

Лабораторные исследования. Самый эффективный и быстрый тест для выявления нарушенного всасывания — микроскопическое исследование кала на жир. Этот тест проводят, смешивая небольшое количество кала с несколькими каплями воды или красителем суданом. При микроскопии хорошо видны капли жира, особенно при добавлении судана. Наличие более 6–8 капель жира в 1 поле зрения при малом увеличении относят к патологическим признакам. Добавление уксусной кислоты вызывает присоединение иона водорода к жирным кислотам и увеличение числа капель жира, выявляемых с помощью судана. Ложноположительный результат дает касторовое или вазелиновое масло, физиологически сниженная активность ферментов панкреатического сока, диета с очень высоким содержанием клетчатки, а также применение не всасываемых пищевых добавок («Олестра»). Ложноотрицательные результаты встречаются при недостаточном содержании жира в пище. Положительный результат теста следует в течение 72 ч подтвердить количественным методом, который рассматривают как эталонный для оценки стеатореи. Экскрецию более 7 % жира от его общего количества, принятого внутрь, относят к проявлению синдрома мальабсорбции. Содержание жира в кале не обладает необходимой чувствительностью и специфичностью и не позволяет установить точную причину нарушения всасывания. Причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов аналогичны тем, которые были описаны выше для метода окраски суданом.

Для оценки количества жира, принятого внутрь, необходима точная запись всех продуктов, которые употреблял пациент. Многие врачи проводят такой контроль на протяжении 3 сут, попутно собирая

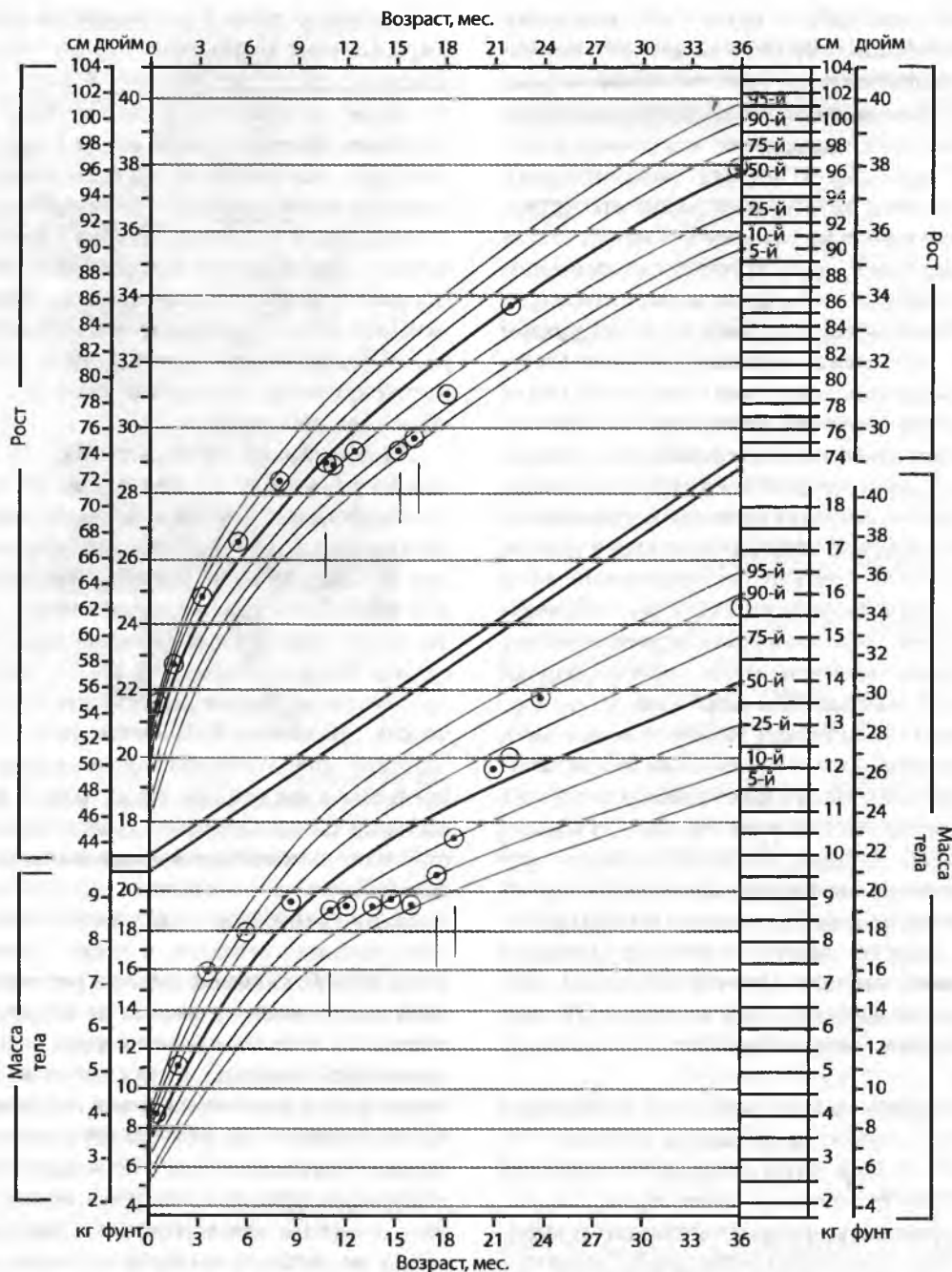


Рис. 421.2. Целиакия. Кривые роста отражают нормальный рост в возрасте 0–9 мес.; введение в пищу содержащих глютен продуктов (одна стрелка) привело к ухудшению аппетита, периодической рвоте и диарее. После начала безглютенового питания (двойные стрелки) рост нормализовался

стул пациента. Абсорбцию жира рассчитывают по разнице между принятым внутрь и экскретированным количеством; полученное значение делят на количество принятого жира и умножают на 100 %.

Данный показатель носит название *коэффициента всасывания жира*.

Количество усвояемого жира зависит от возраста ребенка, а также от пищевых продуктов, которые

содержат этот жир. Недоношенные новорожденные могут усваивать лишь 65–75 % общего количества жира, у доношенных этот показатель повышается до 90 %. Таким образом, обнаружение жира при микроскопии кала новорожденного вовсе не свидетельствует о патологическом состоянии. Дети старшего возраста и взрослые усваивают до 95 % жира, содержащегося в обычной пище. Сливочное масло всасывается хуже, чем растительное; максимальное значение по этому показателю имеет жир грудного молока. Легкое снижение усвоения жира у новорожденного отражает угнетение секреции ферментов поджелудочной железы либо количества желчных кислот в двенадцатиперстной кишке. При недостаточности поджелудочной железы (муковисцидоз, синдром Швахмана) количество капель жира в кале увеличивается в сотни — тысячи раз. Некоторые варианты синдрома мальабсорбции, наблюдаемые, например, при целиакии, не всегда сопровождаются наличием жира в кале. Уровень каротина в сыворотке крови также используют для оценки синдрома мальабсорбции жира, однако этот метод дает большое число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Для получения достоверных результатов этого исследования ребенок должен получать с пищей каротин.

Стеаторея наиболее выражена при недостаточности поджелудочной железы; у этих больных для исключения муковисцидоза исследуют содержание хлора в поте. Предложено три варианта методов для оценки экзокринной функции поджелудочной железы — прямые, непрямые и исследования крови. *Прямые методы* (стимуляция секретинном или холецистокинином) позволяют оценить секреторную способность экзокринной части поджелудочной железы. *Непрямые методы* оценивают патологические проявления, развившиеся на фоне угнетения функции поджелудочной железы. Эти тесты определяют способность стимуляторов секреции поджелудочной железы приводить к ферментативному распаду субстрата, чьи конечные продукты обмена могут быть обнаружены в выдыхаемом воздухе (тест с ^{13}C -липидами), сыворотке и моче (проба с бентиромидом и панкреолаурилом) или кале (определение жира в кале на протяжении 72 ч, экспресс-анализ кала на жир, оценка активности трипсина, химотрипсина или эластазы в нем). Иммуноферментное определение содержания в кале эластазы 1 рассматривают как непрямой метод оценки функции поджелудочной

железы. Эластаза-1 представляет собой эндопротеазу, которая является специфическим ферментом как для поджелудочной железы, так и человеческого организма в целом. Ее показатель не изменяется при нарушении моторики кишки и при назначении лекарственных препаратов, содержащих гормоны поджелудочной железы. Определение эластазы-1 является более чувствительным методом по сравнению с оценкой активности химотрипсина в кале, а ее активность сохраняется на протяжении 1 нед. хранения кала при комнатной температуре. Высокая стабильность и специфичность эластазы-1 обеспечивает информативность этого метода для оценки функции поджелудочной железы.

Исследование крови позволяет обнаружить ферменты и гормоны, синтезируемые поджелудочной железой и в норме определяемые в сыворотке (например, трипсиноген). Определение сывороточного уровня трипсиногена отражает остаточную экзокринную функцию поджелудочной железы и целесообразно для быстрой оценки ее недостаточности. При муковисцидозе и сопутствующей недостаточности поджелудочной железы этот показатель сначала резко возрастает, а затем снижается, поэтому в 5–7 лет большинство пациентов имеют значения ниже нормы. При муковисцидозе и нормальной функции поджелудочной железы этот показатель находится в пределах нормальных значений либо несколько повышен. В подобных случаях для контроля функции поджелудочной железы более информативно оценивать динамику уровня сывороточного трипсиногена, а не его отдельное значение. При синдроме Швахмана уровень трипсиногена сыворотки снижен. Эталонным методом диагностики функции поджелудочной железы остается исследование содержимого двенадцатиперстной кишки после стимуляции секретинном или холецистокинином. Эта сложная методика требует дуоденального зондирования и аспирации содержимого; при этом важно избегать контакта с желудочным соком. Достоверные данные исследования можно получить лишь в нескольких медицинских центрах США. Все доступные тесты для оценки функции поджелудочной железы имеют по крайней мере один недостаток.

Другие исходные исследования включают общеклинический анализ крови, определение уровня альбумина крови, а также иммуноглобулина. При различных заболеваниях ЖКТ возможна гипопроteinемия как следствие сниженного усвоения

белка пищи, недостаточного потребления белка с пищей и экссудативной энтеропатии.

Причины гипопроteinемии, связанные с ЖКТ:

- Аллергия к белкам коровьего молока.
- Болезни с вторичным поражением слизистой оболочки тонкой кишки (например, инфекционные заболевания).
- Воспалительные заболевания кишки.
- Гипертрофическая гастропатия.
- Дефицит трипсиногена или энтерокиназы.
- Кишечная лимфангиэктазия (первичная или вторичная).
- Муковисцидоз.
- Синдром Швахмана.
- Целиакия.
- Эозинофильная гастроэнтеропатия.

Определение углеводов (восстанавливающих моносахаридов) в кале с помощью экспресс-теста — простой метод скрининга, который может выполняться у постели больного. Смешивают 10 капель воды и 5 капель испражнений, а затем добавляют таблетку из экспресс-набора «Клинитест». Полученный цвет сравнивают с 4-цветной шкалой (4+). Результат 2+ и более свидетельствует о возможном нарушении всасывания. Сахароза не относится к восстанавливающим моносахаридам, поэтому перед исследованием проводят ее гидролиз, назначая соляную кислоту.

Если углеводы не перевариваются и не всасываются в тонкой кишке, то, достигая толстой кишки, они подвергаются распаду с образованием молочной кислоты, а также уксусной и пропионовой. Кроме того, возможно образование метана, углекислого газа и водорода. Избыточное поступление углеводов в толстую кишку сопровождается закислением его содержимого с вздутием живота, дискомфортом и жжением в перианальной области вследствие ее раздражения. Снижение pH кала менее 5,6, определяемое с помощью лакмусовой бумажки, также свидетельствует о недостаточном всасывании углеводов. Последнее может сопровождаться осмотической диареей. Осмотический интервал кала рассчитывают по формуле

$$\begin{aligned} \text{Осмотический интервал (мосм/л)} &= \\ &= 290 - 2 (\text{Na}^+_{\text{кала}} + \text{K}^+_{\text{кала}}). \end{aligned}$$

Содержание натрия в кале менее 70 ммоль/л и осмотический интервал более 100 мосм/л свидетельствуют о мальабсорбции вследствие избыточной осмотической нагрузки (например, при

нарушении всасывания углеводов). Нарушенное всасывание углеводов можно также определить, оценивая содержание водорода в выдыхаемом воздухе после употребления углеводов. Этот газ, образуемый в результате распада углеводов под действием бактерий, всасывается преимущественно в толстой кишке, попадает через воротную вену в большой круг кровообращения, а затем выделяется через легкие с выдыхаемым воздухом. Тест проводят следующим образом: ребенку дают углеводы (1–2 г/кг, максимально — 50 г), воздух он выдыхает в герметичные пластиковые пакеты с равным интервалом времени в последующие 2 ч. Затем измеряют содержание водорода в выдыхаемой газовой смеси (показатель выражают в частях на миллион (ppm), или мг/м³). Это исследование позволяет диагностировать нарушение всасывания любого углевода. Ребенок не должен принимать антибиотики, поскольку они угнетают кишечную флору и снижают образование водорода. При сомнении относительно способности кишечной флоры продуцировать водород ребенку дают невсасываемый дисахарид лактулозу. Отсутствие выработки водорода при этом свидетельствует о недостоверности дыхательного теста для данного ребенка в это время. Основным недостатком метода является его очень высокая чувствительность — возможность обнаружить минимальное недостаточное всасывание углеводов, которое не имеет клинического значения. Повышенное содержание водорода в выдыхаемом воздухе на 20 ppm (26 мг/м³) по сравнению с исходным показателем свидетельствует о недостаточном всасывании углеводов.

Непосредственно оценить потерю белка в результате недостаточного его переваривания или всасывания невозможно, поскольку большая часть азота кала представлена бактериальными белками. Белок пищи почти полностью всасывается до терминального отдела подвздошной кишки. Кроме того, у здорового человека в тонкой кишке почти целиком всасываются и эндогенные белки в кале (менее 1 г эндогенного белка и продуктов переваривания экзогенного белка), т. е. основная часть белка в кале имеет бактериальное происхождение.

Низкий сывороточный уровень альбумина может объясняться нарушением всасывания белка пищи, а также экссудативной энтеропатией, недостаточным потреблением белка с пищей, заболеванием печени (нарушение белковосинтетической функции печени) или почек. При экссудативной

энтеропатии могут всасываться продукты распада пищевого белка в виде полипептидов или аминокислот, поэтому, несмотря на снижение уровня сывороточных белков, включая альбумин и иммуноглобулины, отрицательный азотистый баланс отсутствует.

Для диагностики экссудативной энтеропатии используют экспресс-метод определения в кале α_1 -антитрипсина. Этот сывороточный белок устойчив к ферментам, а потому присутствует в кале (в отличие, например, от альбумина). Определение α_1 -антитрипсина в кале, собранном за 1–2 дня, достаточно трудоемко и не повышает достоверности теста.

В крови можно определять железо (его уровень зависит не только от всасывания в кишке, но и концентрации трансферрина), фолиевую кислоту (его содержание в эритроцитах — более точный показатель, чем в сыворотке крови), кальций, цинк, магний, витамин D и его метаболиты, витамины A и B₁₂. При достаточном содержании этих нутриентов в продуктах питания снижение их концентрации свидетельствует о нарушении всасывания. Запаса витамина B₁₂ после нарушения его всасывания хватает на годы. Уровень витамина E следует оценивать одновременно с показателями липидов в виде соотношения концентраций витамина E и липидов. Запасы витамина K оценивают по показателю протромбинового времени (ПВ) (более чувствительный метод) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ): указанные показатели увеличиваются при истощении витамин K-зависимых факторов свертывания.

Ряд исследований всасывания позволяет установить уровень поражения кишки. К примеру, железо и D-ксилоза (пентоза, подвергающаяся у человека минимальному метаболизму) всасываются в верхнем отделе тонкой кишки. Сывороточная концентрация ксилозы менее 25 мг% через час после нагрузочной дозы ксилозы в количестве 14,5 г/м² (максимальная доза — 25 г) свидетельствует о поражении слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки; вместе с тем этот метод дает ложноположительный и ложноотрицательный результат. В дистальном отделе тонкой кишки происходят всасывание витамина B₁₂ и реабсорбция желчных кислот. Непосредственная оценка всасывания *витамина B₁₂* возможна с помощью *теста Шиллинга*. После восполнения запасов цианокобаламина в организме ребенок принимает внутрь определенное

количество витамина, меченного радиоактивным кобальтом (в сочетании с внутренним фактором Касла либо без него), с последующим исследованием его содержания в моче, собранной за сутки. Экскреция с мочой менее 5 % препарата в присутствии внутреннего фактора Касла свидетельствует о нарушении всасывания витамина B₁₂. Такая картина наблюдается при резекции или поражении слизистой оболочки большого участка терминального отдела подвздошной кишки, а также при кишечной инфекции.

Диагностика

Микробиологическое исследование. Единственным распространенным инфекционным заболеванием, приводящим к хроническому нарушению всасывания, является лямблиоз (см. т. 3, гл. 326, и табл. 418.2). Методики фиксации и окраски препаратов существенно повысили диагностическую ценность исследования кала на цисты *лямблий* (*Giardia*). Трофозоиты можно обнаружить в свежем дуоденальном содержимом или слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Иммуноферментные исследования используют для определения *лямблиозного* антигена в кале и антител в крови. Эти тесты характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. При нарушении защитных свойств кишки в результате угнетения моторики или иммунитета число колоний при посеве жидкого содержимого проксимального отдела тонкой кишки может быть очень высоким.

Задержка развития и хроническая диарея могут быть первым признаком ВИЧ-инфекции (см. т. 3, гл. 322) и врожденных дефектов T- и B-лимфоцитов. Кроме того, подобные симптомы наблюдаются при первичной кишечной инфекции либо паразитарной, бактериальной и вирусной оппортунистической кишечной инфекции.

Биопсия тонкой кишки позволяет обнаружить ее заболевания, которые сопряжены с гистологическими изменениями слизистой оболочки — целиакию, абеталипопротеидемию, лимфангиэктазию, болезнь цитоплазматических включений микроворсинок, эозинофильный гастроэнтерит, инфекционные заболевания и болезнь Уиппла (у детей встречается редко). Биоптат легко получить в ходе эзофагогастродуоденоскопии, аспирируют содержимое кишки для исследования на *лямблии* и посева на бактерии. Биоптат слизистой оболочки можно заморозить для исследования активности дисахаридазы позже. Снижение активности всех

исследованных ферментов свидетельствует о вторичном дефиците вследствие поражения слизистой оболочки, отдельных ферментов или их группы — о специфическом заболевании (например, дефиците лактазы или сахаразы-изомальтазы).

Анализ крови. Гипохромия и микроцитоз в крови свидетельствуют о дефиците железа, макроцитоз — о дефиците, а следовательно, и о нарушении всасывания фолиевой кислоты либо витамина В₁₂. Акантоциты характерны для абеталипопротеидемии. В мазке крови можно также обнаружить дефекты лимфоцитов или нейтропению, характерную для синдрома Швахмана.

Лучевые исследования используются преимущественно для выявления локальных патологических процессов в брюшной полости и имеют ограниченное применение у детей с нарушением всасывания. **Рентгенография живота в прямой проекции и рентгенография с барием** позволяет установить уровень и причину застоя кишечного содержимого. Самой распространенной патологией, вызывающей неполную кишечную непроходимость, является незавершенный поворот кишечника, диагностика которого возможна при рентгенографии с барием. Хотя для диффузных заболеваний с нарушением всасывания (например, целиакия) характерно скопление бария и расширение петель кишки с утолщением складок слизистой оболочки, эти аномалии имеют неспецифичный характер. Множественные язвы в двенадцатиперстной кишке с отеком в проксимальном отделе тонкой кишки свидетельствуют о синдроме Золлингера–Эллисона, который, впрочем, служит редкой причиной нарушения всасывания у детей. **УЗИ** позволяет определить структуру поджелудочной железы, желчных путей и наличие конкрементов. **Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография** используется в редких случаях для тщательной оценки структуры протоков поджелудочной железы и желчных путей.

421.2. ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ

Недостаточное потребление калорий и белка долгое время может вести к угнетению функции поджелудочной железы и тонкой кишки. В развитых странах первичная алиментарная недостаточность встречается редко; чаще всего ее причиной служат хронические заболевания органов пищеварения, психосоциальная депривация, а также нарушения

в питании (неправильный выбор объема смеси или ее приготовления). Недостаточное потребление калорий и белка может способствовать развитию хронического поноса у новорожденных; как вероятные механизмы этого феномена рассматривают изменение функциональной емкости кишки, иммунодефицит или инфекцию тонкой кишки. Наиболее распространенной причиной экзокринной недостаточности поджелудочной железы во всем мире считается недостаточное питание, а не первичное поражение поджелудочной железы.

Кишечник очень устойчив к последствиям белковой недостаточности. У пациентов с *квасиоркором* может быть выраженное уплощение ворсинок тонкой кишки (см. гл. 384) вследствие сопутствующей бактериальной или паразитарной кишечной инфекции. При тяжелом истощении с дефицитом энергии (*маразм*) структура ворсинок сохранена, хотя возможны изменения микроворсинок и нарушения структуры клеток по данным электронной микроскопии (см. гл. 384). Хроническое истощение ведет к иммунодефициту и бактериальной инфекции в проксимальных отделах кишечника (см. гл. 384). Отсутствие питания через рот у экспериментальных животных приводило к истончению слизистой оболочки и снижению ее всасывательной способности даже при адекватном парентеральном питании. Небольшое количество пищи, принятой естественным путем, приводило к обратному развитию этих изменений. Таким образом, доставка нутриентов через кишку имеет теоретические преимущества. Восстановление после поражения ЖКТ (например, после вирусного гастроэнтерита) у ребенка с хронической недостаточностью питания может быть продолжительным. Некоторые питательные вещества (например, глутамин, растворимая клетчатка, короткоцепочечные жирные кислоты и триглицериды) могут способствовать развитию инфекции в тонкой кишке.

Сведения о влиянии недостаточности отдельных питательных веществ на функцию кишечника и поджелудочной железы ограничены; помимо недостатка калия, приводящего к паралитической кишечной непроходимости, и тяжелой дегидратации, вызывающей запор, четких проявлений других вариантов недостаточности питания не отмечено. Дефицит железа сопровождается повышением его всасывания слизистой оболочкой, в ряде случаев — уплощением ворсинок. Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты провоцирует нарушение

структуры энтероцитов, однако выраженного влияния на функцию кишечника не отмечено. Иногда гипокальциемия может сопровождаться стеатореей и даже избыточной секрецией воды и ионов, однако подобные проявления с неясным патогенезом развиваются не всегда.

Назначение препаратов витамина А снижает детскую смертность у детей из развивающихся стран. Кроме того, они повышают выживаемость при кори, снижают риск тяжелой диареи и заболеваний органов дыхательной системы. Механизм этих эффектов до конца не ясен, но доказано, что у детей с дефицитом витамина А возможно нарушение Т-клеточного иммунитета (включая низкое соотношение CD4/CD8); назначение препаратов витамина А приводит к нормализации этих показателей.

421.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Холестатическое поражение печени и заболевания желчных путей могут вести к нарушению всасывания жира из-за снижения концентрации желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и образования мицелл. Помимо стеатореи наблюдается склонность к приобретенному дефициту жирорастворимых витаминов (витамины А, D, E и K) без четкой клинической картины; исключение составляет дефицит витамина А, хотя его проявления наименее клинически значимы.

Дефицит витамина E у пациентов с хроническим холестазом сопровождается прогрессирующими неврологическими нарушениями — периферической невропатией (утрата глубоких сухожильных рефлексов и офтальмоплегия), мозжечковой атаксией, поражением задних столбов спинного мозга. Лечение на раннем этапе приводит к частичному разрешению симптоматики; поздние проявления могут оказаться необратимыми. Лабораторная диагностика дефицита витамина E у таких пациентов затруднена, поскольку повышенный уровень липидов крови при холестазе приводит к ложному повышению сывороточного уровня витамина E. При подозрении на дефицит витамина E большое значение имеет определение соотношения сывороточного уровня этого витамина к общему показателю липидов сыворотки крови. Нормальные показатели этого соотношения для детей до 12 лет составляют более 0,6, а для лиц 12 лет и старше — более

0,8. Профилактику неврологических нарушений проводят с помощью водорастворимой формы витамина А для приема внутрь (*d*- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцинат или Liqui-E) в дозе 25–50 МЕ/сут у новорожденных и 1 МЕ/кг/сут у более старших детей.

Дефицит витамина D может приводить к метаболическому поражению костей. Одновременное назначение витамина D и водорастворимой формы витамина E усиливает всасывание витамина D. Грудным детям препараты витамина D₃ назначают внутрь в дозе 1000 МЕ/кг/сут. При сохранении низкого сывороточного уровня 25-дигидроксивитамина D по прошествии 1 мес. ту же дозу витамина D₃ комбинируют с витамином А для приема внутрь. После лечения контроль уровня 25-дигидроксивитамина D проводят каждые 3 мес.; при необходимости дозу изменяют.

Дефицит витамина K может быть в результате холестаза с нарушением всасывания жира. Первым признаком дефицита витамина K может стать повышенная кровоточивость; определение ПВ (более чувствительный тест) либо АЧТВ при плановом медицинском обследовании позволяет выявить этот дефицит до развития клинической симптоматики. Нарушение свертывания крови, связанное с дефицитом витамина K, возможно даже на фоне лечения пероральными формами препаратов витамина K, поскольку их всасываемость ограничена.

421.4. КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Нарушение всасывания редко развивается на фоне первичной кишечной инфекции у детей с иммунодефицитом. Наиболее распространенной инфекционной причиной хронического нарушения всасывания является лямблиоз (см. т. 3, гл. 326). Причины различной ответной реакции организма на поражение *лямблиями* (бессимптомное течение, острая или хроническая инфекция) до настоящего времени не установлены. Клиническая картина включает диарею, рвоту, вздутие живота и метеоризм. Лямблиоз следует заподозрить в том случае, если начало заболевания у ребенка со стойким приобретенным нарушением всасывания сопровождалось преходящими симптомами гастроэнтерита у членов семьи. Особый риск заражения лямблиозом имеют дети, посещающие детские дошкольные учреждения (особенно в возрасте 1–2 лет); всегда следует учитывать возможность бессимптомного

характера заболевания и передачи его членам семьи. К другим распространенным возбудителям, вызывающим поражение слизистой оболочки кишки и развитие синдрома мальабсорбции, относят ротавирусы, *Campylobacter spp.*, *Shigella spp.* и *Salmonella spp.* У детей с иммунодефицитом может развиться криптококкоз и кокцидиоидоз. Инфекционные причины нарушения всасывания особенно часты у лиц с иммунодефицитом (см. т. 3, гл. 232, и гл. 418, 421.5).

421.5. ИММУНОДЕФИЦИТ

Поражение ЖКТ — частое проявление иммунодефицита, включая ВИЧ-инфекцию, врожденный дефицит клеточного (нейтрофильного, Т-, В-клеточного) иммунитета, иммунодефицит на фоне лечения некоторых заболеваний (злокачественные новообразования, состояния после трансплантации органов). У большинства больных с ВИЧ-инфекцией время от времени развивается диарея. К более распространенным врожденным заболеваниям, связанным с поражением кишки, относят тяжелый комбинированный иммунодефицит, агаммаглобулинемию, синдром Вискотта—Олдрича, общую переменную гипогаммаглобулинемию, хроническую гранулематозную болезнь. Симптомы поражения органов ЖКТ при врожденной X-сцепленной гипогаммаглобулинемии выражены менее значительно (обычно они связаны с хронической ротавирусной, энтеровирусной инфекцией или лямблиозом). Нарушение всасывания отмечают у 10 % пациентов с поздней общей переменной гипогаммаглобулинемией — врожденным заболеванием, которое в детстве не проявляется. На рентгенограмме живота возможна гиперплазия лимфоидной ткани тонкой кишки. Аномалии Т-клеточного иммунитета могут также сопровождаться нарушением всасывания. Довольно распространен изолированный дефицит IgA, который не всегда сопровождается проявлениями со стороны органов ЖКТ, но может сочетаться с целиакией, гиперплазией лимфоидной ткани кишки, воспалительными заболеваниями кишечника и лямблиозом.

Было отмечено, что хронический лямблиоз и ротавирусная инфекция могут приводить к мальабсорбции (нарушению всасывания) у детей с иммунодефицитом. *Иерсиниоз*, *кампилобактериоз* и другие инфекционные энтериты также часты у де-

тей с иммунодефицитом, приводя к хронической диарее и нарушению всасывания.

У детей с ВИЧ-инфекцией помимо оппортунистических инфекций влияние на функцию кишки могут оказывать *Cryptosporidium parvum*, ЦМВ-инфекция, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Iso-spora belli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Candida albicans*, а также астровирусы, калицивирусы, аденовирусы и обычные возбудители кишечных инфекций. Вероятность инфекции определяется уровнем CD4-лимфоцитов. *Cryptosporidium parvum* также вызывает хроническую секреторную диарею, возможно его хроническое носительство в желчном пузыре. Сам ВИЧ непосредственно поражает энтероциты. Дефицит дисахаридаз нередок среди ВИЧ-инфицированных, однако не имеет четкой связи с кишечными инфекциями. При СПИДе описаны случаи недостаточности поджелудочной железы со стеатореей и нарушением всасывания витамина В₁₂. Без лечения у большинства детей со СПИДом развиваются нарушение всасывания и задержка развития, хотя возбудитель инфекции часто не определяется. Помимо инфекционных причин, диарея при СПИДе может быть связана с побочным эффектом такролимуса либо с лимфопролиферативным заболеванием, развившимся на фоне иммунодефицита.

Дефицит нейтрофилов, периодическая врожденная нейтропения, а также нейтропения на фоне химиотерапии рака предрасполагают к развитию у детей нейтропенического энтероколита — диареи с примесью крови либо лихорадки, сильной боли в правой подвздошной области, кала с примесью крови и диареи. Типичная локализация энтероколита — дистальный отдел подвздошной кишки, слепая кишка и проксимальный отдел толстой кишки; нарушение местной микроциркуляции, образование язв и перфорации обуславливает высокую летальность. Дети с нейтропенией также имеют риск грибкового поражения ЖКТ (инфицирование *Histoplasma spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*). Возбудителем энтероколита у детей, получающих химиотерапию или длительную антибиотикотерапию, может также быть *Clostridium difficile*. У пациентов с хронической гранулематозной болезнью нарушается фагоцитоз и образуются гранулемы на всем протяжении кишки, приводя к диарее и нарушению всасывания. Часто таким детям ставят неверный диагноз болезни Крона. Гранулематозное воспаление с наличием гигантских клеток и макро-

фагов, богатых липидами, может приводить к стенозу антрального отдела желудка. Дети с хронической гранулематозной болезнью имеют высокий риск *сальмонеллеза*.

421.6. СИНДРОМ СЛЕПОЙ ПЕТЛИ (СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО РОСТА БАКТЕРИЙ)

Этот синдром характеризуется очень высоким содержанием бактерий в тонкой кишке, превышающим 10^5 /мл, а также застоём ее содержимого, особенно в проксимальных отделах. Неполная кишечная непроходимость, врожденная (незавершенный поворот кишки с формированием тяжёлой брюшины, сдавливающих двенадцатиперстную кишку, стеноз кишки, удвоение кишечника, перепончатый стеноз двенадцатиперстной кишки, дивертикулез) либо приобретенная (спайки брюшной полости после операции, длительная болезнь Крона), нарушает моторику тонкой кишки или барьерную функцию ее слизистой оболочки в отношении микроорганизмов, что приводит к бактериальному обсеменению проксимальных ее отделов. Первичное нарушение моторики органов ЖКТ (псевдообструкция кишечника), некоторые системные заболевания (сахарный диабет, склеродермия), преждевременные роды, иммунодефицит и недостаточность питания также влекут избыточный рост бактерий в тонкой кишке. Бактерии вызывают деконъюгацию желчных кислот, тем самым препятствуя всасыванию жиров и способствуя развитию стеатореи. Связывание бактерий с витамином B_{12} нарушает и его всасывание. Повреждение микроворсинок каемчатого эпителия угнетает активность дисахаридаз.

Помимо симптомов хронической частичной кишечной непроходимости (вздутие живота, боль в животе, рвота) у пациентов возможен обильный обесцвеченный зловонный стул, характерный для стеатореи, мегалобластной анемии в связи с дефицитом витамина B_{12} либо диареи вследствие недостаточности дисахаридаз. Клинические проявления обычно не свидетельствуют о хронической кишечной непроходимости, однако данные лабораторных и инструментальных исследований определяют описанные выше функциональные нарушения, а также бактериальную колонизацию проксимальных отделов тонкой кишки и деконъюгированные желчные кислоты в тонкокишечном

содержимом после приема жирной пищи. Рентгенография с барием часто не позволяет обнаружить ни обструкцию, ни ее причину.

В качестве временного средства назначают антибиотики внутрь. При избыточном росте бактерий применяют метронидазол: курс в 2–4 нед. позволяет устранить симптоматику на несколько месяцев. При рецидиве рекомендуется метронидазол на 4–8 нед. В ряде случаев периодическая антибиотикотерапия позволяет успешно бороться с проявлениями синдрома слепой кишки длительное время. Другой вариант лечения — назначение внутрь невсасываемых антибиотиков, активных против грамотрицательной флоры (гентамицин, колистин), в сочетании с триметоприм/сульфаметоксазолом. У подростков старшего возраста можно применять тетрациклин или ципрофлоксацин. Оптимальный метод лечения сводится к хирургической коррекции стойкой частичной непроходимости тонкой кишки.

421.7. СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

Синдром короткой кишки приводит к нарушению всасывания и недостаточности питания при условии врожденной или приобретенной утраты по меньшей мере 50 % тонкой кишки (в сочетании с толстой кишкой или без нее). Традиционно считается, что присутствие функционирующего илеоцекального клапана имеет при синдроме короткой кишки большое значение в плане прогноза. Дети с сохраненным илеоцекальным клапаном и кишкой 15 см либо без илеоцекального клапана и с кишкой 20 см жизнеспособны; с течением времени возможен перевод такого ребенка с полного парентерального на энтеральное питание. Указанные числовые значения применимы лишь к тем пациентам, которые перенесли резекцию кишки в периоде новорожденности. Вместе с тем дети старшего возраста также способны адаптироваться к резекции большого объема кишки. Достижения в сфере полного парентерального питания и лучшее понимание механизма этого заболевания позволили улучшить прогноз таких пациентов.

При синдроме короткой кишки снижается всасывающая поверхность и ухудшается функция кишечника. Это состояние не бывает постоянным, поскольку кишка обладает способностью к росту и увеличению своей функциональной способности. Адаптация представляет собой постепенный про-

цесс, связанный в первую очередь с увеличением высоты ворсинок и поверхности тонкой кишки, а не удлинением самой кишки.

Врожденное укорочение тонкой кишки наблюдается при незавершенном повороте кишечника, незаращении передней брюшной стенки, а иногда и при атрезии кишечника. Множественные атрезии могут развиваться в результате аномалий верхней брыжеечной артерии, приводящих к деформации тонкой кишки по типу «яблочной кожуры». Большинство случаев этого синдрома развивается в период новорожденности (некротический энтероколит), хотя возможны варианты и более позднего начала (болезнь Крона, травма).

Клинические проявления. Основным клиническим проявлением синдрома короткой кишки выступает нарушение всасывания и диарея. Способность усваивать питательные вещества обусловлена длиной и расположением, а также структурой оставшегося участка кишки. Часто встречаются нарушение всасывания углеводов и стеаторея, приводящие к диарее и задержке развития. В норме в проксимальном отделе ЖКТ секретруется большое количество воды и электролитов, которые должны быть реабсорбированы. При синдроме короткой кишки реабсорбция электролитов и воды чаще всего снижена, что влечет риск дегидратации, гипонатриемии, гипокалиемии и ацидоза. Выраженность этих проявлений зависит от длины сохраненной толстой кишки. Также плохо всасываются микроэлементы, что приводит к их избыточной потере. Иногда в результате ферментативного распада углеводов в просвете тонкой кишки под действием избыточного количества бактерий развивается D-лактацидоз. У таких пациентов отмечают спутанность сознания, гипервентиляцию и ацидоз с анионным промежутком при отсутствии повышенного уровня лактата крови по данным стандартных методик исследования (L-лактат). Для диагностики D-лактацидоза в таких случаях применяют быструю оценку энантиомеров среди метаболитов в моче. При плановом качественном исследовании органических кислот в моче возможно обнаружение повышенной экскреции лактата, 3-гидроксипропионата, фенилацетата и 4-гидроксифенилацетата, что характерно для кишечной инфекции. За короткое время после резекции тонкой кишки развивается гипергастринемия, приводящая к гиперсекреции кислоты в желудке. Вместе с тем у новорожденных и детей это осложнение выражено

незначительно. Избыточное питание или иные факторы могут приводить к развитию сопутствующего холестаза; последний, в свою очередь, вызывает нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, приводит к циррозу печени.

Лечение. Более 90 % детей с этим состоянием выживают. Энтеральное питание не способно поддержать адекватное поступление питательных веществ; применение парентерального питания существенно улучшило прогноз таких пациентов. Энтеральное питание начинают с непрерывного введения очень малого количества пищи (1–5 мл/ч в зависимости от размеров ребенка). В большинстве случаев применяют элементные смеси с обычной калорийностью (около 660 ккал/л). Энтеральное питание способствует росту тонкой кишки. При хорошей переносимости объем энтерального питания постепенно увеличивают (обычно со скоростью 1–2 мл/ч/сут), количество парентерального питания снижают. Дальнейшему увеличению объема энтерального питания препятствуют диарея и другие симптомы нарушения всасывания. Несмотря на то что важнейшим фактором прогноза длительности полного парентерального питания является сохранная длина короткой кишки, большое значение для адаптации кишки имеет раннее энтеральное введение материнского молока и питательных смесей на основе аминокислот. Использование материнского молока существенно сокращает продолжительность полного парентерального питания. Грудное молоко содержит большое количество IgA, нуклеотидов и лейкоцитов, а потому способствует усилению защитных механизмов кишки. К другим важным и полезным компонентам грудного молока относят длинноцепочечные жирные кислоты, эпидермальный фактор роста, гормон роста, глутамин и свободные аминокислоты.

По мере увеличения объема энтерального питания может развиваться диарея с кровью как следствие очагового легкого колита. Патогенез последнего неясен, но в большинстве случаев он имеет доброкачественный характер. Часто бывают эффективны гипоаллергенная диета или сульфасалазин. Стриктуры, развившиеся после некротического энтероколита, могут также вызывать стул с примесью крови (см. т. 1, п. 42.2).

При возможности ребенку следует давать небольшое количество смеси внутрь, чтобы поддерживать интерес к физиологическому питанию и снизить либо избежать развития отвращения

к еде. В возрасте старше 1 года обычно удается начать кормление небольшим количеством нежидкой пищи (каши, протертое мясо цыпленка). При выраженном укорочении кишки для полного отказа от парентерального питания может потребоваться несколько лет.

Продолжительность парентерального питания зависит от некоторых факторов. К примеру, у детей с длиной кишки менее 40 см этот период может оказаться в 2 раза больше по сравнению со случаями длины кишки 40–80 см (более 2 лет и более 1 года соответственно). Отсутствие илеоцекального клапана удваивает время полной адаптации к энтеральному питанию; остальные факторы имеют сходное значение. Остаточная длина подвздошной кишки имеет обратную связь с временем до полной адаптации. Наличие илеоцекального клапана не всегда сопровождается лучшим исходом по сравнению с детьми без него. Исход заболевания улучшается при кормлении грудным молоком, питательными смесями на основе аминокислот и зависит от доли энтерального питания в первые 6 нед. жизни, а также от остаточной длины тонкой кишки во время операции. Инфекция тонкой кишки увеличивает период зависимости от парентерального питания.

Кишечные инфекции нередко встречаются у детей с синдромом короткой кишки и могут осложнять переход на энтеральное питание (см. п. 421.6). Эмпирическая антибактериальная терапия включает метронидазол и антибиотики, активные против анаэробов и грамотрицательных бактерий. В ряде случаев целесообразно назначение препаратов, замедляющих моторику кишки (например, лоперамид). Вместе с тем все эти лекарственные средства обычно не изменяют течения заболевания. При сохранении тонкой и толстой кишки нарушение всасывания желчных кислот может повлечь секрецию жидкости в толстой кишке. В подобных случаях для борьбы с диареей назначают холестирамин по 0,25–1,0 г каждые 6–8 ч.

Поздние осложнения. Поздние осложнения связаны с парентеральным питанием и включают инфицирование катетера центральной вены, тромбоз, токсическое поражение печени и образование желчных камней. Поэтому необходимы постоянные попытки для постепенной активации энтерального питания. Даже небольшой объем энтерального питания очень важен не только для нормализации функции кишки, но и для профилактики либо

минимизации многочисленных осложнений, связанных с длительным полным парентеральным питанием. Позднее возможен дефицит витамина В₁₂. Запас его в период внутриутробного развития настолько велик, что признаки дефицита могут развиваться лишь в возрасте 1–2 лет, поэтому важно периодически контролировать уровень витамина В₁₂ в первый год жизни и даже позже. Камни желчного пузыря обнаруживают у 60 % детей, находящихся на длительном парентеральном питании после резекции терминального отдела подвздошной кишки. Они отсутствуют при интактной подвздошной кишке. Мочекаменная болезнь развивается в результате гипероксалурии вследствие стеатореи (кальций связывается с избыточным количеством жира, а не с оксалатами, что приводит к чрезмерному всасыванию оксалатов и их экскреции с мочой). Тромбоз вен и дефицит витаминов связаны при синдроме короткой кишки с гипергомоцистеинемией.

Дальнейшие направления лечения. В экспериментах на животных показано, что некоторые питательные вещества являются мощным стимулятором роста кишки, однако у людей их роль окончательно не изучена. К ним относят глутамин, растворимую клетчатку, короткоцепочечные жирные кислоты и короткоцепочечные триглицериды. Другой перспективной областью является роль пептидных факторов роста в развитии кишки. Хирургические методы удлинения кишки дают спорные результаты. У некоторых детей на полном парентеральном питании развиваются угрожающие жизни осложнения, которые требуют трансплантации кишки, — поражение печени, рецидивирующие эпизоды сепсиса, утрата доступа к центральным венам. При поражении печени показана ранняя изолированная трансплантация кишки до развития терминальной печеночной недостаточности. Комбинированная трансплантация тонкой кишки и печени показана при тяжелом поражении печени на фоне полного парентерального питания.

421.8. ЦЕЛИАКИЯ (ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ)

Целиакия — поражение слизистой оболочки тонкой кишки при непереносимости глютена пищи. Целиакия наиболее распространена среди жителей Северной Европы и выходцев из этих стран, проживающих в других регионах. Целиакией страдают

не только белые, случаи ее зарегистрированы среди латиноамериканцев, индийцев, китайцев, жителей Судана, темнокожих жителей Карибских островов и выходцев с Ближнего Востока. Заболевание не проявляется до тех пор, пока продукты с содержанием глютена не будут введены в пищу. Чаще всего первые признаки целиакии возникают у детей в возрасте 0,5–2 лет с постоянной непереносимостью глютена. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от региона. Средняя заболеваемость целиакией в Европе составляет 1:1000 живых новорожденных (от 1:250 в Швеции до 1:4000 в Дании). Серологические методы скрининговых исследований в Великобритании с последующим подтверждением диагноза другими тестами позволили выявить заболеваемость 1:300. В Ирландии распространенность целиакии оказалась выше, чем считалось ранее, — 1:150. Скрининговое обследование 2000 доноров крови в США показало, что частота повышенного титра антиэндомизимальных антител составляет 1:250. Серологический скрининг здоровых шведских детей в возрасте 2,5 года, проживающих в пригороде, показал, что бессимптомная целиакия составляет 1–2%. Эти данные свидетельствуют, что целиакия может быть одним из самых распространенных хронических заболеваний.

Патогенез. Заболевание развивается только после длительного употребления продуктов, содержащих глютен (пшеницы, ржи, овса и ячменя). Активность глютена обусловлена его фракцией глиадином, который имеет определенную последовательность аминокислот и вызывает сенсбилизацию лимфоцитов собственной пластинки слизистой оболочки. Конкордантность среди однояйцовых близнецов, приближающаяся к 100%, свидетельствует о генетической предрасположенности. У 2–5% родственников первой степени больного ребенка отмечают симптомы целиакии, а у 10% из них определяется бессимптомное поражение слизистой оболочки тонкой кишки. Целиакия характеризуется наличием аллелей HLA II класса — DQA1*0501 и DQB1*0201. Эта комбинация аллелей HLA-DQ2 обнаруживается у 98% больных целиакией в Северной Европе. В Южной Европе DQ2 присутствует у 92% пациентов с подтвержденным диагнозом целиакии. Целиакия сочетается с определенными типами HLA (B8, DR7, DR3 и DQw2). Даже несмотря на то обстоятельство, что конкордантность среди однояйцовых близнецов не

составляет 100%, дальнейшее наблюдение за ними позволяет выявить более позднее развитие заболевания. Для объяснения дискордантности по целиакии среди HLA-идентичных братьев или сестер, составляющей 30–50%, и риска заболеваемости среди родственников первой степени родства, равного 10–20%, требуется учет иных генетических факторов, не связанных с HLA. Установлено, что около 25% здоровых людей в Северной Европе являются носителями HLA-DQ2. Проявление такой генетической предрасположенности может быть обусловлено и факторами внешней среды.

Иммунный ответ включает активацию CD4⁺ чувствительных к глютену Т-лимфоцитов (Th1/Th0-воспалительный ответ). Воспаление приводит к атрофии ворсинок, гиперплазии крипт и повреждению поверхности эпителия тонкой кишки. Воспаление максимально выражено в проксимальном отделе тонкой кишки, распространяясь в дистальном направлении на разное расстояние. Возможны различные проявления нарушения всасывания у больных. Массовый скрининг взрослых показал, что лица с установленным диагнозом составляют лишь небольшую долю лиц с недиагностированной целиакией. Бессимптомные формы заболевания с типичными серологическими и гистологическими признаками встречаются в 5–7 раз чаще, чем заболевания с яркой клинической симптоматикой. В связи с этим в обследованной популяции было выделено четыре категории лиц: 1) *недиагностированная целиакия* (при классических симптомах и признаках поражения слизистой оболочки, но диагноз не установлен); 2) *бессимптомная целиакия* (биопсия тонкой кишки показала характерные признаки, однако клиническая симптоматика отсутствует); 3) *латентная целиакия* (имеется генетическая предрасположенность, однако гистологические и клинические признаки отсутствуют); 4) *здоровые люди* (отсутствие генетической предрасположенности и характерных проявлений заболевания). Патологический процесс приводит к снижению всасывания и переваривания на поверхности тонкой кишки, а также к относительному увеличению числа незрелых эпителиальных клеток. Угнетение секреции поджелудочной железы объясняется снижением уровня холецистокинина и секретина.

Обнаруженный пептид 33-мер может играть роль инициатора воспалительного ответа тонкой кишки у восприимчивых людей. Он взаимодей-

ствуется с трансглутаминазой и является мощным стимулятором Т-лимфоцитов кишечника. Инактивация пептида 33-мер может открыть новые перспективы лечения целиакии.

Клинические проявления. Клиническая картина целиакии разнообразна; в большинстве случаев развивается диарея (табл. 421.3). Единственным проявлением у детей может быть задержка развития или диарея. Примерно у 10 % детей, которых направляют к эндокринологу по поводу задержки развития, имеет место глютенная энтеропатия; при этом гормональные нарушения или явные признаки патологии ЖКТ у них отсутствуют. Довольно распространена анорексия, которая может служить основной причиной снижения массы тела или отсутствия ее прибавки (рис. 421.2). Дети с целиакией часто ни на минуту не отходят от матери, они раздражительны и печальны из-за постоянных неприятных ощущений. В отличие от детей с муковисцидозом они не проявляют интереса к пище, хотя этот признак необязателен. Характерны бледность и вздутие живота (рис. 421.1), а также синдром барабанных палочек. У некоторых детей отмечают обильный стул, свидетельствующий о периодическом запоре. Повышена распространенность целиакии у детей с изолированным дефицитом IgA, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, тиреоидитом, гипотиреозом, болезнью Аддисона, алопецией и синдромом Дауна. Изредка развивается лимфоцитарный гастрит. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы отмечают примерно у $1/3$ больных при постановке диагноза целиакии, однако в течение нескольких месяцев лечения она разрешается. Проявлением латентной целиакии может быть изолированное повышение активности трансаминаз без других симптомов со стороны печени или кишечника. Иногда отмечают макроамилаземия и аутоиммунный тиреоидит. Самое распространенное неврологическое проявление — атаксия. Она наблюдается у взрослых в виде шаткой походки и локомоторной атаксии в связи с поражением мозжечка. При минимальных симптомах со стороны органов ЖКТ ее относят к латентной целиакии. Атаксия у таких пациентов, вероятно, является отражением иммунной реакции; диета, лишенная глютена, приводит у части из них к разрешению неврологической симптоматики. В настоящее время принято, что у всех пациентов с атаксией следует исключать целиакию. У детей подобные проявления не описаны, однако

они возможны. Микроцефалия, задержка развития и арефлексия описаны у девочки 15 мес. с целиакией; переход на безглютеновую диету привел к их разрешению. Возможны судорожные припадки по типу парциальной эпилепсии у детей с затылочными пароксизмами на ЭЭГ. Иногда целиакия сочетается с герпетиформным дерматитом — пятнисто-папулезной сыпью на конечностях, ягодицах, лице, шее и туловище. Описано поражение слизистой оболочки полости рта. Кроме того, при герпетиформном дерматите отмечают некоторые общие симптомы и признаки со стороны органов ЖКТ, характерные для целиакии, почти в 100 % случаев отмечают очаги атрофии и воспаления слизистой оболочки тонкой кишки.

Таблица 421.3

Симптомы и данные физикального обследования 42 больных с целиакией

Симптомы	Число пациентов
<i>Симптомы</i>	
Задержка развития	36
Диарея	30
Раздражительность	30
Рвота	24
Анорексия	24
Зловонный стул	21
Боль в животе	8
Избыточный аппетит	6
Выпадение прямой кишки	3
<i>Данные обследования</i>	
Рост < 25-го перцентиля	30
Масса тела < 25-го перцентиля	37
Слабость мышц	40
Вздутие живота	33
Отеки	14
Симптом барабанных палочек	11

Обследование. Скрининговые исследования на предмет мальабсорбции не имеет большого клинического значения в связи с большим числом ложноотрицательных результатов. Иногда обнаруживают анемию и гипопропротеинемия. В ряде случаев у детей присутствует анемия, обусловленная дефицитом железа и фолатов: в мазке крови обнаруживают мишеневидные эритроциты, тельца Говела–Жолли, тельца Гейнца, сидероциты, эритроциты неправильной формы и шпоровидные эритроциты с при-

знаками функционального аспленизма. У взрослых больных с целиакией часто отмечают признаки атрофии селезенки. Частота железодефицитной микроцитарной анемии переменна. Изредка возможна мегалобластная макроцитарная анемия. Нарушение всасывания в кишке может приводить к гипопротромбинемии. К серологическим маркерам целиакии относят антитела к глиадину, ретикулину, эндомизию, а также к тканевой трансглутаминазе. Антитела к глиадину представлены IgG и IgA. Чувствительность обнаружения этих антител у детей составляет 100 и 89 % соответственно. Специфичность равна 95,5 % для антиглиадиновых IgA и 86 % для IgG. У 2–3 % пациентов с целиакией имеется дефицит IgA. Антиглиадиновые антитела возможны и при других заболеваниях, например энтеропатии, вызванной коровьим молоком, болезни Крона, IgA-нефропатии, эозинофильном энтерите, спру, герпетическом дерматите. Антиэндомизимальные антитела также принадлежат к семейству IgA-антител. Чувствительность этого показателя при целиакии составляет почти 100 %, специфичность — около 98 %. Одновременное определение антиглиадиновых и антиэндомизимальных антител при скрининге целиакии предсказывает почти на 100 % положительный или отрицательный результат. Антигеном для антиэндомизимальных антител является тканевая трансглутаминаза.

Твердофазный иммуноферментный анализ в отношении IgG и IgA к тканевой трансглутаминазе обладает высокой чувствительностью и специфичностью, аналогичной оценке антиэндомизимальных антител, но легче стандартизуется и не требует использования ткани человека или животного. Оценка IgA к тканевой трансглутаминазе обладает специфичностью 95–98 % и чувствительностью 92–94 %. Пациенты с целиакией и дефицитом IgA имеют положительный результат оценки IgG к тканевой трансглутаминазе с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка тканевой трансглутаминазы также информативна при скрининге *бессимптомных* пациентов с диабетом типа 1, родственников первой степени больных с диабетом типа 1, а также членов семьи больного целиакией. Предсказательная ценность положительного результата этого метода составляет 70–83 % в сравнении с общим числом подтвержденных биопсией случаев целиакии. Этот метод позволяет обнаружить у детей высокий риск целиакии и назначить им своевременное лечение.

Сочетание клинических симптомов и серологических маркеров может указать на наличие целиакии, однако эталонным методом диагностики остается гистологическое подтверждение диагноза. В 1969 г. Европейское общество педиатров-гастроэнтерологов и диетологов рекомендовало подтверждать диагноз на основании нормализации показателей биопсии тонкой кишки по прошествии 1–2 лет строгого соблюдения безглютеновой диеты, а также появления новых очагов поражения после провокационной пробы с продуктами, содержащими глютен. В настоящее время это общество рекомендует: у детей старше 2 лет необязательно проводить провокационную пробу после разрешения характерной симптоматики и исчезновения серологических маркеров целиакии (антиэндомизимальных антител, антител к тканевой трансглутаминазе) на фоне безглютеновой диеты; у детей до 2 лет при сомнительном диагнозе необходима провокационная проба. Следует помнить, что в этой возрастной группе к уплощению ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки могут приводить и другие иные состояния.

Патоморфология. Диффузное поражение слизистой оболочки тонкой кишки, характерное для целиакии, обнаруживают по данным биопсии. При световой микроскопии отмечают укорочение и уплощение ворсинок, углубление крипт, неравномерную вакуолизацию эпителия, увеличение количества лимфоцитов в эпителиальном слое и гиперплазию крипт. Сходные изменения развиваются и при других заболеваниях, но их редко путают с целиакией. Уплощение ворсинок и удлинение крипт отмечают при ротавирусном энтерите, лямблиозе и спру, но ни одно из этих заболеваний не сопровождается выраженной патологией энтероцитов. Уплощение слизистой оболочки характерно для квашиоркора, но чаще всего оно наблюдается при кишечной инфекции, а не истощении. Недостаточно изученная болезнь тропических регионов спру способна приводить к формированию очагов, неотличимых от проявлений целиакии. Иногда непереносимость коровьего молока или белка сои у детей также сопровождается сходными изменениями слизистой оболочки. Частичное укорочение ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки отмечают при иммунодефиците, эозинофильном гастроэнтерите и аутоиммунной энтеропатии. Новорожденные с семейной энтеропатией имеют короткие ворсинки, но размеры крипт не изменены.

Лечение. Лечение требует строгого соблюдения безглютеновой диеты на протяжении всей жизни. Исключаются все продукты, содержащие пшеницу, рожь и ячмень; кроме того, важны периодические консультации с опытным диетологом. Среди специалистов существуют разногласия относительно возможности использования в пищу овса — некоторые врачи одобряют его применение у детей. Но следует помнить, что на мукомольных заводах овес и пшеницу обычно обрабатывают вместе, поэтому овсяная мука может содержать примесь пшеничной. Детям с целиакией также показано лечение витаминами и препаратами железа. Национальные группы поддержки больных целиакией предоставляют большое количество специальной информации о содержании глютена в отдельных пищевых продуктах и медикаментах. Необходимо обращать особое внимание на готовую пищу, которая часто содержит небольшое количество глютена. В настоящее время продаются продукты, абсолютно лишенные глютена. При низком приросте массы тела в первые месяцы после постановки диагноза назначают ферменты поджелудочной железы.

Целиакия может проявляться в виде тяжелой диареи, похудении, гипокальциемии и гипопротемии; это состояние называют кризом. Лечение криза включает симптоматическую терапию, в том числе кортикостероиды. Частым осложнением является остеопения, но при строгой безглютеновой диете она обычно разрешается без специального лечения.

Контроль приверженности безглютеновой диете проводят с помощью серологических маркеров: при строгом соблюдении диеты уровень антител нормализуется. Даже небольшое содержание глютена в пище приводит к повышению уровня сывороточных антител к тканевой трансглутаминазе.

Прогноз. Эффект безглютеновой диеты у ребенка с целиакией очень хороший. Улучшение настроения и аппетита сопровождается снижением диареи. В большинстве случаев первые признаки улучшения состояния удастся обнаружить уже в течение недели после начала диеты; реже эффект развивается позднее. Лечение взрослых или при тяжелом течении заболевания сопровождается очень медленным развитием эффекта, но по достижении ремиссии дополнительным мер не назначают. По достижении подросткового возраста больные часто перестают соблюдать диету. Следует помнить,

что клинические проявления целиакии в это время стихают, что может быть воспринято как полное разрешение заболевания. Вместе с тем поражение слизистой оболочки кишки сохраняется и употребление в пищу глютена может сопровождаться легкими признаками задержки физического или полового развития. Подтвержденная целиакия — это хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения. Основная проблема больных, особенно при несоблюдении строгой безглютеновой диеты, заключается в развитии злокачественных новообразований. У больных чаще возникают злокачественные опухоли пищевода, желудка, глотки и кишечника. Известен случай лимфомы кишки развившейся у 10-летнего мальчика. Наблюдение за развитием Т-клеточной лимфомы на фоне целиакии показало, что лучшим способом ее профилактики является безглютеновая диета. Строгое ее соблюдение снижает риск всех связанных с заболеванием опухолей, включая Т-клеточную лимфому. Каких-либо осложнений на фоне долговременной безглютеновой диеты не отмечено.

421.9. СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИМФОМА

Средиземноморская лимфома развивается преимущественно в возрасте 10–30 лет у жителей Средиземноморья, Ближнего Востока, Дальнего Востока и Африки. Средиземноморская лимфома представляет собой IgA-лимфопрлиферативное заболевание, способное прогрессировать в В-клеточную лимфому. Нищета и частый гастроэнтерит в раннем детском возрасте нередко предшествуют этому заболеванию. По мере улучшения социально-экономического положения населения в некоторых регионах распространенность средиземноморской лимфомы существенно снизилась. Спорадические случаи отмечают в Европе, Северной и Южной Америке; большинство из них приходится на выходцев из развивающихся стран, хотя известны случаи поражения коренных жителей. Сходное заболевание было описано и у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления. Первые проявления — перемежающаяся диарея и боль в животе. Позже развиваются хроническая диарея, нарушение всасывания в кишке, экссудативная энтеропатия, потеря массы тела, симптом барабанных палочек и задержка физического развития.

Диагностика. В постановке диагноза решающее значение имеют данные неоднократной биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки. В большинстве случаев присутствуют и сывороточные маркеры заболевания — парапротеины (тяжелые α -цепи IgA). У этих больных часто обнаруживают лямблии, хотя они не являются причиной лимфопролиферативного заболевания. Последнее возможно на фоне иммунодепрессии у пациентов после трансплантации органов в виде диарей.

Лечение. Самые ранние проявления успешно лечатся длительным (около 6 мес.) назначением тетрациклина или метронидазола. При лимфоме показана комбинированная химиотерапия. При лимфопролиферативных заболеваниях на фоне иммуносупрессивной терапии обычно целесообразно снижать ее дозы.

Прогноз. Своевременное начало лечения при заболевании, чувствительном к антибиотикам, приводит обычно к хорошему исходу. При начале лечения на поздней стадии прогноз обычно неблагоприятный.

421.10. ДРУГИЕ СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ВСАСЫВАНИЯ В КИШКЕ

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. Муковисцидоз — самая распространенная врожденная патология с синдромом мальабсорбции. Второй по частоте причиной с более ограниченным распространением является синдром Швахмана (см. гл. 431 и 432). Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы редко наблюдается при синдроме Йохансон–Близара (тяжелая стеаторея, аплазия крыльев носа, глухота, гипотиреоз, аплазия кожи волосистой части головы), синдроме Пирсона (сидеробластная анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и изолированном дефиците ферментов поджелудочной железы (липаза, колипаза, трипсиноген, амилаза, липаза-колипаза).

Идиопатическая кишечная лимфангиэктазия. Эта группа заболеваний характеризуется расширением лимфатических сосудов кишечника и истечением лимфы в просвет кишки, а иногда и в брюшную полость. Всасывающийся жир в норме оттекает от кишки по лимфатическим сосудам,

поэтому у детей с этой патологией развивается стеаторея и экссудативная энтеропатия; иногда имеет место снижение уровня лимфоцитов. К проявлениям заболевания относят сочетание гипоальбуминемии, гипогаммаглобулинемии, отеков, лимфоцитопении, нарушения всасывания жиров и хилезного асцита. Идиопатическая кишечная лимфангиэктазия может быть первичной либо развиваться на фоне повреждения лимфатических сосудов грудной или брюшной полости, при хронической недостаточности правого желудочка, констриктивном перикардите, опухоли забрюшинного пространства, незавершенном повороте кишечника со сдавлением лимфатических сосудов. Первичная кишечная лимфангиэктазия является результатом врожденной аномалии дренирования лимфатических сосудов от кишечника и может сопровождаться сходными нарушениями в других отделах тела. Известны случаи кишечной лимфангиэктазии у больных с синдромами Тернера и Нунан. Врожденная кишечная лимфангиэктазия у недоношенного новорожденного может быть причиной экссудативной энтеропатии, гипоальбуминемии и массивных отеков. В ряде случаев кишечная лимфангиэктазия приводит к развитию изолированного асцита у плода. Это патологическое состояние следует учитывать при дифференциальной диагностике у недоношенного новорожденного с данными анамнеза о периферических отеках и гипоальбуминемии, а также у плода с изолированным асцитом.

Известно несколько случаев развития В-клеточной лимфомы кишечника у взрослых пациентов с лимфангиэктазией. При этой лимфоме высока эффективность хирургического лечения и послеоперационной химиотерапии.

Диагноз ставят на основании типичных признаков, описанных выше, в сочетании с повышенным уровнем α_1 -антитрипсина, свойственным экссудативной энтеропатии. К характерному рентгенологическому признаку относят однообразное симметричное утолщение складок слизистой оболочки на всем протяжении тонкой кишки в большинстве случаев на рентгенограмме ее с введением контраста. Наличие скоплений патологически расширенных лимфатических сосудов и изменения структуры микроворсинок в биоптатах подтверждает диагноз. Патологический процесс возможен и в подслизистом слое, что требует биопсии тонкой кишки в ходе оперативного вмешательства. Лечение в большинстве случаев сводится к диете с ограниче-

нием длинноцепочечных жирных кислот, которые в норме всасываются через лимфатические сосуды кишечника. Такая диета снижает объем лимфы, оттекающей от кишки, тем самым ограничивая давление в расширенных лимфатических сосудах. Как правило, назначают диету с низким содержанием жира, высоким — белка и триглицеридов со среднецепочечными жирными кислотами. Последние минуя лимфатические сосуды кишки, поступая непосредственно в систему воротной вены. У новорожденных можно использовать специальные смеси, содержащие триглицериды со среднецепочечными жирными кислотами. В старшем детском и подростковом возрасте продолжают поддерживать диету с низким содержанием жира, а пищу готовят на специальном масле, содержащем триглицериды со среднецепочечными жирными кислотами.

Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок. Заболевания периода новорожденности, сопровождающиеся диареей, перечислены в табл. 421.4.

Таблица 421.4

Болезни периода новорожденности с диареей

Состояние	Клинические проявления
Врожденная атрофия микроворсинок	Неукротимый водянистый понос
Дисплазия кишечного эпителия (пучковидная энтеропатия)	То же
Стойкая диарея с нарушением фенотипа	То же
	Рождение ребенка с малой массой тела
Врожденное нарушение всасывания глюкозы-галактозы	Диарея с кислым характером стула
Врожденная недостаточность лактазы	Диарея с кислым характером стула
Врожденная хлоридорея	Многоводие, неукротимый водянистый понос
Врожденный дефект обменника Na^+/H^+	Многоводие, неукротимый водянистый понос
Врожденное нарушение всасывания желчных кислот	Стеаторея
Врожденная недостаточность энтерокиназы	Задержка развития, перитонические отеки

Schmitz J. Maldigestion and malabsorption. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 3rd ed. / A. Walker (ed.). — Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2000. — P. 55.

Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок проявляется при рождении в виде упорной водянистой секреторной диареи и тяже-

лой мальабсорбции. Заболевание является самой распространенной причиной стойкой диареи в период новорожденности. При УЗИ в пренатальном периоде характерны признаки кишечной непроходимости у плода в виде многочисленных заполненных жидкостью, расширенных петель кишечника, а также многоводие. После рождения кишечная непроходимость разрешается, а диагноз подтверждают по данным электронной микроскопии биоптата тонкой кишки.

Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ключевой признак — характерные данные биопсии тонкой кишки: атрофия микроворсинок, гипоплазия крипт, специфические включения в цитоплазме микроворсинок и увеличение числа секреторных гранул энтероцитов. Для лечения применяют аналог соматостатина октреотид, в ряде случаев снижающий объем стула. Применение эпидермального фактора роста дало спорные результаты. При отсутствии длительного полного парентерального питания заболевание приводит к смерти. Но даже на фоне адекватной терапии большинство детей погибают в периоде новорожденности или в раннем детском возрасте. Единственный метод лечения этого редкого заболевания — трансплантация кишки. Известен случай развития аденомы печени у 14-летнего мальчика с болезнью цитоплазматических включений микроворсинок, который всю жизнь находился на полном парентеральном питании. В итоге пациенту удалили правую долю печени. В ходе макро- и микроскопического исследования материала, полученного во время операции, была обнаружена одна крупная аденома 5×6 см и 6 небольших аденом 0,4–2,0 см. Примечательно, что при гистологическом исследовании печени не было признаков фиброза и поражения печени на фоне длительного полного парентерального питания.

Аутоиммунная энтеропатия. Аутоиммунная энтеропатия — это синдром, не имеющий четкой клинической картины. Для него характерна хроническая диарея и мальабсорбция. Эти симптомы обычно развиваются после 6 мес. и нередко воспринимаются как целиакия. В большинстве случаев отсутствие эффекта от безглютеновой диеты заставляет продолжить диагностический поиск. Гистологически в биоптате тонкой кишки частичная или полная атрофия микроворсинок, гиперплазия крипт, а также повышенное содержание лимфоци-

тов в собственной пластинке слизистой оболочки. Специфические антитела к энтероцитам можно обнаружить более чем у 50 % пациентов с помощью непрямого иммунофлюоресцентного окрашивания нормальной слизистой оболочки тонкой кишки и почек. Заболевание сопровождается поражением и толстой кишки. К внекишечным проявлениям относят артрит, мембранозную нефропатию, сахарный диабет типа 1, тромбоцитопению, аутоиммунный гепатит, гипотиреоз и гемолитическую анемию. Лечение включает преднизолон, азатиоприн, циклофосфамид (цитоксан), циклоспорин и такролимус.

Дисплазия кишечного эпителия. Дисплазия кишечного эпителия (пучковидная энтеропатия) — это заболевание, которое проявляется в первые недели жизни в виде водянистого стула; на его долю приходится небольшая часть случаев стойкой диареи у новорожденных. Первые признаки заболевания не развиваются сразу же после рождения, что отличает их от болезни цитоплазматических включений микроворсинок. В биоптате тонкой кишки характерный признак — 80–90 % поверхности эпителия покрыто эпителиальными «розетками» (группами близко расположенных энтероцитов в форме слезинки с округлой апикальной плазматической мембраной). При других известных энтеропатиях подобные скопления занимают лишь 15 % поверхности эпителия. Пучковидная энтеропатия не сопровождается патологическими изменениями эпителия толстой кишки. По данным электронной микроскопии эпителия тонкой кишки основной признак — укорочение микроворсинок, который не характерен для аутоиммунной энтеропатии; специфические бактериальные возбудители не выявлены. Кишечные проявления не изменяются при исключении определенных антигенов пищи либо при иммуносупрессивной терапии. Причиной этого заболевания может быть нарушение взаимодействия между отдельными клетками или между клетками и межклеточным матриксом. Диарея в период новорожденности, стойкая ко всем вариантам лечения, требует длительного парентерального питания. Дисплазия кишечного эпителия — еще одно показание к трансплантации тонкой кишки.

Эндокринные заболевания. Стеаторея может развиваться при ряде эндокринных заболеваний, включая надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз и сахарный диабет.

Спру. Это заболевание характеризуется тяжелым нарушением всасывания из-за диффузного поражения эпителия тонкой кишки у лиц, проживающих или путешествующих в тропических странах. Спру редко бывает у детей. К эндемичным районам относятся тропические страны, расположенные в области экватора и до 30° южной и северной широты, — страны Карибского бассейна, Индия и Южная Африка. Особенно велика распространенность спру на Кубе, Гаити, в Доминиканской Республике, Пуэрто-Рико, однако на Ямайке оно отсутствует. Кроме того, случаи спру были описаны в Колумбии и Венесуэле. Возможно, самая широкая распространенность спру отмечается в Индии. Помимо коренного населения тропических стран, спру развивается также у приезжих, проживших в этих регионах месяц и более. И хотя большинство случаев возникает спорадически в виде эндемичной формы, значительная доля населения (5–10 %) тропических стран поражена спру. Описаны эпидемии этого заболевания, особенно частые в Индии. Полагают, что их причиной служат вспышки острых кишечных инфекций с поносом. В настоящее время известно, что спру развивается вследствие инфицирования тонкой кишки штаммами *Klebsiella pneumoniae* (реже — *Escherichia coli* или *Enterobacter cloacae*). Соответствующая антибактериальная терапия устраняет кишечные проявления. Перед началом водянистого поноса отмечаются лихорадка и недомогание. Примерно через неделю острые явления стихают; хроническая мальабсорбция, периодическая диарея и анорексия ведут к тяжелому истощению. Истощение проявляется также в виде ухудшения сумеречного зрения, глоссита, стоматита, хейлоза, гиперпигментации и отеков. Характерны мышечная слабость и растяжение мышц передней брюшной стенки. Диффузное поражение слизистой оболочки тонкой кишки с нарушением всасывания и угнетение экзокринной функции поджелудочной железы ведет к стеаторее и непереносимости углеводов. Дефицит фолатов и витамина В₁₂ приводит к мегалобластной анемии. Гистологические изменения более выражены в биоптате тощей, а не подвздошной кишки, но по мере прогрессирования спру поражаются все отделы кишки (в отличие от целиакии). Гистологические нарушения аналогичны таковым при целиакии, но полное уплощение слизистой оболочки развивается лишь в 10 % случаев. Бывает утолщение базальной мембраны и накопление триглицеридов

под эпителием. Этот признак весьма специфичен и легко различим с накоплением липидных капель в энтероцитах, характерным для целиакии и тяжелого истощения (маразм при дефиците энергии и квашиоркор при дефиците белка). Лечение включает препараты фолиевой кислоты и витамин В₁₂. Для полного разрешения всех проявлений заболевания и профилактики рецидива показана фолиевая кислота в дозе 5 мг, а также тетрациклин или сульфаниламиды на протяжении 6 мес. Рецидивы, которые служат показанием к дополнительному курсу лечения, развиваются у 10–20 % больных, продолжающих жить в эндемичном тропическом регионе.

Болезнь Вольмана. Эта редкая смертельная болезнь сопровождается накоплением липидов в различных органах, включая тонкую кишку. Помимо рвоты, тяжелой диареи и гепатоспленомегалии у пациентов развивается стеаторея из-за обструкции лимфатических протоков кишки. Причиной болезни Вольмана является дефицит лизосомной холестеролэстеразы (см. т. 2, гл. 134). Аллогенная трансплантация костного мозга приводит к нормализации активности лизосомной холестеролэстеразы лейкоцитов периферической крови, разрешению диареи и нормализации развития ребенка.

421.11. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ

Недостаточность энтерокиназы. У нескольких детей описана врожденная недостаточность этого фермента тонкой кишки. Заболевание приводит к полному исчезновению протеолитической активности панкреатического сока, поскольку энтерокиназа — важнейший активатор трипсиногена поджелудочной железы. Клинические проявления развиваются очень рано в виде тяжелой диареи и задержки развития. Часто встречается гипопротейнемия, которая может приводить к отекам. В содержимом двенадцатиперстной кишки активность трипсина отсутствует, активность липазы и амилазы нормальная. Добавление энтерокиназы *in vitro* восстанавливает активность трипсина. Основное звено патогенеза — нарушение всасывания белков, хотя возможна и легкая стеаторея. Заместительная терапия ферментными препаратами нормализует процесс переваривания; по сравнению с недостаточностью поджелудочной железы доза ферментов существенно ниже.

Недостаточность дисахаридаз. Дисахаридазы расположены на поверхности мембраны щеточной каемки тонкой кишки. Имеется врожденная недостаточность дисахаридаз, однако в большинстве случаев их причиной служит приобретенное диффузное поражение слизистой оболочки тонкой кишки (по аналогии с кишечными инфекциями или целиакией). У детей старшего возраста и взрослых наиболее распространена наследственная поздняя недостаточность лактазы.

Клинические проявления выраженной недостаточности дисахаридаз (непереносимости дисахаридов) сходны независимо от их причины и недостаточности того или иного фермента. Незавершенный гидролиз дисахарида на поверхности щеточной каемки сопровождается накоплением сахаров в дистальном отделе кишечника, где под действием бактерий происходит их распад с образованием органических кислот и водорода. Избыточное количество сахаров и органических кислот в просвете кишки приводит к осмотической диарее со снижением рН стула < 5,6; на ягодицах у больных часты экскориации. Характерны метеоризм и усиление кишечных шумов, но стеаторея бывает редко. У некоторых детей, особенно после года, основная проблема связана с выраженным метеоризмом и схваткообразной болью в животе, а не с диареей.

При нарушении метаболизма дисахаридов, в состав которых входит восстанавливающий моносахарид (например, галактоза), тест на восстановители в моче (клинитест) будет положительным (2+ или более). Активность дисахаридаз можно исследовать в биоптате слизистой оболочки желудка. Информативным неинвазивным методом оценки непереносимости дисахаридов является определение содержания водорода в выдыхаемом воздухе после употребления дисахарида внутрь (см. п. 421.1).

Недостаточность лактазы. Известно всего лишь несколько случаев *врожденного* отсутствия лактазы. Обычный механизм первичной непереносимости лактозы связан с изменением активности лактазы в процессе *развития*. Последняя повышается сравнительно поздно в процессе внутриутробного развития, выходит на уровень плато, а к 3 годам жизни начинает постепенно снижаться. Непереносимость лактозы следует ожидать у глубоко недоношенных детей, а также у некоторых детей старшего возраста и у взрослых. Около 15 %

белых взрослых, 40 % выходцев из Азии и 85 % негров в США имеют недостаточность лактазы кишечника, известная как гиполактазия взрослых и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Поскольку активность лактазы максимальна отмечается на поверхности щеточной каемки тонкой кишки, то *диффузное поражение слизистой оболочки кишечника* чаще всего приводит к недостаточности лактазы.

Клинические проявления развиваются в ответ на прием лактозы — молочного сахара. Характерны водянистый жидкий стул, вздутие живота, усиление кишечных шумов, метеоризм и экскориации в области ягодич. Описана также рецидивирующая незначительная схваткообразная боль в животе. Дети школьного и дошкольного возраста могут испытывать эпизодическую боль в околопупочной области. В большинстве случаев общее состояние не ухудшается, а очевидная связь между болью в животе и диареей с приемом молока может не отмечаться.

Лечение — исключение молока из рациона. В большинстве случаев строго соблюдать это правило не требуется — важно исключить из питания лишь цельное молоко. В настоящее время добавляют в молоко препараты лактазы. Ограниченный прием такого молока больными детьми не сопровождается клиническими проявлениями заболевания. Кроме того, лактазу можно назначать в виде таблеток во время приема пищи. Йогурт с живыми культурами содержит бактерии, которые вырабатывают лактазу, а потому хорошо переносится лицами с недостаточностью лактазы.

Недостаточность сахаразы-изомальтазы. Этот единственный довольно распространенный врожденный вариант недостаточности дисахаридаз связан с комбинированным дефицитом сахаразы и изомальтазы. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связан с мутацией гена на хромосоме 3. Недостаточность сахаразы-изомальтазы наиболее распространена среди коренных жителей Аляски, Канады и Гренландии; заболеваемость населения Северной Америки составляет 0,2 %. Симптомы обычно появляются с началом употребления в пищу полисахаридов, содержащих остатки сахарозы или глюкозы. Возможна непереносимость крахмала, но поскольку изомальтаза воздействует лишь на разветвленные участки молекулы крахмала, изолированный дефицит этого фермента протекает почти бессимптомно. К кли-

ническим проявлениям недостаточности сахаразы-изомальтазы относят вздутие живота, водянистый стул и задержку развития. Рецидивирующая боль в животе нехарактерна. Поскольку сахароза не является восстанавливающим углеводом, результаты клинитеста обычно отрицательны; исключение составляют случаи, когда образец кала предварительно обрабатывают соляной кислотой. Гистологическая структура слизистой оболочки тонкой кишки не изменена; при исследовании ферментов — недостаточность сахаразы и изомальтазы на фоне нормальной активности лактазы и мальтазы. Определение содержания водорода в выдыхаемом воздухе дает положительный результат после употребления внутрь сахарозы. Ограничение сахарозы в пище до минимального уровня приводит к быстрой нормализации состояния больных.

Наследственную недостаточность сахаразы, являющуюся составной частью синдрома недостаточности сахаразы-изомальтазы, можно устранить с помощью препарата сукраид (сакрозидаза), который выпускают в виде раствора для приема внутрь. Этот препарат является единственным средством, одобренным FDA для лечения недостаточности сахаразы-изомальтазы.

Сакрозидаза существенно снижает содержание водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с врожденной недостаточностью сахаразы-изомальтазы. Применение большого количества сакрозидазы достоверно снижает частоту стула, облегчает метеоризм, схваткообразную боль и вздутие живота по сравнению с пациентами, которые принимали низкие дозы этого препарата или плацебо. Сакрозидаза безопасна и эффективна для профилактики проявлений со стороны ЖКТ у пациентов с врожденной недостаточностью сахаразы-изомальтазы, не соблюдающих диету.

421.12. НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ И ТРАНСПОРТА

Нарушение всасывания глюкозы и галактозы. Известно более 30 различных мутаций гена котранспорта натрия/глюкозы (*SGLT1*) этого редкого врожденного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. *SGLT1* обуславливает котранспорт глюкозы, галактозы и натрия по градиенту концентрации последнего через мембрану эпителия почечных канальцев и кишки. Поражение мембраны эпителия почечных канальцев при этой

патологии менее выражено. Обнаружение мутаций *SGLT1* лежит в основе пренатального скрининга этого заболевания в семьях с высоким риском.

Это специфическое нарушение в системе транспорта глюкозы, галактозы/натрия ведет к осмотической диарее после приема глюкозы, грудного молока или обычных смесей, поскольку большинство пищевых сахаров и полисахаридов имеет в своем составе остатки глюкозы или галактозы. Пациенты могут испытывать вздутие живота; при сохранении диареи развиваются тяжелая дегидратация и ацидоз, способные привести к летальному исходу. Стул имеет кислую среду и содержит большое количество сахаров. У пациентов с этим дефектом всасывание фруктозы нормальное, другие структурные и функциональные показатели кишки не изменены. Часто бывает стойкая или периодическая глюкозурия натошак либо после нагрузки глюкозой. Таким образом, наличие восстанавливающих веществ в водянистом стуле и легкая глюкозурия у пациента с нормальным уровнем глюкозы в крови — весьма характерные признаки мальабсорбции глюкозы и галактозы. Эту патологию легко диагностировать, определяя содержание водорода в выдыхаемом воздухе. Первое исследование безопасно, если количество принятой внутрь глюкозы составляет 0,5 г/кг. При необходимости проводят второе исследование с количеством глюкозы 2 г/кг. У пациентов с нарушением всасывания глюкозы и галактозы содержание водорода составляет более 20 ppm (26 мг/м³). Диагноз впоследствии подтверждают по данным биопсии тонкой кишки: 1) нормальная структура ворсинок; 2) нормальная активность дисахаридаз; 3) изолированное нарушение всасывания глюкозы и галактозы. *Лечение* сводится к строгому исключению из рациона глюкозы и галактозы. Единственным безопасным углеводом для пациента является фруктоза, которую добавляют к питательной смеси, лишенной углеводов, в количестве 6–8 %. Назначение такой смеси сразу же приводит к разрешению диареи. Несмотря на постоянный характер этой патологии, больные в старшем возрасте лучше переносят ограниченное количество глюкозы (например, в виде крахмала) или сахарозы.

Тяжелое диффузное поражение слизистой оболочки тонкой кишки, особенно у детей младшего возраста, может вызывать поражение переносчиков глюкозы и галактозы, что в итоге приводит к непереносимости этих сахаров. Но если повреж-

дение слизистой оболочки настолько велико, что нарушается всасывание глюкозы, то при этом нарушается всасывание и других веществ.

Абеталипопротеидемия (см. т. 2, гл. 134). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением метаболизма липопротеидов, характеризуется тяжелым нарушением всасывания жира с момента рождения. На протяжении первого года жизни у детей отмечается задержка развития; обильный стул имеет бледный цвет и зловонный запах. Характерно вздутие живота и отсутствие глубоких сухожильных рефлексов вследствие периферической невропатии.

Отмечается задержка умственного развития. У детей старше 10 лет кишечные проявления становятся менее выраженными, однако развиваются атаксия, нарушение проприоцептивной и вибрационной чувствительности, интенционный тремор. Последние симптомы отражают поражение задних столбов спинного мозга, мозжечка и базальных ганглиев. У подростков развивается атипичная пигментная дегенерация сетчатки.

Диагноз основывается на наличии акантоцитов в периферической крови и крайне низком уровне холестерина (< 50 мг%) и триглицеридов (< 20 мг%). Хиломикроны и ЛПОНП не обнаруживаются; фракция ЛПНП также практически отсутствует. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, взятого натошак, отмечают накопление триглицеридов в энтероцитах ворсинок. У детей младшего возраста часто развивается стеаторея, но всасывание других нутриентов обычно не нарушено. Редким первым проявлением абеталипопротеидемии и гипополипротеидемии бывает рахит вследствие потери кальция, связанной со стеатореей. Мутация гена микросомного белка — переносчика триглицеридов приводит к нарушению функции последнего в тонкой кишке. Этот белок крайне необходим для нормального формирования и секреции ЛПОНП и хиломикронов. Причиной невропатии является дефицит витамина Е.

Специфическое *лечение* отсутствует. Обычно назначают большое количество жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Витамин Е в дозе 100–200 мг/кг/сут и витамин А (10 000–25 000 МЕ/сут) могут задержать развитие неврологических нарушений и поражение сетчатки. Ограничение употребления в пищу длинноцепочечных жирных кислот устраняет тяжелые кишечные симптомы, однако

триглицериды, содержащие среднецепочечные жирные кислоты, в данном случае полезны.

Семейная гипобеталипопротеидемия. Это заболевание передается по аутосомно-доминантному типу; гомозиготная форма неотличима от абеталипопротеидемии. Родители больных детей, являясь гетерозиготами, имеют сниженный уровень ЛПНП и апопротеина- β , тогда как у родители пациентов с абеталипопротеидемией эти показатели нормальные. По данным электронной микроскопии биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки удается различить абеталипопротеидемию и гипобеталипопротеидемию: в первом случае определяются крупные вакуоли, во втором — множество мелких вакуолей.

Болезнь задержки хиломикрон. Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется нарушением высвобождения хиломикрон из энтероцита. У пациентов определяются тяжелые кишечные симптомы в виде стеатореи, хронической диареи и задержки развития. Акантоцитоз встречается редко, а неврологические проявления меньшей тяжести по сравнению с абеталипопротеидемией. Уровень холестерина в плазме крови умеренно снижен (< 75 мг%); уровень триглицеридов натошак соответствует норме, однако количество жирорастворимых витаминов, особенно витаминов А и Е, быстро снижается. Лечение сводится к назначению достаточного количества жирорастворимых витаминов и изменению жирового состава пищи (по аналогии с лечением абеталипопротеидемии).

Нарушения транспорта аминокислот. При некоторых врожденных заболеваниях с нарушенным транспортом аминокислот отмечают нарушение их транспорта в кишечнике (см. т. 2, гл. 133). Активный транспорт аминокислот связан с деятельностью по крайней мере трех переносчиков в кишке. Захват аминокислот в слизистой оболочке кишечника нарушается при *цистинурии*; но такие пациенты не имеют проявлений со стороны органов ЖКТ. При *болезни Хартнупа* мальабсорбция нейтральных аминокислот, включая триптофан, приводит к атаксии, нарушению интеллекта, характерной для пеллагры сыпи, а иногда и к диарее. Клинические проявления связаны с нарушением всасывания триптофана, приводящим к недостаточности никотинамида. Назначение никотинамида внутрь сопровождается быстрым клиническим улучшением. *Мальабсорбция метионина* влечет

развитие приступов диареи у светлокожих детей с умственной отсталостью и сладковатым запахом мочи, обусловленным избыточным количеством β -гидроксимасляной кислоты. При *синдроме «голубых пеленок»* нарушено всасывание триптофана.

Нарушение всасывания витамина В₁₂. Причины дефицита витамина В₁₂ делят на три категории: 1) снижение поступления с пищей (например, у детей на естественном вскармливании, если у матери имеется недиагностированный дефицит витамина В₁₂ или строгая вегетарианская диета); 2) нарушение всасывания — отсутствие или нарушение функции внутреннего фактора Касла (резекция желудка, атрофический гастрит), снижение желудочной секреции (назначение H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы), конкурентное связывание витамина В₁₂ в кишечнике (кишечная инфекция), нарушение всасывания в подвздошной кишке (болезнь Крона, спру); 3) врожденные нарушения транспорта и метаболизма витамина В₁₂.

Усвоение витамина В₁₂ может нарушаться при некоторых редких наследственных патологических состояниях. Эти состояния встречаются значительно реже по сравнению с недостаточным потреблением витамина В₁₂ с пищей либо нарушением его всасывания из-за резекции или патологии дистального отдела подвздошной кишки. При ювенильной форме болезни Аддисона–Бирмера нарушается выработка в желудке внутреннего фактора Касла, нарушается всасывание витамина В₁₂, что ведет к мегалобластной анемии и задержке развития. Другие нарушения структуры и функции желудка у таких пациентов отсутствуют.

Дефицит транскобаламина II связан с наследственным дефектом белка, необходимого для транспорта витамина В₁₂ в кишке, в результате — тяжелая мегалобластная анемия, диарея и рвота.

Синдром Имерслунд–Гресбека развивается у пациентов с нарушением всасывания витамина В₁₂ в подвздошной кишке. Другие нарушения структуры и функции подвздошной кишки отсутствуют. Мегалобластная анемия развивается к концу первого года жизни; часто имеет место протеинурия.

Лечение этих заболеваний проводят витамином В₁₂ в виде внутримышечных инъекций: по 1000 мкг 2 раза в неделю при дефиците транскобаламина II и по 100 мкг в месяц при иных заболеваниях. По достижении гематологической ремиссии после внутримышечного введения витамина В₁₂ этот пре-

парат назначают *интраназально* в виде дозированного аэрозоля в дозе 500 мкг 1 раз в неделю.

Врожденное нарушение всасывания фолиевой кислоты. Изолированное врожденное нарушение всасывания фолиевой кислоты, описанное менее чем у 20 пациентов, может быть следствием дефекта ее транспорта в кишечнике или через гематоэнцефалический барьер. Многочисленные исследования свидетельствуют о его аутосомно-рецессивном наследовании.

Основной и постоянный клинический признак — тяжелая мегалобластная анемия, возможная уже в возрасте 3 мес. Неврологические проявления — атаксия, судороги, умственная отсталость и внутричерепные кальцификаты. Симптомы со стороны ЖКТ могут быть уже на первой неделе жизни: язвы слизистой оболочки полости рта, диарея и задержка развития. Диагноз устанавливают на основании отсутствия повышения концентрации фолиевой кислоты в СМЖ после нагрузочной ее дозы внутрь (5 мг). Оптимальный метод лечения сводится к раннему парентеральному введению высоких доз фолината кальция, приводящему к достоверному увеличению содержания фолатов в СМЖ. Последующее лечение, направленное на поддержание адекватного уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, эритроцитах и СМЖ, сводится к назначению внутрь высоких доз (до 100 мг/сут) фолиевой кислоты, фолината кальция или метилтетрагидрофолиевой кислоты.

Хлоридорея. Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлено мутацией гена хромосомы 7, известного ранее как *DRA*, с нарушением механизма транспорта хлоридов/бикарбонатов на поверхности клетки. Это врожденное нарушение транспорта хлоридов в дистальном отделе подвздошной и в толстой кишке сопровождается многоводием у матери во время беременности. Основным симптомом заболевания служит тяжелый водянистый понос с самого рождения вследствие накопления ионов хлора в просвете кишки. Водянистый понос ведет к дегидратации и тяжелым электролитным нарушениям в виде гипокалиемии, гипохлоремии и алкалоза (такой электролитный дисбаланс нехарактерен для большинства причин хронической диареи у детей). Всасывание в кишке других веществ не нарушено. Содержание хлоридов в кале превышает суммарную концентрацию ионов натрия и калия (125–150 ммоль/л). Лечение не устраняет диарею,

но препятствует развитию осложнений. На первом этапе назначают инфузионную терапию для нормализации водно-электролитного баланса; растворы для приема внутрь обычно хорошо переносятся лишь в возрасте старше 1 мес. Своевременная диагностика у новорожденных и немедленное начало адекватной терапии приводят в итоге к нормализации роста и развития ребенка.

Врожденный понос натриевого типа. Это заболевание в виде профузного водянистого секреторного поноса, начинающегося с самого рождения, описано лишь у нескольких детей. У матери в процессе беременности развивается многоводие, а у новорожденного отмечают вздутие живота. В отличие от хлоридореи заболевание характеризуется ацидозом, а концентрация ионов натрия в кале становится выше по сравнению с ионами хлора (концентрация натрия составляет около 145 ммоль/л). Для нормального роста ребенка достаточен прием растворов внутрь. Причину этой редкой патологии связывают с нарушением структуры обменника ионов натрия и водорода в тонкой и толстой кишке.

Витамин-D-зависимый рахит. При этом заболевании с аутосомно-рецессивным типом наследования определен дефект метаболизма витамина D влечет нарушение всасывания кальция (см. т. 1, гл. 107). Другие функции кишки не нарушены.

Первичная гипомагниемия. Это особое нарушение транспорта магния приводит к тяжелой гипомагниемии и вторичной гипокальциемической тетании у детей грудного возраста. Другие функции кишки не нарушены. Непрерывный прием большого количества солей магния внутрь устраняет симптомы заболевания.

Энтеропатический акродерматит (см. также т. 3, гл. 369). Причиной этого необычного сочетания клинических признаков является дефицит цинка вследствие нарушения его всасывания. У детей младшего возраста развивается сыпь в местах перехода кожи в слизистую оболочку и на конечностях, а также алопеция, хроническая диарея, а иногда и стеаторея. Без лечения возникает задержка развития. Сывороточная концентрация цинка и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) снижены. В биоптате тонкой кишки отмечают включения в клетках Панета, которые исчезают после лечения. Назначение сульфата цинка внутрь в дозе элементарного цинка 1–2 мг/кг/сут приводит к быстрому заживлению кожных очагов поражения и разрешению диареи.

Болезнь курчавых волос (синдром Менкеса). Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется задержкой роста, изменением волос, дегенерацией мозжечка, тяжелой ангиопатией, переломом костей и ранним смертельным исходом (см. т. 5, п. 622.5). Поступающие с пищей ионы меди накапливаются в кишке в связи с нарушением ее всасывания. Патогенез заболевания неясен, однако у пациентов с синдромом Менкеса отмечают нарушение клеточной транспортной системы меди в кишке, равно как и в иных тканях. Снижается активность ферментов, имеющих в своем составе ионы меди. Содержание меди низкое в крови, печени и головном мозге. Сывороточный уровень меди и церулоплазмينا снижен, однако содержание меди в клетке остается повышенным. В настоящее время лечение сводится к парентеральному введению солей меди, что позволило избежать у нескольких пациентов развития неврологических осложнений.

Нарушение всасывания желчных кислот. Первичное нарушение всасывания желчных кислот, вызванное мутацией гена натрийзависимого переносчика желчных кислот в подвздошной кишке, сопровождается диареей и стеатореей с самого раннего возраста. У таких пациентов отмечают снижение уровня холестерина в плазме и тяжелую задержку развития.

Нарушения всасывания, связанные с приемом лекарственных препаратов. Некоторые лекарственные препараты оказывают диффузное влияние на эпителий тонкой кишки. Например, метотрексат способен вызвать задержку митозов в энтероцитах, приводя к поражению слизистой оболочки; высокие дозы неомицина также влияют на структуру слизистой оболочки. *Сульфасалазин* нарушает всасывание фолиевой кислоты. *Холестирамин* связывает соли желчных кислот и кальций в просвете кишки, вызывая гипокальциемию и стеаторею. *Фенитоин* нарушает всасывание кальция и вызывает рахит.

Дефицит гепарансульфата в энтероцитах синдром углеводдефицитного гликопротеида. Врожденный дефицит гепарансульфата в энтероцитах — редкая причина стойкой диареей и экссудативной энтеропатии. Гепарансульфат представляет собой гликозаминогликан; подобные вещества выполняют в кишке ряд важных функций, включая ограничение перемещения заряженных макромолекул, таких как альбумин, в просвете сосуда.

Дефицит гепарансульфата в энтероцитах может быть необычным проявлением синдрома углеводдефицитного гликопротеида 1 типа (иное название — синдром Jaeken) (см. т. 2, п. 135.6). Последнее состояние, сопровождающееся нарушением формирования полисахаридных цепочек, может быть подтверждено наличием патологического гликозилирования сывороточного трансферрина. Это заболевание обычно проявляется умственной отсталостью, однако клиническая картина может существенно различаться. Синдром, как правило, сопровождается тяжелыми неврологическими нарушениями (гипотония, мышечная слабость, задержка развития). Для синдрома углеводдефицитного гликопротеида типа 1a также характерны разнообразные коагулопатии. У одного ребенка с синдромом типа 1b проявления со стороны нервной системы отсутствовали, однако на первый план вышли симптомы поражения кишечника (экссудативная энтеропатия). Хороший эффект у этой девочки был отмечен после применения маннозы внутрь; лечение других форм синдрома до настоящего времени неизвестно. Исследование гликозилирования трансферрина показано каждому ребенку с экссудативной энтеропатией, в том числе и в сочетании с патологией других систем органов (с тяжелой задержкой психомоторного развития, коагулопатией).

ЛИТЕРАТУРА

Синдром мальабсорбции

- Branski D., Lerner A., Lebenthal E.* Chronic diarrhea and malabsorption. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 307.
- Hill R. E., Hercz A., Corey M. D.* et al. Fecal clearance of alpha-1-antitrypsin: A reliable measure of protein loss in children. *J Pediatr* 1981; 99: 416.
- Huynh H., Couper R.* Pancreatic function tests. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 3rd ed. / A. Walker (ed.). — Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2000. — P. 1515–28.
- Jamieson D., Stringer D.* Small bowel. In: *Pediatric Gastrointestinal Imaging and Intervention*, 2nd ed. / D. Stringer, P. Babyn (eds.). — Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2000. — P. 409.
- Khouri M., Huang G., Shiau Y.* Sudan stain of fecal fat: New insight into an old test. *Gastroenterology* 1989; 96: 421.
- Kleinman R. E., Klish W., Lebenthal E.* et al. Role of juice carbohydrate malabsorption in chronic nonspecific diarrhea in children. *J Pediatr* 1992; 120: 825.
- Murphy M. S., Eastham E. J., Nelson R.* et al. Non-invasive assessment of intraluminal lipolysis using a $^{13}\text{CO}_2$ breath test. *Arch Dis Child* 1990; 65: 574.

- Riby J. E., Fujisawa T., Kretchmer N.* Fructose absorption. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 748S. *Riddlesherger M. M.* Evaluation of the gastrointestinal tract in the child: CT, MRI, and isotopic studies. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 281.
- Shams T., Ingram M.* Malabsorption and malnutrition. *Prim Care Clin Office Pract* 2001; 28: 505–22.

Пищеварительный тракт при хронической недостаточности питания

- Durie P. R., Forstner G. G., Gaskin K. J.* et al. Elevated serum immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in acute malnutrition: Evidence of pancreatic damage. *J Pediatr* 1985; 106: 233.
- Romer H., Cerbach R., Gomez M. A.* et al. Moderate and severe protein-energy malnutrition in childhood: Effects on jejunal mucosal morphology and disaccharidase activities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 459.

Заболевания печени и желчных путей

- Argao E. A., Heubi J. E.* Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 562.
- Hadorn B., Hess J., Troesch V.* et al. Role of bile acids in the activation of trypsinogen by enterokinase: Disturbance of trypsinogen activation in patients with intrahepatic biliary atresia. *Gastroenterology* 1974; 66: 548.
- Kooh S. W., Jones G., Reilly B. J.* et al. Pathogenesis of rickets in chronic hepatobiliary disease in children. *J Pediatr* 1979; 94: 870.

Синдром короткой кишки

- Andorsky D., Lund D., Lillehei C.* et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with outcomes. *J Pediatr* 2001; 139: 27–31.
- Bines J., Francis D., Hill D.* et al. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: Impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 123.
- Caniano D. A., Kanoti G. A.* Newborns with massive intestinal loss: Difficult choices. *N Engl J Med* 1988; 318: 703.
- Compher C.* Hyperhomocysteinemia is associated with venous thrombosis in patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 1–7.
- Goulet O.* Recent studies on small intestinal transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13: 500.
- Kauffman S.* Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2000; 5: 80–7.
- Kaufman S. S., Loseke C. A., Lupo J. V.* et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 356.
- Kocoshis S.* Evolving concepts and improving prospects for neonates with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 5–7.

- Leonberg B. L., Chuang E., Eicher P.* et al. Long-term growth and development in children after home parenteral nutrition. *J Pediatr* 1998; 132: 461.
- Taylor S. F., Sondheimer J. M., Sokol R. J.* et al. Noninfectious colitis associated with short gut syndrome in infants. *J Pediatr* 1991; 119: 24.

Синдром слепой кишки

- Gracey M.* Intestinal microflora and bacterial overgrowth in early life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 13.
- Lichtman S.* Bacterial overgrowth. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 3rd ed. / W. A. Walker, P. R. Durie, J. R. Hamilton et al. (eds.). — Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2000. — P. 569–82.
- Ruckebush Y.* Development of digestive motor complexes during prenatal life: Mechanism and significance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 523–6.

Кишечные инфекции, приводящие к нарушению всасывания

- Farthing M. J. G.* The molecular pathogenesis of giardiasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 79.
- Liebman W. M., Thaler M. M., Dehorimier A.* et al. Intractable diarrhea of infancy due to intestinal coccidiosis. *Gastroenterology* 1980; 78: 579.
- Sood M., Booth I.* Is prolonged rotavirus infection a common cause of protracted diarrhoea? *Arch Dis Child* 1999; 80: 309.

Иммунодефициты и заболевания кишечника

- Kotler D. P., Francisco A., Clayton F.* et al. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 444.
- Weikel C. S., Gaynes B. N., Roche J. K.* Diarrheal disease in the immunocompromised host. In: *Baillière's Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases*, vol. 3. / R. Guerrant (ed.). — London: Baillière Tindall, 1988. — P. 401.
- Winter H., Chang T. I.* Gastrointestinal and nutritional problems in children with immunodeficiency and AIDS. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 573.
- Woroniccka M., Ballow M.* Primary immune deficiencies: Presentation, diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 6.
- Yolken R. H., Hart W., Oung I.* et al. Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1991; 118: 359.

Целиакия

- Barera G., Bazzigaluppi E., Viscaro M.* et al. Macroamylasemia attributable to gluten-related analyses autoantibodies: A case report. *Pediatrics* 2001; 107: 1413–4.
- Barera G., Bonfanti R., Viscardi M.* et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: A 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109: 833–8.

- Bostwick H., Berezin S., Halata M.* et al. Celiac disease presenting with microcephaly. *J Pediatr* 2001; 138: 589–92.
- Bouhnik Y., Etienney I., Nemeth J.* et al. Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. *Gut* 2000; 47: 296–300.
- Carlsson A., Axellson I., Borulf S.* et al. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001; 107: 42–5.
- Carroccio A., Iacono G., Lerro P.* et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1839.
- Catassi C., Fabiani E., Corrao G.* et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1412–8.
- Ciclitira P.* American Gastroenterological Association Practice Guidelines: AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526–40.
- Dieterich W., Laag E., Schopper H.* et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1317.
- Farrell R., Kelly C.* Current concepts: Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180–8.
- Hadjivassiliou M., Grunwald R., Chattopadhyay A.* et al. Clinical radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582–5.
- Hoffenberg E., Haas J., Drescher A.* et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361–6.
- Hoffenberg E., Bao F., Eisenbarth G.* et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 356–60.
- Janatuinen E. K., Pikkarainen P. H., Kempainen T. A.* A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1033.
- Labate A., Gambardella A., Messina D.* et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 1153–5.
- Larizza D., Calcaterra V., De Giacomo C.* et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 139: 738–40.
- Lepore L., Martellosi S., Pennesi M.* et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 311.
- Maki M., Collin P.* Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755.
- Mora S., Barera G., Beccio S.* et al. A prospective longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001; 139: 516–21.
- Pellechia M.* Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: Lack of distinctive neurological features. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 32–5.
- Pueschel S., Romano C., Failla P.* et al. A prevalence study of celiac disease in persons with Down's syndrome residing in the United States of America. *Acta Paediatr* 1999; 88: 953–6.
- Report to Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition: Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909.
- Rossi T. M., Albini C. H., Kumar V.* Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993; 123: 262.
- Rossi T. M., Tjota A.* Serologic indicators of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 205.
- Shaw L., Molberg O., Khosta C.* et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275–9.
- Visakorpi J., Maki M.* Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 395: 10.
- Volta U., De Franceschi L., Lari F.* et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998; 352: 26.
- Zachor D. A., Mroczek-Musulman E., Brown P.* Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 275–9.

Другие синдромы

- Bell S., Kerner J., Sibley R.* Microvillous inclusion disease: The importance of electron microscopy for diagnosis. *Am J Surg Path* 1991; 15: 1157–64.
- Bousvaros A., Leichtner A. M., Book L.* et al. Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 1996; 111: 237.
- Gray G.* Tropical sprue: Chronic intestinal malabsorption in the tropics. In: *Infections of the Gastrointestinal Tract / M. Blaser, P. Smith, J. Pavdin* et al. (eds.). — New York: Raven Press, 1995. — P. 333–41.
- Kennea N., Norbury R., Anderson G., Tekay A.* Congenital microvillous inclusion disease presenting as antenatal bowel obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 172–4.
- Kerner J. A., Millan M., Garcia M.* et al. Development of hepatic adenoma in a 14 yr old with microvillus inclusion disease (MID) on lifelong TPN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: S41.
- Mack D. R., Forstner G. G., Wilschanski M.* et al. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996; 111: 1593.
- Patey N., Scoazec J. Y., Cuenod-Jabri B.* et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Gastroenterology* 1997; 113: 833.
- Reifen R. M., Cutz E., Griffiths A. M.* et al. Tufting enteropathy: A newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 379.

- Salvia G., Cascioli C., Ciccimarra F.* et al. A case of protein losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics* 2001; 107: 416–7.
- Schmider A., Henrich W., Reles A.* et al. Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 227–8.
- Vardy P. A., Lebenthal E., Shwachman H.* Intestinal lymphangiectasis: A reappraisal. *Pediatrics* 1975; 55: 842.

Нарушения всасывания и транспорта

- Levy E., Chouraquí J. P., Ray C. C.* Steatorrhea and disorders of chylomicron synthesis and secretion. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 53.
- Narchi H., Amr S. S., Mathew P. M., El Jamil M. R.* Rickets as an unusual initial presentation of abetalipoproteinemia and hypohetalipoproteinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 329–33.
- Rader D. J., Brewer B.* Abetalipoproteinemia: New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA* 1993; 270: 865.
- Scott B. B., Miller J. P., Losowsky M. S.* Hypobetalipoproteinemia: A variant of the Bassen-Kornzweig syndrome. *Gut* 1979; 20: 163.

Недостаточность энтерокиназы

- Hadorn B., Tarlow M., Lloyd J. D.* et al. Intestinal enterokinase deficiency. *Lancet* 1969; 1: 812.

Недостаточность дисахаридазы

- Ament M. E., Perera D. R., Esther L.* Sucrase-isomaltase deficiency: A frequently misdiagnosed disease. *J Pediatr* 1973; 83: 721.
- Flats G.* The genetics of lactose digestion in humans. *Adv Hum Genet* 1987; 16: 1.
- Newton T., Murphy M. S., Booth I. W.* Glucose polymer as a cause of protracted diarrhea in infants with unsuspected congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr* 1996; 128: 753.
- Ouwendijk J., Moolenaar C. E., Peters W. J.* et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: Identification of a glutamine to proline substitution that leads to a transport block of sucrase-isomaltase in a pre-Golgi compartment. *J Clin Invest* 1996; 97: 633.
- Treem W. R.* Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 1.
- Treem W. R., McAdams L., Stanford L.* et al. Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 137–42.

Нарушение всасывания глюкозы-галактозы

- Evans L., Grasset E., Heyman M.* et al. Congenital selective malabsorption of glucose and galactose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 878.
- Fairclough P. D., Clark M. L., Dawson A. M.* et al. Absorption of glucose and maltose in congenital glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Res* 1978; 12: 1112.

- Martin M. G., Turk E., Lostao M. P.* Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996; 12: 216.

Нарушение всасывания витамина B₁₂

- Hall C. A.* Congenital disorders of vitamin B₁₂ transport and their contribution to concepts. *Gastroenterology* 1973; 65: 684.
- Hitzig W. H., Dohmann V., Pluss H. J.* et al. Hereditary transcobalamin II deficiency: Clinical findings in a new family. *J Pediatr* 1974; 85: 622.
- Imerslund O.* Idiopathic chronic megaloblastic anaemia in children. *Acta Paediatr Suppl* 1960; 49: 119.
- Mackenzie I. L., Donaldson R. M., Trier J. S.* et al. Heal mucosa in familial selective vitamin B₁₂ malabsorption. *N Engl J Med* 1972; 286: 1021.

Нарушение всасывания фолиевой кислоты

- Malatack J., Moran M., Moughan B.* Isolated congenital malabsorption of folic acid in a male infant: Insights into treatment and mechanism of defect. *Pediatrics* 1999; 104: 1133–7.
- Urbach J., Abrahamov A., Grossowicz N.* Congenital isolated folic acid malabsorption. *Arch Dis Child* 1987; 62: 78.

Хлоридорея

- Holmberg C., Perheentupa J., Launiala K.* et al. Congenital chloride diarrhea. *Arch Dis Child* 1977; 52: 255.
- Kere J., Lohi H., Hoglund P.* Genetic disorders of membrane transport III. Congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276: G7–G13.

Врожденный понос натриевого типа

- Booth I. W., Murer H., Strange G.* et al. Defective jejunal brush border Na⁺/H⁺ exchange: A cause of congenital secretory diarrhea. *Lancet* 1985; 1: 1066.
- Holmberg C., Perheentupa J.* Congenital Na⁺ diarrhea: A new type of secretory diarrhea. *J Pediatr* 1985; 106: 56.

Первичная гипомagneмия

- Romero R., Meacham L. R., Winn K. T.* Isolated magnesium malabsorption in a 10-year-old boy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 611.
- Stromme J. H., Nesbakken R., Normann T.* et al. Familial hypomagnesemia. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 433.

Энтеропатический акродерматит

- Bohane T. D., Cutz E., Hamilton J. R.* et al. Acrodermatitis enteropathica, zinc and the Paneth cell. *Gastroenterology* 1977; 73: 587.
- Moynahan E. J.* Acrodermatitis enteropathica: A lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 1974; 2: 399.

Синдром Менкеса

- Danks D. M.* Of mice and men, metals and mutations. *J Med Genet* 1986; 23: 99.

Jankov R. P., Bocrkoel C. F., Hellman J. et al. Lethal neonatal Menkes' disease with severe vasculopathy and fractures. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1297–300.

Kodama H., Murata Y., Kobayashi M. Clinical manifestation and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999; 41: 423–9.

Первичное нарушение всасывания желчных кислот

Heubi J. E., Balistreri W. F., Fondacaro J. D. et al. Primary bile acid malabsorption: Defective in vitro ileal active bile acid transport. *Gastroenterology* 1982; 83: 804.

Oelkers R., Kirby L. C., Heubi J. E. et al. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997; 99: 1880.

Нарушения всасывания, связанные с приемом лекарственных препаратов

Franklin J. L., Rosenberg H. H. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: Effects of salicylate/osulfapyridine (Azulfidine). *Gastroenterology* 1973; 64: 517.

Morijiri Y. et al. Factors causing rickets in institutionalized handicapped children on anti-convulsant therapy. *Arch Dis Child* 1981; 56: 446.

Rogers A. L., Voedman D. A., Bloom E. C. et al. Neomycin-induced steatorrhea. *JAMA* 1966; 197: 185.

Trier J. S. Morphologic alterations induced by methotrexate in the mucosa of human proximal intestine: I. Serial observations by light microscopy. *Gastroenterology* 1962; 42: 295.

Дефицит гепарансульфата в энтероцитах и синдром углеводдефицитного гликопротеида

Murch S. H., Winyard P. J., Koletko S. et al. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhea, and malnutrition. *Lancet* 1996; 347: 1299–301.

Walker-Smith J., Murch S. Miscellaneous disorders of the small intestine. In: *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. 4th ed. — Oxford, England: Isis Medical Media, 1999. — P. 380–1.

теля и ответной реакции организма на инфекцию; возможны бессимптомное течение заболевания либо водянистый понос, диарея с примесью крови, хроническая диарея, а также внекишечные проявления инфекции. Предположительный этиологический фактор устанавливают на основании эпидемиологических данных, клинической картины, результатов физикального обследования, а также информации о патофизиологии того или иного инфекционного заболевания. Лабораторной верификации возбудителя обычно не требуется, поскольку большинство подобных случаев разрешается самостоятельно. Всем пациентам с диареей следует восстанавливать водно-электролитный баланс; в ряде случаев назначают симптоматическую терапию и антибактериальные средства.

Этиология. Различают два основных типа острых кишечных инфекций с диареей — воспалительные и невоспалительные заболевания. *Невоспалительная кишечная инфекция с диареей* развивается под воздействием энтеротоксинов, выделяемых некоторыми микроорганизмами, вследствие деструкции эпителия ворсинок под действием вирусов, адгезии паразитов, адгезии или проникновения бактерий. В отличие от этого *воспалительная кишечная инфекция с диареей* обычно развивается под действием бактерий, самостоятельно проникающих в стенку кишки или образующих цитотоксины. Некоторые энтеропатогенные возбудители имеют несколько механизмов патологического воздействия.

Острая или кратковременная диарея может быть любой известной бактериальной, вирусной или паразитарной природы (табл. 422.1). Хроническая или длительная диарея может продолжаться 14 дней и более. Причины хронической диареи: 1) инфицирование *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, энтероадгезивными или энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli*; 2) инфицирование энтеропатогенным возбудителем при иммунодефиците; 3) остаточные симптомы повреждения кишки под воздействием энтеропатогенного возбудителя после острой инфекции. Неинфекционные причины диареи у детей представлены в табл. 422.2.

Энтеропатогенные бактерии могут приводить к воспалительной или невоспалительной кишечной инфекции с диареей; при этом каждый возбудитель способен вызвать любую из них. В большинстве же случаев воспалительная кишечная инфекция с диареей развивается при

Глава 422

Гастроэнтерит

Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering),
Джон Д. Снайдер (John D. Snyder)

Инфекционные заболевания ЖКТ вызывают различные возбудители — бактерии, вирусы и паразиты. Клинические проявления зависят от возбудителя

Таблица 422.1

Возбудители гастроэнтерита

Бактерии	<i>Aeromonas spp.</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Vibrio cholerae</i> 01 и 0139 <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
Вирусы	Астровирусы Калицивирусы Вирусы группы Norwalk Кишечные аденовирусы Ротавирусы ЦМВ* ВПГ*
Паразиты	<i>Balantidium coli</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Encephalitozoon intestinalis</i> * <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Encephalitozoon bienersi</i> * <i>Giardia lamblia</i> <i>Isoospora belli</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichuris trichiura</i>

* Обычно поражают лиц с иммунодефицитом.

воздействии *Aeromonas*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, энтероинвазивных штаммов *E. coli*, веротоксинпродуцирующих штаммов *E. coli* O157:H7 (токсин, очень близкий к цитотоксину *Shigella dysenteriae*), а также *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio parahaemolyticus* и *Yersinia enterocolitica*. Невоспалительную кишечную инфекцию с диареей вызывают энтеропатогенные штаммы *E. coli*, энтеротоксигенные штаммы *E. coli*, *Vibrio cholerae* и др. Антибактериальную терапию назначают отдельной группе пациентов с бактериальным энтеритом с целью сократить продолжительность заболевания, ограничить выделение возбудителя больным (а следовательно, снизить его заразность) либо для профилактики осложнений (табл. 422.3). Возбудитель *Helicobacter pylori* поражает слизистую оболочку желудка и приводит к развитию гастрита, язвенной болезни и рака желудка (см. гл. 417).

Таблица 422.2

Другие причины диарей

Вялое сосание	
Анатомические дефекты	Незавершенный поворот кишечника Удвоение кишки Болезнь Гиршспрунга Каловый завал Синдром короткой кишки Атрофия микроворсинок Стриктуры
Мальабсорбция	Недостаточность дисахаридаз Нарушение всасывания глюкозы-галактозы Недостаточность поджелудочной железы Муковисцидоз Синдром Швахмана Снижение количества желчных кислот в просвете кишки Холестаз Болезнь Хартнупа Абеталипопротеидемия Целиакия
Эндокринные заболевания	Тиреотоксикоз Болезнь Аддисона Адреногенитальный синдром
Пищевые отравления	Тяжелые металлы Скумбриевые рыбы Сигватера Грибы
Новообразования	Нейробластома Ганглионеврома Феохромоцитомы Карциноид Синдром Золлингера-Эллисона ВИПома
Прочие заболевания	Инфекционные заболевания, не связанные с ЖКТ Аллергия к молоку Болезнь Крона Семейная вегетативная дисфункция Иммунодефициты Экссудативная энтеропатия Неспецифический язвенный колит Энтеропатический акродерматит Злоупотребление слабительными Нарушения моторики кишки Пеллагра

Энтеропатогенные вирусы. Основные возбудители вирусного гастроэнтерита — ротавирусы, кишечные аденовирусы, астровирусы, вирусы группы Norwalk и калицивирусы. ЦМВ и ВПГ вызывают диарею и другие признаки поражения ЖКТ у больных с иммунодефицитом.

Энтеропатогенные паразиты. Самым распространенным паразитарным заболеванием с диа-

Таблица 422.3

Антибактериальная терапия при бактериальных кишечных инфекциях у детей

Возбудитель*	Антибактериальный препарат	Показания
<i>Aeromonas spp.</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол	Течение заболевания по типу дизентерии, длительная диарея
<i>Campylobacter spp.</i>	Эритромицин** или азитромицин	В самом начале терапии
<i>Clostridium difficile</i>	Метронидазол или ванкомицин	Умеренное или тяжелое течение заболевания
<i>Escherichia coli</i>		
Энтеротоксигенные штаммы	Триметоприм/сульфаметоксазол**	Тяжелое или длительное заболевание
Энтеропатогенные штаммы	Триметоприм/сульфаметоксазол**	Вспышка в палатах для новорожденных детей, угрожающие жизни состояния
Энтероинвазивные штаммы	Триметоприм/сульфаметоксазол**	Все случаи при чувствительности возбудителя
<i>Salmonella spp.</i>	Цефотаксим, или цефтриаксон, или ампициллин, или хлорамфеникол, или триметоприм/сульфаметоксазол**	Дети до 3 лет, брюшной тиф (возбудитель — <i>Salmonella typhi</i>), бактериемия, сальмонеллезный сепсис, вторичные очаги гнойной инфекции
<i>Shigella spp.</i>	Ампициллин, или цiproфлоксацин**, или офлоксацин, или цефтриаксон	Все случаи при чувствительности возбудителя
<i>Vibrio cholerae</i>	Доксициклин или тетрациклин	Все случаи

* Чувствительность к антибактериальным средствам следует определять у всех возбудителей.

** Лицам в возрасте 18 лет и старше можно назначить фторхинолоны (ципрофлоксацин или офлоксацин).

реей в США служит *G. lamblia*; к иным энтеропатогенным паразитам относят *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*, *Balantidium coli* и спорообразующие простейшие (*Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isoospora belli*, *Enterocytozoon bieneusi* и *Encephalitozoon intestinalis*). Последние три возбудителя обнаруживаются преимущественно у больных со СПИДом. Роль *Dientamoeba fragilis* и *Blastocystis hominis* в качестве причин диареи до настоящего времени окончательно не установлена. *Balantidium coli*, *Trichuris trichiura* и *E. histolytica* могут вызывать у людей диарею с примесью крови.

Пациентам с диареей обычно не требуется исследования кала на простейшие и яйца гельминтов, за исключением следующих случаев: 1) по данным анамнеза они недавно путешествовали в эндемичные регионы; 2) диарея связана со вспышкой кишечной инфекции, сопровождающейся диареей; 3) иммунодефицит у пациента. Для установления диагноза требуется исследование нескольких образцов стула. Чувствительность исследования кала на простейшие и яйца гельминтов снижается, если пациент получает некоторые лекарственные препараты, включая антидиарейные средства, а также в случае предварительного рентгенологического исследования с барием. Лечение инфекций зависит от клинического состояния пациента и доступности эффективной терапии (табл. 422.4). В ряде ре-

гионов мира отмечена устойчивость возбудителей к антибактериальным препаратам.

Таблица 422.4

Антибактериальная терапия кишечных паразитозов у детей

Возбудитель	Антибактериальный препарат
<i>Giardia lamblia</i>	Фуразолидон, или метронидазол, или альбендазол, или мепакрин, или паромомицин (при беременности)
<i>Entamoeba histolytica</i>	Метронидазол с последующим назначением дийодгидроксинолина
<i>Blastocystis hominis</i>	Метронидазол или дийодгидроксинолин
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Паромомицин или азитромицин у больных с иммунодефицитом
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол
<i>Isoospora belli</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Альбендазол
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	Альбендазол (минимальная эффективность)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ивермектин или тиабендазол

Эпидемиология. Заболевания с диареей — одна из ведущих причин осложнений и гибели детей во всем мире; ежегодно возникает 1 млрд этих за-

болеваний с 3–5 млн случаев летального исхода. Относительная значимость и эпидемиологические характеристики каждого возбудителя варьируют в зависимости от региона. В США ежегодно регистрируется 20–35 млн случаев диареи у 16,5 млн детей в возрасте до 5 лет; на долю этих заболеваний приходится 2,1–3,7 млн посещений врачей на дому, 220 тыс. случаев госпитализации, 924 тыс. койко-дней и 300–400 случаев смертельного исхода. Дети в развивающихся странах инфицируются разнообразными бактериальными и паразитарными возбудителями, однако поражение ротавирусами и другими энтеропатогенным вирусом, а также *G. lamblia* и *C. parvum* наблюдается одинаково часто у детей всех стран в возрасте до 5 лет.

Основной механизм передачи кишечных инфекций — фекально-оральный при употреблении зараженной воды и пищи. Если для заражения необходимо небольшое количество возбудителя (например, *Shigella spp.*, *E. coli* O157:H7, энтеровирусы, *G. lamblia*, *C. parvum* и *E. histolytica*), то инфицирование возможно при личном контакте. К факторам, повышающим восприимчивость возбудителя к энтеропатогенным возбудителям, относят малый возраст ребенка, иммунодефицит, корь, недостаточность питания, путешествие в эндемичные зоны, искусственное вскармливание, антисанитарные условия, употребление загрязненной пищи и воды, низкий уровень образования матери, а также посещение ребенком детского сада.

Общие принципы обследования и лечения детей с острой диареей. Кишечные инфекции вызывают симптоматику со стороны органов ЖКТ, могут приводить к внекишечным осложнениям, в том числе и со стороны нервной системы. Поражение ЖКТ может сопровождаться диареей, схваткообразной болью в животе и рвотой. Системные проявления весьма variabelны и зависят от ряда факторов. Энтеропатогенные бактерии могут вызывать внекишечные заболевания — вульвовагинит, инфекцию мочевых путей, эндокардит, остеомиелит, менингит, пневмонию, гепатит, перитонит, хориоамнионит, инфекцию мягких тканей и септический тромбофлебит. К неврологическим проявлениям инфекционного энтерита относят парестезии (особенно при употреблении рыбы, моллюсков или пищевой добавки глутамата), гипотонию и снижение мышечной силы (*C. botulinum*), а также ряд иных симптомов (при употреблении рыбы, моллюсков и грибов). Аутоиммунные вне-

кишечные проявления обычно возникают после разрешения диареи (табл. 422.5). Инфицирование *E. coli* или *Shigella spp.* может сопровождаться развитием гемолитико-уремического синдрома (см. т. 5, гл. 649).

Таблица 422.5

Аутоиммунные внекишечные проявления кишечных инфекций

Проявление	Возбудитель
Реактивный артрит	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Синдром Гийена–Барре	<i>Campylobacter spp.</i>
Гломерулонефрит	<i>Shigella spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i>
IgA-нефропатия	<i>Campylobacter spp.</i>
Узловатая эритема	<i>Yersinia spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>
Гемолитическая анемия	<i>Campylobacter spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i>
Гемолитико-уремический синдром	<i>S. dysenteriae 1</i> , <i>E. coli</i>

Основная цель при обследовании ребенка с острой диареей: 1) определить степень дегидратации и нормализовать водно-электролитный баланс; 2) предотвратить распространение энтеропатогенного возбудителя; 3) в отдельных случаях четко установить возбудителя и назначить соответствующее лечение. В каждом случае следует установить режим питания и аппетит ребенка, частоту и объем стула, оценить внешний вид и активность ребенка, а также частоту мочеиспускания. Важно узнать, посещает ли ребенок детский сад, путешествовал ли он в недавнем прошлом в эндемичные зоны по кишечным инфекциям, назначались ли ему антибактериальные средства, контактировал ли он с детьми, имеющими сходные симптомы, употреблял ли в пищу морские продукты, немытые овощи, непастеризованное молоко, грязную воду или сырое мясо. Важно оценить длительность и тяжесть диареи, консистенцию кала, наличие в нем примесей слизи и крови, а также сопутствующую симптоматику — лихорадку, рвоту, судороги. Лихорадка свидетельствует о воспалительном процессе, но может быть следствием дегидратации. Тошнота и рвота — неспецифические симптомы, которые, тем не менее, более характерны для поражения проксимальных отделов кишки энтеровирусами, энтеротоксинпродуцирующими бактериями, *Gia-*

rdia lamblia, *Cryptosporidium spp.* Лихорадка часто бывает у пациентов с воспалительной кишечной инфекцией; боль в животе в таких случаях выражена более значительно. Тенезмы внизу живота и в прямой кишке свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс толстой кишки. Рвота довольно распространена и при невоспалительных кишечных инфекциях; лихорадка обычно отсутствует или выражена незначительно; умеренная схваткообразная боль локализуется в околопупочной области; водянистый понос свидетельствует о поражении проксимальных отделов кишечника. Больные с иммунодефицитом требуют особого подхода к обследованию и лечению, поэтому при сборе анамнеза у родителей важно уточнить сведения о возможном угнетении иммунитета и о хронических заболеваниях ребенка. *Хронической* называют диарею, которая длится более 14 дней.

Исследование кала. В образцах кала исключают примесь слизи, крови и лейкоциты, что свидетельствует о колите. Лейкоциты в кале связаны с наличием бактерий, которые диффузно поражают слизистую оболочку толстой кишки. Обнаружение лейкоцитов в кале свидетельствует об инфицировании цитотоксинпродуцирующими возбудителями *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *C. jejuni*, энтероинвазивными штаммами *E. coli*, *C. difficile*, *Y. enterocolitica*, *V. parahaemolyticus*, а иногда — *Aeromonas spp.* и *P. shigelloides*. Не у всех пациентов с колитом обнаруживают лейкоциты в кале — инфицирование веротоксинпродуцирующими штаммами *E. coli* или *E. histolytica* сопровождается минимальным количеством лейкоцитов.

При подозрении на гемолитико-уремический синдром, при наличии в кале примеси крови и лейкоцитов, а также во время вспышки кишечной инфекции или у пациента с иммунодефицитом следует как можно раньше направить образец кала на посев. Для транспортировки кала в лабораторию используют специальные среды, не содержащие питательных веществ (например, среда Кэри—Блэр), чтобы предотвратить высыхание.

При подозрении на инфицирование *Yersinia enterocolitica*, *V. parahaemolyticus*, *Aeromonas spp.*, *C. difficile*, *E. coli* O157:H7 и *Campylobacter spp.* важно уведомить об этом лабораторию, поскольку указанные возбудители требуют особых условий для культивирования. Для уточнения штамма *E. coli* определяют его серотип, исследуют токсин. Определение токсинов *C. difficile* важно у пациентов с

лекарственным колитом. Ректороманоскопия целесообразна у пациентов с тяжелым колитом либо при сомнении в отношении диагноза после получения результатов лабораторных исследований.

Нормализация водно-электролитного баланса и возобновление питания (см. также т. 2, гл. 112 и 113.1). Коррекция дегидратации остается ключевым этапом лечения пациентов с диареей. Дети, особенно в грудном возрасте, более чувствительны к дегидратации по сравнению с взрослыми в связи с более выраженной потребностью в воде и электролитах на 1 кг массы тела, а также из-за неспособности самостоятельно удовлетворять эту потребность. У пациентов с диареей следует определять степень возможной дегидратации по клиническим признакам, выраженности диареи и суточной потребности воды и электролитов.

В большинстве случаев оптимальный способ регидратации — пить больше жидкости в виде растворов; исключение составляют дети с тяжелой дегидратацией, которые отказываются от питья. Раствором для пероральной регидратации необходимо восстановить водно-электролитный баланс в течение первых 4–6 ч лечения. После нормализации водно-электролитного баланса переходят к поддерживающему применению растворов (см. табл. 48.1). Некоторые жидкости, включая негазированную воду, фруктовые соки, желе, чай и прохладительные напитки нельзя использовать для регидратации из-за их высокой осмоляльности, обусловленной большим количеством углеводов (усиление диареи), низкой концентрации натрия (опасность гипонатриемии) и неадекватного соотношения углеводов и натрия. После завершения регидратации и начала поддерживающего введения растворов ребенка следует накормить. У грудных детей как можно раньше возобновляют грудное вскармливание. Детей старшего возраста начинают кормить, как только у них нормализуется переносимость пищи. В большинстве случаев следует предложить ребенку пищу, богатую полисахаридами (например, картофель, хлеб, рисовую кашу и др.), нежирное мясо, йогурт, фрукты и овощи. Вместе с тем на первом этапе следует исключить из рациона жирную пищу и продукты с высоким содержанием сахара (соки, газированные напитки).

Антидиарейные средства. Эти препараты классифицируют по механизму действия: изменение моторики кишки, всасывания жидкости и токсинов, восстановление микрофлоры кишки,

нормализация секреции жидкости и электролитов. В большинстве случаев антидиарейные средства детям с диареей противопоказаны из-за низкой эффективности и возможности побочных эффектов.

Профилактика. В отношении госпитализированных пациентов должны соблюдаться меры контактной изоляции: мытье рук перед контактом с пациентом и после него, использование перчаток и халата при работе с инфицированным материалом. Пациентам и членам их семьи следует рассказать о способах передачи инфекции и методах профилактики заражения. Дети, посещающие детский сад, должны быть изолированы до разрешения диареи. Кишечные инфекции, вызванные *C. botulinum*, *E. coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *V. cholerae*, *Cryptosporidium* spp. и *Cyclospora* spp., подлежат регистрации в местных органах здравоохранения. О случаях кишечных инфекций, связанных со вспышкой заболевания в детском саду, приемом воды и пищи, следует также сообщать в местные органы здравоохранения.

В настоящее время существуют вакцины для профилактики или ослабления течения болезни, вызванной *Salmonella typhi* (см. т. 3, гл. 249). В США была недолго доступна ротавирусная вакцина, однако в последнее время она запрещена к продаже в связи с повышением числа случаев инвагинации кишки после ее применения. В настоящее время идут клинические исследования других ротавирусных вакцин.

Острые кишечные инфекции с водным и пищевым путем передачи. Острые кишечные инфекции с водным и пищевым путем передачи являются основной причиной осложнений у детей и их гибели во всех развитых странах, включая США. Эти проблемы приобретают особое значение в связи с изменением технологии приготовления пищи, недостатком системы контроля, изменением характера питания и незнанием методов профилактики. В США ежегодно регистрируется несколько миллионов случаев острого гастроэнтерита с пищевым путем передачи несколькими тысячами смертельных исходов и миллиардным расходом на лечение, а также убытками в связи с потерей работоспособности.

Диагноз острой кишечной инфекции с водным и пищевым путем передачи следует рассматривать в том случае, если сходные симптомы заболевания (тошнота, рвота, понос, неврологические проявления) возникли у двух или нескольких лиц, которые

пили одни напитки или ели одну пищу. Патогенез и тяжесть бактериальных кишечных инфекций зависит от наличия готовых токсинов (например, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*), выделения токсинов бактериями, инвазивности последних и способности размножаться в пищевых продуктах. Тяжесть заболевания вирусной, паразитарной или химической этиологии зависит от количества поступившего в пищу агента, тогда как возбудители бактериальных инфекций обладают способностью размножаться в пищевых продуктах. Эпидемиологическое исследование вспышек часто свидетельствует о конкретном этиологическом факторе. Определение инкубационного периода и выделение особых клинических синдромов часто позволяет поставить правильный диагноз. Для подтверждения диагноза проводят лабораторные исследования пищи, стула или рвотных масс. В целом разделение вспышек по продолжительности инкубационного периода позволяет сделать следующие выводы: развитие заболевания через час после употребления пищи или воды свидетельствует о химическом отравлении, воздействии токсинов рыб или моллюсков либо готовых токсинов *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. Инфицирование энтеротоксинпродуцирующими бактериями, инвазивными бактериями, калицивирусами, а также отравление некоторыми грибами сопровождается более продолжительным инкубационным периодом.

Клинические синдромы. Употребление в пищу инфицированной пищи или воды сопровождается развитием нескольких клинических синдромов, к которым относят тошноту и рвоту по прошествии 6 ч, парестезии по прошествии 6 ч, неврологические и желудочно-кишечные проявления по прошествии 2 ч, схваткообразную боль в животе и водянистый понос в течение 16–48 ч, лихорадку, схваткообразную боль в животе и диарею в течение 8–72 ч, схваткообразную боль в животе, понос с примесью крови без лихорадки по прошествии 72–120 ч, неврологические признаки и симптомы по прошествии 6–24 ч, тошноту, рвоту и паралич в течение 18–48 ч (табл. 422.6).

Короткий инкубационный период и основное проявление в виде рвоты характерны для поражения токсинами, которые вызывают непосредственное раздражение желудка (как, например, при отравлении тяжелыми металлами), либо для воздействия готовых токсинов *B. cereus* и *S. aureus*; *B. cereus* также приводит к образованию энтероток-

Таблица 422.6

Клиническая картина, инкубационный период и основные возбудители пищевых инфекций

Клиническая картина	Инкубационный период (часы)	Основные возбудители
Со стороны ЖКТ		
Рвота	< 1	Химические вещества
Рвота и диарея	1–6	Готовые токсины <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i>
Водянистый понос, схваткообразная боль в животе	8–72	Многие возбудители, включая <i>Salmonella spp.</i>
Диарея с примесью крови	≥15	Многие возбудители, включая <i>Salmonella spp.</i>
Со стороны нервной системы	0–6	Рыба, моллюски, глутамат
	0–24	Грибы
	18–24	<i>Clostridium botulinum</i>
Системные проявления	Разный	<i>Listeria monocytogenes</i>
		<i>Brucella spp.</i>
		<i>Trichinella spp.</i>
		<i>Toxoplasma gondii</i>
		<i>Vibrio vulnificus</i>
		Вирус гепатита А

сина. Парестезии после короткого инкубационного периода характерны для гистаминного отравления (рыбой семейства скумбриевых), сивтеры (отравление рыбой, питавшейся ядовитым планктоном) и отравления ниацином. Ранние проявления отравления ядовитыми грибами – гастроэнтерит, неврологические симптомы (активация парасимпатической нервной системы, судороги, нарушение зрения и галлюцинации), печеночная и печеночно-почечная недостаточность; все они развиваются по прошествии 6–24 ч инкубационного периода.

Водянистый понос и схваткообразная боль в животе через 8–16 ч инкубационного периода характерны для инфицирования энтеротоксинпродуцирующими возбудителями – *Clostridium perfringens* и *B. cereus*. Схваткообразная боль в животе и водянистая диарея через 16–48 ч инкубационного периода может быть обусловлена воздействием калицивирусов, некоторых энтеротоксинпродуцирующих бактерий, *Cryptosporidium spp.* и *Cyclospora spp.* Инфицирование некоторыми возбудителями (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, энтероинвазивные штаммы *E. coli* и *V. parahaemolyticus*) сопровождается диареей (кал часто содержит лейкоциты), схваткообразной болью в животе и лихорадкой, хотя иногда эти возбудители провоцируют водянистую диарею без лихорадки. Диарея с примесью крови и схваткообразная боль в животе через 72–120 ч инкубационного периода

характерны для поражения веротоксинпродуцирующими штаммами *E. coli* O157:H7. Гемолитико-уремический синдром (см. т. 5, гл. 649) также может быть следствием инфицирования веротоксинпродуцирующими штаммами *E. coli* O157:H7. Симптоматика со стороны ЖКТ с последующим развитием нечеткого зрения, сухости во рту, дизартрии, диплопии и нисходящего паралича характерна для поражения *Clostridium botulinum*.

Лечение большинства пищевых кишечных инфекций симптоматическое, поскольку они нередко разрешаются самостоятельно. Исключение составляет ботулизм, паралитическое отравление моллюсками и отравление грибами с длительной клинической картиной; все они могут привести к смертельному исходу здорового прежде человека. При подозрении на вспышку пищевой или водной кишечной инфекции следует уведомить органы общественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97: 424–35.
- Barwick R. S., Levy D. A., Craun G. F. et al. Surveillance for waterborne disease outbreaks – United States, 1997–1998. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1–35.

- Brown K. H., Peerson J. M., Fontaine O.* Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: A meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994; 93: 17–27.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of food-borne illnesses: A primer for physicians. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 1–69.
- Goodgame R. W.* Understanding intestinal spore-forming protozoa: Cryptosporidia, microsporidia, Isospora, and Cyclospora. *Ann Intern Med* 1996; 124: 429–41.
- Guerrant R. L., Van Gilder T., Steiner T. S. et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331–51.
- Nataro J. P., Kaper J. B.* Diarrheogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 142–201.
- Olsen S. J., MacKinnon L. C., Goulding J. S. et al.* Surveillance for foodborne disease outbreaks — United States, 1993–1997. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1–51.
- Pickering L. K.* Emerging antibiotic resistance in enteric bacterial pathogens. *Semin Pediatr Infect Dis* 1996; 7: 272–80.
- Pickering L. K.* Food safety. In: *AAP Nutrition Handbook*, 5th ed. / R. E. Kleinman (ed.) (in press).
- Pickering L. K., Cleary T. G.* Therapy for diarrheal illness in children. In: *Infections of the Gastrointestinal Tract*, 2nd ed. / M. J. Blaser, P. D. Smith, J. I. Ravdin et al. (eds.). — New York: Raven Press, 2002. — P. 1225–40.
- Sears C. L., Kaper J. B.* Enteric bacterial toxins: Mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev* 1996; 60: 167–215.
- Snyder J.* The continuing evolution of oral therapy for diarrhea. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 231–5.

Глава 423

Хроническая диарея

Фазез К. Гишан (*Faes K. Ghishan*)

Диарея у детей ежегодно приводит к 5 млн смертельных исходов в развивающихся странах (см. гл. 422). В США диарея служит причиной 10 % обращений к врачу. Ежегодно на 1000 детей до года приходится 14 случаев госпитализации с кишечной инфекцией.

Определение. Диарея, которой называют увеличение общего суточного объема испражнений, обычно связана с повышенным содержанием воды в них (см. гл. 388 и 422). У детей при диарее объем стула более 10 г/кг/сут, тогда как у взрослых верхняя граница нормы — 200 г/сут. Диарею, продолжающуюся более 2 нед., называют хроничес-

кой. Она связана с нарушением транспорта воды и электролитов к кишечнику. Ежедневно в ЖКТ ребенка поступает около 285 мл/кг жидкости (пища и желудочная секреция), а объем стула составляет 5–10 мл/кг/сут. Способность кишки к всасыванию жидкости обусловлена функционированием нескольких транспортных белков на мембране щеточной каемки толстой и тонкой кишки. Транспорт электролитов через стенку ЖКТ способствует общему процессу всасывания веществ в толстой и тонкой кишке. Стул ребенка обычно содержит 20–25 ммоль/л натрия. 50–70 ммоль/л калия и 20–25 ммоль/л хлоридов. Нормальный клеточный механизм транспорта электролитов и питательных веществ изображен на рис. 423.1.

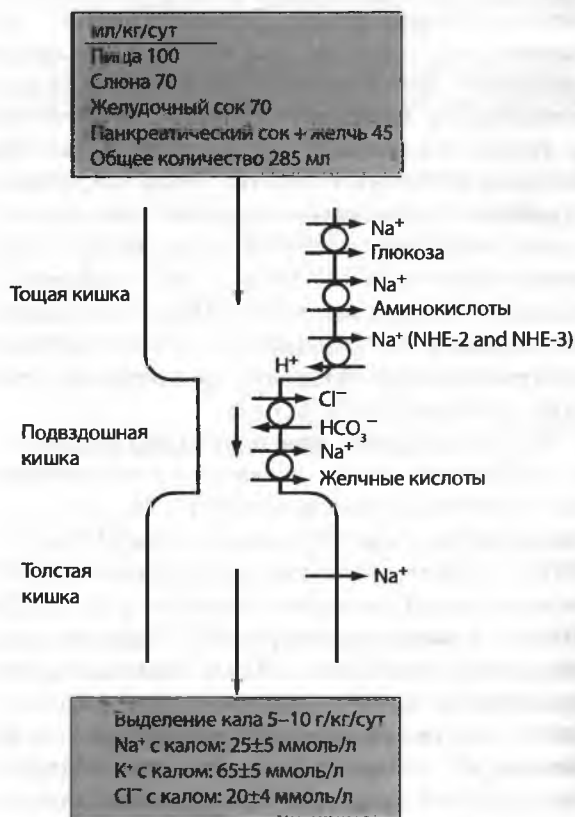


Рис. 423.1. Нормальный транспорт питательных веществ и электролитов через стенку ЖКТ у грудного ребенка. В его ЖКТ поступает 285 мл/кг жидкости (с пищей и путем секреции). Большая часть воды и питательных веществ всасывается с помощью схематически изображенных транспортных белков. NHE-2 и NHE-3 — 2-я и 3-я изоформы обменника Na⁺/H⁺. В толстой кишке всасывается большая часть воды и электролитов посредством электронейтрального транспорта NaCl и электрогенного транспорта Na⁺

Функциональная анатомия слизистой оболочки кишки. Ворсинка, функциональная единица тонкой кишки, существенно увеличивает всасывающую и переваривающую поверхность слизистой оболочки кишки. На вершине ворсинок располагаются высокодифференцированные клетки, выполняющие функцию всасывания, тогда как крипты содержат недифференцированные секреторные эпителиоциты. Эпителиальные клетки на вершине ворсинки обновляются каждые 4–5 дней за счет смещающихся клеток из крипт. Пищеварительные ферменты и транспортные белки, которые отвечают за перемещение электролитов сквозь слизистую оболочку кишки, расположены на мембране щеточной каемки клеток ворсинки. Эпителий ЖКТ обладает проницаемостью и регулирует осмотическую нагрузку в тонкой кишке. Плотный контакт — динамическая структура между эпителиальными клетками — обуславливает перемещение воды и электролитов. Транспорт электролитов через стенку кишки обеспечивает ряд механизмов, включая котранспорт натрия и глюкозы. Белок котранспорта работает при наличии градиента натрия по обе стороны мембраны щеточной каемки, который поддерживается Na^+ , K^+ -АТФазой — белком базолатеральной мембраны энтероцита. Миссенс-мутация в гене белка, обеспечивающего котранспорт глюкозы и натрия, приводит к нарушению всасывания глюкозы-галактозы (см. п. 421.12).

Второй механизм транспорта электролитов через кишечный эпителий связан с сопряженным электронейтральным транспортом Na^+ и Cl^- , который включает контртранспорт Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Было показано, что два обменника Na^+/H^+ на апикальной мембране энтероцита (NHE-2 и NHE-3) связаны с транспортом Na^+ . Дефекты генов обменников Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ могут привести к врожденному поносу натриевого типа и хлоридорее соответственно. Натрий всасывается в толстой кишке с помощью сопряженного электронейтрального транспорта ионов Na^+ и Cl^- и электрогенного транспорта, регулируемого альдостероном. Секретция ионов в тонкой кишке через клетки в глубине кишечных крипт стимулируется повышением содержания внутриклеточного цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), цГМФ (циклического гуанозинмонофосфата) и Ca^{2+} . Эти медиаторы тормозят электронейтральный транспорт ионов Na^+ и Cl^- и способствуют поступлению ионов Cl^- в клетку посредством $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ котранспорта через

базолатеральную мембрану. Затем открываются хлорные каналы на апикальной мембране клеток в глубине крипт, что приводит к секреции ионов Cl^- . Секретция ионов Na^+ и воды приводит к секреторной диарее. Внутриклеточные медиаторы не влияют на активность котранспорта натрия и глюкозы, что является основанием для назначения с целью регидратации растворов для приема внутрь. На рис. 423.2 представлена схема секреции в кишечнике под действием энтеротоксинов.

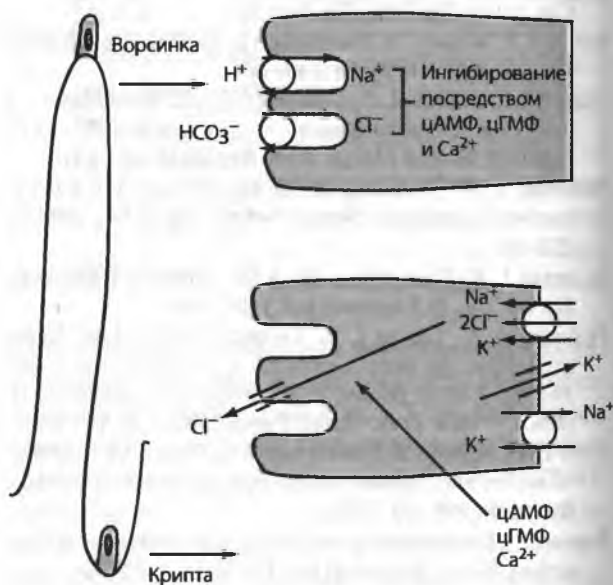


Рис. 423.2. Схема секреции в кишке: энтеротоксины повышают концентрацию внутриклеточных медиаторов (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}), что приводит к открытию хлорных каналов клеток в глубине крипт и торможению сопряженного электронейтрального транспорта натрия и хлора в клетках ворсинок

Патофизиология. Патофизиологические механизмы диареи включают осмотическую диарею, секреторную диарею, мутации транспортных белков на апикальной мембране, уменьшение площади поверхности слизистой оболочки и нарушение моторики кишки (см. табл. 388.4).

Осмотическую диарею вызывают осмотически активные вещества, которые не всасываются в кишке (бокс 423.1). Классическим примером осмотической диареи может служить непереносимость лактозы, обусловленная недостаточностью лактазы; лактоза не всасывается в тонкой кишке и достигает толстой кишки в неизменном виде (см. п. 421.11). Бактерии толстой кишки ферментируют

лактозу с образованием короткоцепочечных органических кислот, которые обуславливают осмотическую нагрузку и секрецию воды в просвет кишки. Другой пример осмотической диареи — употребление большого количества содержащих сахар газированных напитков (количество поступающей глюкозы превышает способность к ее транспорту, особенно у детей в возрасте 1–2 лет), а также употребление внутрь солей магния и сорбитола. Все они не всасываются в тонкой кишке, что провоцирует осмотическую диарею. Синтетический дисахарид лактулоза, используемый в качестве лекарственного средства, не всасывается в тонкой кишке и подвергается ферментативному распаду под действием толстокишечных бактерий с образованием органических кислот, что способствует развитию осмотической диареи. Это состояние разрешается на голодной желудок; кал у больных с осмотической диареей имеет кислую реакцию, в нем определяются восстанавливающие вещества. Удвоенная сумма концентрации ионов Na^+ и K^+ в кале будет меньше осмоляльности кала, что свидетельствует о присутствии в стуле других осмотически активных веществ. Основные аспекты дифференциальной диагностики осмотической и секреторной диареи представлены в табл. 423.1.

◆ Бокс 423.1. Причины осмотической диареи

Нарушение всасывания водорастворимых питательных веществ

- Нарушение всасывания глюкозы-галактозы
 - врожденное
 - приобретенное
- Недостаточность дисахаридаз (лактазы и сахаразы-изомальтазы)
 - врожденная
 - приобретенная

Избыточное употребление газированных напитков
Избыточное потребление невсасывающихся веществ

- Сорбитола
- Лактулозы
- Гидроксид магния

Секреторная диарея. Основные причины секреторной диареи:

- Активация цАМФ:
 - бактериальные токсины: энтеротоксины *V. cholerae*, *E. coli* (термолабильный), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*;

- гормоны: вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, секретин;
- анионные поверхностно-активные вещества: желчные кислоты, касторовое масло.
- Активация цГМФ:
 - бактериальные токсины: энтеротоксин *E. coli* (термостабильный), токсин *Yersinia enterocolitica*.
- Кальцийзависимые механизмы:
 - бактериальные токсины: энтеротоксин *Clostridium difficile*;
 - нейротрансмиттеры: ацетилхолин, серотонин;
 - паракринные факторы: брадикинин.

Таблица 423.1

Дифференциальная диагностика осмотической и секреторной диареи

	Осмотическая диарея	Секреторная диарея
Объем стула	< 200 мл/сут	> 200 мл/сут
Голодная диета	Диарея прекращается	Диарея сохраняется
Содержание Na^+ в кале	< 70 ммоль/л	> 70 ммоль/л
Восстанавливающие вещества	Присутствуют	Отсутствуют
pH кала	< 5	> 6

* Сахарозу не относят к восстанавливающим сахарам, поэтому для ее выявления перед добавлением таблетки «Клинитеста» к образцу кала добавляют 5 капель 0,1-N раствора соляной кислоты.

Механизмы секреторной диареи включают активацию внутриклеточных медиаторов (цАМФ, цГМФ) и внутриклеточного кальция, которые стимулируют активную секрецию ионов хлора из клеток в глубине крипт и ингибируют сопряженное всасывание ионов Na^+ и Cl^- . Эти медиаторы влияют на транспорт ионов через межклеточные контакты вследствие повреждения плотных контактов под действием токсинов. Классическим примером секреторной диареи служит кишечная инфекция, вызванная холерным вибрионом или кишечной палочкой, которые связываются со специфическим рецептором на поверхности энтероцитов (ганглиозид GM_1). Затем фрагмент токсина проникает в клетку и активирует аденилатциклазу на базолатеральной мембране, взаимодействуя со стимулирующим G-белком. Это приводит к повышению внутриклеточного цАМФ. Энтеротоксиген-

ные штаммы *E. coli* вызывают секреторную диарею термолabileм и термостабильным токсинами в тонкой кишке. Термолabileм токсин сходен по механизму действия с холерным токсином, связываясь с аналогичными поверхностными рецепторами GM₁. Секреторную диарею вызывают вазоактивные пептиды, которые активируют рецепторы, сопряженные с G-белком; это приводит к повышению содержания внутриклеточных медиаторов и провоцирует секреторную диарею.

Секреторная диарея характеризуется большим объемом; стул особенно водянистый, содержит большое количество ионов Na⁺ и Cl⁻ (> 70 ммоль/л). Секреторная диарея сохраняется на фоне полного голода.

Мутации генов транспортных белков.

Врожденные дефекты обменников Na⁺/H⁺, HCO₃⁻ и транспортного белка Na⁺/желчных кислот приводят к врожденной секреторной диарее (см. п. 421.12). Дефекты обменника Cl⁻/HCO₃⁻ и транспортных белков Na⁺/желчных кислот связаны с генными мутациями. Нарушение обмена Na⁺/H⁺, согласно предполагаемым сведениям, обусловлено снижением числа обменников Na⁺/H⁺ (NHE-2 и NHE-3) на апикальной мембране. Пациенты с этими дефектами страдают секреторной диареей и задержкой развития с самого рождения. Дефект обменника Cl⁻/HCO₃⁻ имеет более четкую картину и более распространен по сравнению с дефектами обменника Na⁺/H⁺ и транспортного белка Na⁺/желчных кислот (см. п. 421.2). Пациенты с хлоридореей имеют гипохлоремический метаболический алкалоз и низкое содержание Cl⁻ в плазме крови, высокое содержание Cl⁻ в кале и отсутствие этих ионов в моче; характерны также гипокалиемия и высокий сывороточный уровень HCO₃⁻. У матерей с этим заболеванием отмечают многоводие.

Уменьшение поверхности слизистой оболочки. Синдром короткой кишки развивается после ее резекции по поводу некротического энтероколита, заворота средней кишки либо атрезии кишки (см. п. 421.7). Целиакия приводит к уплощению поверхности слизистой оболочки проксимального отдела кишечника и заметному снижению способности эпителия ворсинок к перевариванию и всасыванию (см. п. 421.8). Диарея характеризуется потерей жидкости, электролитов, питательных веществ и минеральных веществ и витаминов.

Нарушения моторики кишки. К причинам нарушения моторики кишки относят недостаточ-

ность питания, склеродермию, псевдообструкцию кишечника и сахарный диабет. Недостаточность питания в целом приводит к угнетению моторики, провоцируя избыточный рост бактерий в просвете кишки. Последние вызывают деконъюгацию желчных кислот и повышение концентрации внутриклеточного медиатора цАМФ, что приводит к секреторной диарее.

Этиология. В табл. 423.2 представлена простая классификация причин хронической диареи. Две основные группы факторов, приводящих к диарее, — факторы просвета кишки и слизистой оболочки. Первые принимают участие в переваривании пищи, вторые — в переваривании и всасывании питательных веществ через слизистую оболочку. Во многих случаях факторы обеих групп приводят к диарее. К внутрипросветным факторам относят заболевания поджелудочной железы, печени и поражение мембраны щеточной каемки энтероцитов. Примерно у 85 % пациентов с муковисцидозом недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы приводит к нарушению всасывания жиров и белков. Для *синдрома Швахмана* характерны низкий рост, гипоплазия экзокринной части поджелудочной железы, нормальная концентрация анионов Cl⁻ в поте, нейтропения и различные изменения скелета (см. гл. 431). *Синдром Йохансон-Близара* характеризуется атрезией заднего прохода, агенезией хрящей носа, аномалией волос, умственной отсталостью, глухотой, гипотиреозом и недостаточностью поджелудочной железы (см. гл. 431). Изолированные дефекты поджелудочной железы имеют врожденный характер и приводят к нарушению всасывания жиров и белков в зависимости от дефекта — это врожденная недостаточность липазы/колипазы и трипсиногена. У пациентов с хроническим панкреатитом возможны недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет типа 2. Семейные случаи панкреатита в результате мутации гена трипсиногена могут также приводить к хроническому панкреатиту и недостаточности поджелудочной железы. *Синдром Пирсона* характеризуется стойкой сидеробластной анемией с вакуолизацией костномозговых кроветворных клеток, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, а также делецией и дупликацией в мтДНК. Заболевания печени с холестазом приводят к снижению количества желчных кислот и нарушению всасывания жиров. Сходная картина имеет место при заболеваниях терминального от-

дела подвздошной кишки, например при болезни Крона либо после резекции этого отдела кишечника. Первичное нарушение всасывания желчных кислот — это редкое состояние, обусловленное мутацией белка — переносчика желчных кислот в подвздошной кишке, с нарушением всасывания жиров и диареей. Избыточный рост бактерий (или кишечная инфекция) приводит к деконъюгации и дегидроксилированию желчных кислот и диарее. Длительное использование секвестрантов желчных кислот (например, холестирамина) может сопровождаться снижением общего количества желчных кислот из-за их непрерывного выделения с калом. Повышение осмоляльности содержимого кишки из-за дефекта всасывания углеводов вызывает осмотическую диарею. Нарушают всасывание углеводов врожденная и приобретенная недостаточность моно- и дисахаридаз. Избыточное употребление содержащих сахар газированных напитков или фруктового сока детьми младшего возраста сопровождается функциональной недостаточностью белков-переносчиков тонкой кишки, приводя к *неспецифической диарее*. Избыточный прием не всасывающихся веществ — сорбитола, гидроксида магния и лактулозы — вызывает осмотическую диарею.

Факторы слизистой оболочки, приводящие к хронической диарее, могут быть связаны с нарушением ее целостности под действием бактерий, вирусов, паразитов и грибов. Такие паразитозы, как лямблиоз или криптококкоз, могут проявляться хронической диареей. При воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и микроскопический колит) нарушаются структура слизистой оболочки и всасывание электролитов. Непереносимость белков коровьего молока и сои может привести к диарее из-за частичной атрофии ворсинок или аллергического колита. Диарея развивается и у больных с нарушением иммунитета (агаммаглобулинемия, изолированная недостаточность IgA, комбинированный иммунодефицит). Пациенты со СПИДом очень предрасположены к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. Полагают, что аутоиммунная энтеропатия и эозинофильный гастроэнтерит связаны с нарушением иммунной функции слизистой оболочки и также проявляются диареей. Нарушение функции белков-переносчиков слизистой оболочки (обменников Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, переносчиков Na^+ /желчных кислот и глюкозы/га-

лактозы) сопровождается диареей уже в периоде новорожденности. Нарушение всасывания цинка при энтеропатическом акродерматите и дефекте переносчика фолатов также приводит к диарее.

Абеталипопротеидемия характеризуется нарушением всасывания жиров, неврологическими симптомами и патологией органа зрения (пигментная дегенерация сетчатки) (см. т. 2, п. 134.3). Диагноз подтверждает наличие акантоцитов в крови и липидных капель в эритроцитах на верхушке ворсинок по данным биопсии тонкой кишки. Нарушение пищеварительной функции слизистой оболочки включает врожденную недостаточность энтерокиназы с аномалией превращения трипсиногена в трипсин, вызывая мальабсорбцию белков (см. п. 423.11). Недостаточность глюкоамилазы изменяет гидролиз полимеров глюкозы, встречается редко.

Поверхность слизистой оболочки кишки уменьшается при целиакии, спру, болезни цитоплазматических включений микроворсинок, болезни Уиппла, синдроме короткой кишки и частичной атрофии ворсинок после перенесенного гастроэнтерита. При этом изменяются размеры и структура ворсинок, что снижает всасывающую способность слизистой оболочки. Целиакия развивается из-за непереносимости глютена (см. п. 421.8). Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок характеризуется диареей, задержкой развития и гистологической картиной цитоплазматических включений микроворсинок (см. гл. 421). При этом поверхность слизистой оболочки лишена щеточной каемки либо имеет редкие измененные микроворсинки. Болезнь Уиппла развивается преимущественно у взрослых вследствие инфицирования актиномицетами — *Tropheryma whipplei*. Клиническая картина включает снижение массы тела, диарею и поражение суставов. Диагноз ставят на основании биопсии тонкой кишки; лечение сводится к длительному приему триметоприм/сульфаметоксазола. Спру обычно страдают пациенты, живущие или возвратившиеся из поездок в тропические страны (см. п. 421.4). Заболевание характеризуется диареей и недостаточностью питательных веществ, преимущественно фолатов. Нарушение анатомической структуры слизистой оболочки при болезни Гиршпрунга, незавершенный поворот кишечника, частичная тонкокишечная непроходимость могут вызвать диарею в результате избыточного роста бактерий (кишечной инфекции). Энтеротоксин-продуцирующие бактерии и секретируемые опу-

Таблица 423.2

Этиология хронической диареи

Факторы просвета кишки	Факторы слизистой оболочки
<i>Заболевания поджелудочной железы</i>	<i>Нарушение целостности слизистой оболочки</i>
Муковисцидоз	Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции
Синдром Швахмана	Паразитозы
Синдром Йохансон–Близара	Непереносимость белков коровьего молока и сои
Недостаточность отдельных ферментов поджелудочной железы	Воспалительные заболевания кишки (неспецифический язвенный колит, микроскопический колит, болезнь Крона)
Хронический панкреатит	
Синдром Пирсона	
<i>Нарушения желчных кислот</i>	<i>Нарушения иммунитета</i>
Хронический холестаз	Аутоиммунная энтеропатия
Резекция терминального отдела подвздошной кишки	Эозинофильная гастроэнтеропатия
Избыточный рост бактерий	СПИД
Длительное использование секвестрантов желчных кислот	Комбинированный иммунодефицит
Первичное нарушение всасывания желчных кислот	Дефицит IgA и IgG
<i>Заболевания кишки</i>	<i>Нарушение функции</i>
Увеличение осмоляльности в просвете кишки	Дефекты обменников Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, желчных кислот, энтеропатический акродерматит, селективная недостаточность фолатов, абеталипопротеидемия
Нарушение всасывания углеводов	<i>Нарушение переваривания</i>
Врожденный и приобретенный дефицит сахаразы, лактазы	Недостаточность энтерокиназы
Врожденное и приобретенное нарушение всасывания моносахаридов	Недостаточность глюкоамилазы
Избыточное употребление газированных напитков	<i>Уменьшение поверхности слизистой оболочки</i>
Избыточное потребление сорбитола, гидроксида магния и лактулозы	Целиакия
	Состояние после перенесенного гастроэнтерита
	Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок
	Синдром короткой кишки
	<i>Нарушение секреторной функции</i>
	Энтеротоксинпродуцирующие бактерии
	Секретируемые опухолью вазоактивные пептиды
	<i>Нарушение анатомической структуры слизистой оболочки кишки</i>
	Болезнь Гиршпрунга
	Частичная тонкокишечная непроходимость
	Незавершенный поворот кишечника

хотя бы вазоактивные пептиды приводят к нарушению секреторной функции слизистой оболочки. В боксе 423.2 обобщены наиболее распространенные причины хронической диареи.

Обследование. Обследование пациентов с хронической диареей представлено в табл. 423.3. Важно удостовериться, что у пациента в самом

деле есть диарея, поскольку иногда с этой жалобой обращаются больные с недержанием кала (энкопроз). На I этапе собирают анамнез и проводят физикальное обследование, определяя питательный статус ребенка. При сборе анамнеза следует уточнить количество и тип жидкости, которую ребенок употребляет за день. У ребенка с нормаль-

◆ **Бокс 423.2.** Распространенные причины хронической диареи

Грудные дети

- Синдром мальабсорбции после перенесенного гастроэнтерита
- Непереносимость белка коровьего молока /сои
- Вторичная недостаточность дисахаридаз
- Муковисцидоз

Дети старшего возраста

- Хроническая неспецифическая диарея
- Вторичная недостаточность дисахаридаз
- Лямблиоз
- Синдром мальабсорбции после перенесенного гастроэнтерита
- Целиакия
- Муковисцидоз

Подростки

- Синдром раздраженной кишки
- Воспалительные заболевания кишечника
- Лямблиоз
- Непереносимость лактозы

Таблица 423.3

Обследование пациента с хронической диареей

Этап	Последовательность действий
I	Сбор анамнеза, включая сведения о количестве и характере потребляемой жидкости в день Физикальное обследование с оценкой питательного статуса Исследование кала (рН, восстанавливающие вещества, лейкоциты, жиры, яйца гельминтов и простейшие) Посев кала Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> Исследование крови (общеклинический анализ крови, СОЭ, электролиты, азот мочевины крови, креатинин)
II	Исследование пота на хлориды Определение жира в кале, собранном за 72 ч Определение электролитов в кале, его осмоляльности Определение в кале фенолфталеина, сульфата магния и фосфатов Определение содержания водорода в выдыхаемом воздухе
III	Эндоскопическое исследование Биопсия тонкой кишки Колonosкопия или ректороманоскопия с биопсией Ирригоскопия, рентгенография живота после приема бария внутрь
IV	Гормональные исследования: определение ВИП, гастрина, секретина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты

ными показателями роста и массы тела, который употребляет сладкие газированные напитки или фруктовые соки в количестве более 150 мл/кг/сут,

следует заподозрить хроническую неспецифическую диарею. Ограничение объема употребляемых напитков до 90 мл/кг/сут обычно устраняет диарею. При употреблении в пищу большого количества невсасывающихся веществ (например, сорбитола) перед комплексным обследованием пациента следует назначить ему диету.

Анализ кала является интегральным этапом обследования пациента с хронической диареей. Предпочтительно использовать свежий кал, содержащий жидкую часть. До начала исследования его следует хранить в холодильнике. Образцы кала для посева немедленно направляют в бактериологическую лабораторию. Макроскопическая оценка кала позволяет установить наличие диареи, примеси крови и слизи, свидетельствующей о воспалении в толстой кишке. Цвет стула редко дает ценную информацию, за исключением примеси крови. Исследуют кал и на скрытую кровь. Всасывание углеводов определяют по результатам анализа жидкой части свежего образца. Снижение рН кала ниже 5 или присутствие веществ с умеренными восстанавливающими свойствами свидетельствует о нарушении всасывания углеводов (сахарозу не относят к восстанавливающим сахарам). При подозрении на секреторную диарею исследуют электролиты и осмоляльность (см. табл. 423.1).

Микроскопия кала позволяет обнаружить лейкоциты, что свидетельствует о воспалении толстой кишки. Кал необходимо исследовать на яйца гельминтов и простейшие (лямблии, амёбы, простейшие рода *Cryptosporidium*). Для обнаружения криптококкоза используют трехцветную окраску или окраску по Цилю–Нельсену. Необходимо исследовать кал на антигены лямблий. Судан используют для окраски мазков кала либо в сочетании с уксусной кислотой и нагреванием для обнаружения триглицеридов и мыл.

Если исследования I этапа не позволяют установить причину диареи, показан II этап — определение хлоридов в поте для исключения муковисцидоза. Стандартным методом выявления нарушенного всасывания жира у пациентов с отрицательным результатом исследования пота на хлориды является определение жира в кале, собранном за 72 ч. Кроме того, кал исследуют на присутствие фенолфталеина, сульфата магния и фосфатов для исключения *искусственной диареи*, вызванного приемом слабительных средств. Определение водорода в выдыхаемом воздухе после употребления

углеводов позволяет установить нарушение всасывания конкретного углевода. Положительные результаты этого теста после употребления глюкозы свидетельствуют об избыточном росте бактерий (кишечной инфекции).

На III этапе проводят эндоскопическое исследование с целью биопсии тонкой и толстой кишки. Рентгенография с барием и ирригоскопия могут использоваться для исключения анатомических

нарушений полых органов ЖКТ. При отсутствии четкого диагноза переходят к IV этапу – исследование гормонов, нейрогормонов и нейротрансмиттеров (ВИП, гастрин, секретин и 5-гидроксииндолуксусная кислота).

Лечение. На рис. 423.3 отражен общий подход к лечению пациентов с хронической диареей. Первый принцип сводится к тому, чтобы нормализовать питание пациента, его рост и развитие. Следует оце-

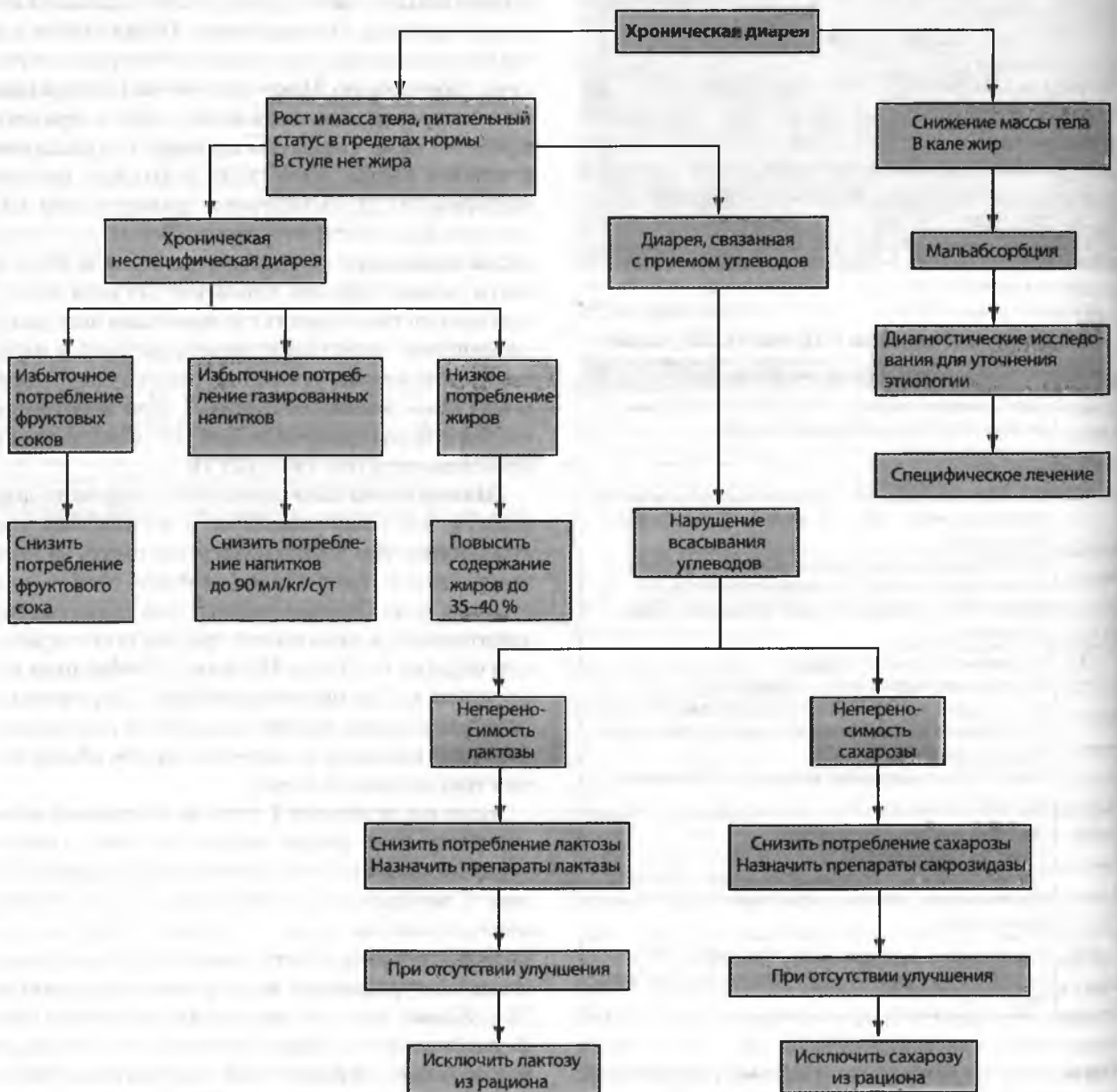


Рис. 423.3. Общий подход к лечению пациентов с хронической диареей

нить рост, массу тела ребенка и его питательный статус. Если антропометрические показатели соответствуют границам нормы, а в кале отсутствует жир, следует рассмотреть возможность хронической неспецифической диареи. Патогенез этого состояния связан с потреблением чрезмерного количества газированных напитков, функциональной недостаточностью систем, обеспечивающих всасывание сахаров, и низким потреблением жиров.

Хроническая неспецифическая диарея обычно развивается у детей 1–3 лет в удовлетворительном состоянии. Стул часто бурого цвета, водянистый, содержит непереваренные частицы пищи. Если ребенок ежедневно потребляет более 150 мл/кг напитков, то их количество должно быть ограничено до 90 мл/кг и менее. Родители могут заметить, что в первые 2 сут после ограничения жидкости ребенок становится раздражительным, однако через несколько дней частота дефекации и объем стула сокращаются. Если ребенок потребляет слишком много фруктовых соков, их количество тоже следует ограничить. Диарею у детей 1–3 лет может вызывать сорбитол, который содержится в яблоках, грушах, сливовом соке. Кроме того, яблочный и грушевый сок содержит больше фруктозы, чем глюкозы, что также способствует развитию диареи у детей 1–3 лет. В подобных случаях лучше давать детям белый виноград.

Определенную роль в развитии диареи у детей играет количество потребляемых жиров. При ограниченном потреблении жиров родителями можно рекомендовать повысить их до 40 % суточной калорийности рациона.

Если причиной диареи служит непереносимость углеводов, следует назначить пробную диету с ограничением лактозы или сахарозы. Для переваривания лактозы применяют препараты лактазы. При сохранении диареи из рациона исключают лактозу или сахарозу либо определяют содержание водорода в выдыхаемом воздухе после употребления того или иного дисахарида. Этим методом после употребления глюкозы можно диагностировать избыточный рост бактерий (кишечной инфекции).

Если у ребенка снижена масса тела, а в кале обнаружены жиры, следует исключить хроническую диарею на фоне синдрома мальабсорбции. Самой распространенной причиной хронической диареи, связанной с синдромом мальабсорбции, служит перенесенный гастроэнтерит. Таким пациентам целесообразно назначать элементные питательные

смеси (прегестимил или алиментум) через назогастральный зонд на протяжении 3–4 нед.

При подозрении на избыточный рост бактерий в тонкой кишке следует нормализовать питание и рассмотреть возможность консервативного либо хирургического лечения. Хирургическое лечение показано при незавершенном повороте кишечника или частичной тонкокишечной непроходимости. Антибактериальная терапия включает метронидазол в комбинации с ампициллином или триметоприм/сульфаметоксазолом.

Пациентам с секреторной диареей, особенно в первый месяц жизни, следует нормализовать питание, поскольку большинство таких случаев связано с врожденным дефектом транспортных белков. У детей старшего возраста с секреторной диареей следует сначала установить ее причину, а потом назначить соответствующее лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Acra S., Ghishan F. K.* Electrolyte fluxes in the gut and oral rehydration solutions. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 433.
- Bhutta Z. A., Hendricks K. M.* Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: A perspective from the developing world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 17.
- Boissieu D., Chaussain M., Badoual J. et al.* Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr* 1996; 128: 203.
- Castro-Rodriguez J. A., Salazar-Lindo E., Leon-Barua R.* Differentiation of osmotic and secretory diarrhea by stool carbohydrate and osmolar gap measurements. *Arch Dis Child* 1997; 77: 201.
- Cutz E., Sherman P. M., Davidson G. P.* Enteropathies associated with protracted diarrhea of infancy: Clinicopathological features, cellular and molecular mechanisms. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 335.
- Dellert S. F., Cohen M. B.* Diarrheal disease. *Pediatr Gastroenterol* 1994; 23: 637.
- Donowitz M., Kokke F. T., Saidi R.* Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332: 725.
- Duggan C., Nurko S.* Feeding the gut: The scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhea. *J Pediatr* 1997; 131: 801.
- Greene H. L., Ghishan F. K.* Excessive fluid intake as a cause of chronic diarrhea in young children. *J Pediatr* 1983; 102: 836.
- Kneepkens C. M., Hoekstra J. H.* Chronic nonspecific diarrhea of childhood: Pathophysiology and management. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 375.

Глава 424

Рецидивирующая боль в животе

Роберт Уилли (Robert Wyllie)

Хроническая боль в животе может быть органической и функциональной в зависимости от ее конкретной причины. Функциональной считают боль, если ее возникновение нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. Рецидивирующей болью в животе у детей называют эпизоды достаточно сильной боли, нарушающие повседневную деятельность и появляющиеся по крайней мере ежемесячно на протяжении 3 последовательных месяцев. Это состояние бывает примерно у 15 % учащихся средних и старших классов средней школы. Около 10 % учащихся, которые испытывают боль в животе, обращаются за медицинской помощью. Вероятность обращения к врачу пропорциональна тяжести и частоте боли, а также ее влиянию на посещаемость в школе.

В прошлом веке органическая рецидивирующая боль в животе имела место у 10 % детей. По мере совершенствования лабораторно-инструментальных методов исследования и появления эндоскопических методик, теста на содержание водорода в выдыхаемом воздухе и рентгенографии количество случаев с неустановленной причиной боли в животе существенно снизилось. Вместе с тем у большинства подростков с подобным состоянием причину болевого синдрома с помощью современных методов исследования установить не удается.

Чаще всего боль локализуется в околопупочной области. Эпигастральная боль часто сочетается с ранним насыщением, тошнотой, метеоризмом, отрыжкой воздухом; отрицательные результаты обследования и отсутствие эффекта антисекреторных средств позволяет отнести такие состояния к неязвенной диспепсии. Боль ниже пупка может быть схваткообразной и сопровождаться метеоризмом и нарушением моторики кишки. Сочетание этих симптомов характерно для синдрома раздраженной кишки у взрослых пациентов. Подобные состояния отмечены примерно у $1/3$ детей с рецидивирующей болью в животе. Проявления ЖКТ нередко связаны с тревогой и депрессией, особенно у детей с синдромом раздраженной кишки. Улучшение

состояния во время каникул или выходных дней свидетельствует о функциональной боли, однако отсутствие улучшения не исключает этой боли.

Причина рецидивирующей боли в животе чаще всего связана с вегетативной нервной системой и нарушением моторики кишки. Задние рога спинного мозга регулируют проведение импульсов от периферических болевых рецепторов к спинному и головному мозгу, поэтому на дальнейшее восприятие боли влияют когнитивные и эмоциональные центры. Хроническая периферическая боль может провоцировать активацию нейронов высших нервных центров и сохранение боли. Эти механизмы связаны с влиянием на интенсивность боли психосоциальных конфликтов. Манометрия позволила установить, что боль в животе у определенных доли детей обусловлена сочетанием нарушения моторики кишки и повышенного внимания к своему недугу. Различия висцеральной болевой чувствительности определяют неодинаковое восприятие боли.

Реакция ребенка на боль может быть связана со стрессом, типом личности, а также подкреплением его болезненного поведения в кругу семьи. У большого числа детей с рецидивирующей болью в животе близкие родственники страдают психосоматическим расстройством, алкоголизмом, имеют асоциальное поведение. Родители и родные братья или сестры таких детей чаще жалуются на боль в животе, нервное истощение и мигренозную головную боль. Дети с функциональной болью в животе чаще испытывают стрессы. Причиной рецидивирующей боли в животе может быть половое преступление против ребенка. Это обстоятельство имеет особое значение у девочек, которые начали жаловаться на боль в животе в подростковом либо незадолго до начала подросткового возраста.

Диагностика. Прежде чем считать боль функциональной, следует исключить широкий спектр органических причин рецидивирующей боли в животе (см. табл. 388.4). К наиболее распространенным причинам относят хронический запор, паразитарные инфекции (лямблиоз), гастроэзофагеальный рефлюкс и недостаточность лактазы. Непереносимость лактозы встречается настолько часто, что она может случайно совпадать с рецидивирующей болью в животе. Энтеробиоз редко сопровождается болью в животе.

Для рецидивирующей боли в животе у детей характерны ее начало в возрасте старше 6 лет

и приступы по срединной линии живота, частая локализация в околопупочной области, реже — в эпигастральной или надлобковой. Боль влияет на повседневную деятельность ребенка, но обычно не связана с приемом пищи. У детей с синдромом раздраженной кишки обычно боль в животе облегчается после дефекации. В кале возможна примесь слизи; начало болевого приступа может сочетаться с размягчением консистенции и повышением частоты стула. Некоторые пациенты отмечают вздутие живота или ощущение неполного опорожнения.

К признакам органической боли относят ее появление в возрасте старше 6 лет, лихорадку, снижение массы тела, поражение суставов, задержку развития. Боль обычно локализуется за пределами околопупочной области и может служить причиной ночного пробуждения. Рвота, диарея и примесь крови в кале также свидетельствуют об органическом происхождении боли. Данные физикального обследования при рецидивирующей боли в животе обычно нормальные, при органической можно обнаружить анальную трещину или скрытую кровь в кале. При возможности следует определить развитие ребенка на протяжении последнего времени, поскольку задержка развития является характерным признаком органической боли в животе.

Обследование. Конкретный перечень лабораторных, рентгенологических и эндоскопических исследований у каждого пациента зависит от данных анамнеза и физикального обследования. Лабораторные исследования могут быть необязательны, если анамнез и физикальные данные четко свидетельствуют о функциональной природе боли в животе. Вместе с тем общий анализ крови, мочи и исследование кала на паразиты (особенно лямблии) и яйца гельминтов входят в обязательный перечень. Признаком воспалительного заболевания кишечника служит повышение СОЭ. Это основание для исключения воспалительного, инфекционного процесса или новообразования. УЗИ живота может дать дополнительную информацию о состоянии почек, желчного пузыря и поджелудочной железы; при боли внизу живота возможно УЗИ малого таза. Рентгенография проксимальных отделов ЖКТ показана при подозрении на поражение желудка или тонкой кишки. Инфекция *H. pylori*, по всей видимости, не связана с рецидивирующей болью в животе у детей. При подозрении на гастрит или язвенную болезнь можно исследовать кал или

кровь для подтверждения наличия *H. pylori*. Фиброэзофагогастродуоденоскопия показана при подозрении на стойкую патологию проксимальных отделов ЖКТ. При отсутствии признаков их поражения это исследование обычно неинформативно, а потому проводится не должно.

Лечение. Члены семьи и ребенок с функциональной рецидивирующей болью в животе могут проявлять беспокойство из-за неспособности врача определить морфологическую основу болевого синдрома. После тщательно собранного анамнеза и физикального обследования важно убедить родителей и, в первую очередь, ребенка в том, что органическая природа боли у него отсутствует. Чаще всего людей беспокоит возможное развитие рака, что способствует углублению в болезнь и повышает восприимчивость к неприятным ощущениям. Родителей следует убедить не преувеличивать симптомы у ребенка с точки зрения подсознательной выгоды. Кроме того, если ребенок перестал посещать школу или изменил привычный ритм жизни из-за боли, важно вернуть его к повседневной деятельности. Лекарственные препараты обычно неэффективны либо дают временный эффект плацебо. Эмпирически можно назначить препараты, блокирующие секрецию соляной кислоты в желудке, либо миорелаксанты гладкой мускулатуры (холинолитики), однако в большинстве случаев они также безуспешны. У некоторых детей с функциональной болью в животе эффективны методы биологической обратной связи или обучение методам релаксации.

При подозрении на непереносимость лактозы исследуют водород в выдыхаемом воздухе. Безлактозная диета обычно приводит к разрешению боли. Проявления гастроэзофагеального рефлюкса обычно стихают после применения препаратов, блокирующих секрецию кислоты в желудке. Рецидивирующие симптомы служат основанием для повторного обследования; после этого назначают длительную терапию. При синдроме раздраженной кишки и диарее целесообразно перевести ребенка на диету с высоким содержанием клетчатки. Иногда эффективны холинолитики и трициклические антидепрессанты. При хроническом запоре показаны стандартные мероприятия (см. т. 5, п. 604.4 и гл. 414).

Успех лечения зависит от регулярного наблюдения за больным. Организация диспансерного наблюдения (регулярные визиты пациента либо

консультации врача по телефону) позволяет родителям ощущать себя более раскованно и использовать новые методы лечения для своего ребенка. Иногда только при диспансерном наблюдении за больным удается изучить все симптомы заболевания и близко познакомиться с ребенком. Вполне возможно, что при первом посещении врача органическое заболевание не будет иметь типичной клинической картины, однако с течением времени разовьется характерный симптомокомплекс. Взрослым пациентам с синдромом раздраженной кишки и запором назначают тегасерод, а при диарее — алосетрон. Последний препарат дает серьезные осложнения, а опыт его применения у детей ограничен.

Описанный подход приводит обычно к ослаблению или разрешению симптоматики ЖКТ. Вместе с тем у детей с функциональной болью в животе возможны функциональные заболевания в зрелом возрасте, хотя характер симптоматики изменчив.

ЛИТЕРАТУРА

- Boey C. C., Goh K. L., Hassall E. et al. Endoscopy in children with recurrent abdominal pain. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 142–3.
- Chong S. K., Lou Q., Asnicar M. A. et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: Comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 211–5.
- Croffie J. M., Fitzgerald J. F., Chong S. K. Recurrent abdominal pain in children — a retrospective study of outcome in a group referred to a pediatric gastroenterology practice. *Clin Pediatr* 2000; 39: 267–74.
- Duarte M. A., Goulart E. M., Penna F. J. Pressure pain threshold in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 280–5.
- Garber J., Van Slyke D. A., Walker L. S. Concordance between mother's and children's reports of somatic and emotional symptoms in patients with recurrent abdominal pain or emotional disorders. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26: 381–91.
- Hyams J. S., Hyman P. E., Rasquin-Weber A. Childhood recurrent abdominal pain and subsequent adult irritable bowel syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 318–9.
- Hyams J. S., Hyman P. E. Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical practice. *J Pediatr* 1998; 133: 473–8.
- Stordal K., Nygaard E. A., Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr* 2001; 90: 638–42.
- Walker L. S., Guite J. W., Duke M. et al. Recurrent abdominal pain: A potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J Pediatr* 1998; 132: 1010–5.
- Walker L. S., Garber J., Smith C. A. et al. The relation of daily stressors to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 85–91.
- Wewer V., Strandberg C., Paerregaard A. et al. Abdominal ultrasonography in the diagnostic work-up in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 737–88.

Глава 425

Острый аппендицит

Гари Э. Хартман (Gary E. Hartman)

Острый аппендицит — самое распространенное острое состояние у детей, требующее неотложной операции. Постановка этого диагноза у детей затруднена, что обуславливает высокий процент перфорации аппендикса (30–60 %). У 50 % больных детей с перфорацией врачу не удалось установить точный диагноз. Максимальный риск перфорации аппендикса у детей отмечается до 1–4 лет (70–75 %), минимальный — у подростков (30–40 %). Риск аппендицита максимален именно у подростков. Сложность дифференциальной диагностики аппендицита с иными распространенными причинами боли в животе и высокая частота осложнений и смертельного исхода обуславливают важность его для педиатров.

Эпидемиология. Ежегодно острый аппендицит возникает примерно у 80 000 детей США; в возрасте до 14 лет распространенность составляет 4:1000 детей. Аппендицит встречается реже в развивающихся странах, что связано с высоким содержанием клетчатки в продуктах питания. Вместе с тем причинно-следственной связи между отсутствием клетчатки в рационе и развитием аппендицита установить не удалось. Частота аппендицита повышается с возрастом; у детей до 1 года это редкое заболевание. Отмечена семейная предрасположенность к аппендициту. Мальчики страдают чаще; заболеваемость выше осенью и весной.

Этиология. В экспериментальных исследованиях показано, что перевязка (непроходимость) аппендикса приводила к значимому повышению давления в его просвете, которое в итоге превыша-

до систолическое АД. Замедление тока крови в венах приводило к тромбозу, некрозу и перфорации стенки отростка. Согласно клиническим данным, непроходимость аппендикса играет основную роль в развитии аппендицита. Непроходимость возникает вследствие уплотнения каловых масс, которые могут подвергаться кальцификации с характерной картиной на рентгенограмме (15–20 % случаев). Причиной непроходимости может служить и отек слизистой оболочки при системной или кишечной вирусной либо бактериальной инфекции (*Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*). У детей с муковисцидозом причиной высокой распространенности аппендицита являются измененные свойства слизи. Пролiferацией нервных клеток аппендикса можно объяснить некоторые случаи болевого синдрома в правой подвздошной области, который разрешается после аппендэктомии: при этом макроскопически или гистологически в удаленном аппендиксе признаков воспаления установить не удается.

Патоморфология. Патоморфологические изменения при аппендиците проходят три четкие фазы. На первом этапе развиваются непроходимость червеобразного отростка, венозный застой с последующей ишемией слизистой оболочки, ее некрозом и изъязвлением. Второй этап характеризуется инвазией бактерий и воспалительной инфильтрацией всех трех слоев стенки червеобразного отростка (посев содержимого с серозной оболочки перед микроскопической перфорацией позволяет обнаружить возбудителей). Наконец, некроз стенки кишки приводит к перфорации и обсеменению брюшины. Перфорация чаще всего развивается на вершине аппендикса, дистально от места обструкции.

Вслед за перфорацией возможно обсеменение содержимым кишечника малого таза и правой подвздошной ямки через прилегающие петли тонкой кишки; в ряде случаев возбудитель распространяется по всей брюшной полости. У детей младшего возраста сальник развит слабо, поэтому ограниченное воспаление брюшины встречается редко. Проникновение бактерий в систему брыжеечных вен может осложниться воспалением воротной вены (пилефлебит) с последующим формированием абсцесса печени. Воспалительный процесс, осложняющий перфорацию, может приводить к кишечной обструкции или паралитической непроходимости кишечника.

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от патоморфологической фазы аппендицита во время осмотра. Классическая триада аппендицита включает болевой синдром, тошноту и рвоту, лихорадку. На первом этапе непроходимости червеобразного отростка боль локализуется в околопупочной области. Рвота бывает нечасто, но в большинстве случаев после появления болевого синдрома. Характерна анорексия. Лихорадка обычно субфебрильная, за исключением перфорации и перитонита, когда температура тела может быть высокой. Появление боли до рвоты и лихорадки — важный признак, позволяющий различить аппендицит и инфекционный энтерит, когда сначала возникает рвота, а затем — схваткообразная боль в животе из-за усиленной перистальтики кишечника. Диарея развивается нечасто (выделение небольшого количества слизистого кала, обусловленного раздражением сигмовидной кишки). Раздражение мочевого пузыря может провоцировать императивные позывы на мочеиспускание и учащенное мочеиспускание.

По мере распространения воспаления на серозную оболочку и брюшину появляются симптомы раздражения брюшины, преимущественно в правой подвздошной области. При ретроцекальном положении аппендикса боль может локализоваться в боковых отделах живота или в спине, напоминая клиническую картину септического артрита тазобедренного сустава или псоас-абсцесса. После перфорации боль становится разлитой, за исключением случаев формирования локализованного абсцесса, преимущественно в правой подвздошной области. Объемное образование при пальпации живота или пальцевом исследовании прямой кишки указывает на формирование абсцесса.

Время от начала симптомов до перфорации обычно составляет 36–48 ч. Если постановка диагноза затягивается за этот предел, риск перфорации составляет 65 %.

Диагностика

Физикальное обследование. Анамнез и физикальное обследование должны помочь выявить признаки, характерные для аппендицита, и исключить альтернативную патологию: вирусный гастроэнтерит, запор, инфекции мочевых путей, гемолитико-уремический синдром, геморрагический васкулит, мезаденит, остеомиелит костей таза, псоас-абсцесс и патологические состояния маточных труб и яичников (эктопическая беременность, киста яични-

ка, воспалительные заболевания половых органов, перекрут ножки кисты яичника).

В пользу аппендицита свидетельствует появление боли до рвоты и диареи, анорексия, миграция боли из околопупочной в правую подвздошную область, ее усиление по дороге в больницу. Важно узнать о случаях запора, признаках инфекции мочевых путей, кашле и лихорадке (признаки нижнедолевой пневмонии), профузном поносе, головной боли, миалгии и других общих проявлениях вирусной инфекции, а также о случаях аналогичной симптоматики у членов семьи. Без лечения острого аппендицита перфорация развивается в течение 48–72 ч; продолжительность симптомов важна для интерпретации физикальных признаков и определения тактики лечения.

Физикальное обследование следует начинать с оценки поведения ребенка и внешнего вида живота. Ребенок с аппендицитом обычно вялый, передвигается медленно, согнувшись вперед. Иногда он держится руками за правую подвздошную область и отказывается взбираться на стол для исследований. На раннем этапе аппендицита живот плоский; наличие кровоподтеков может свидетельствовать о травме внутренних органов. Вздутие живота свидетельствует об осложнении — перфорации аппендикса или кишечной непроходимости. При аускультации на раннем этапе удается выслушать нормальную или усиленную перистальтику; по мере развития перфорации перистальтика ослабевает. Тяжелый гастроэнтерит сопровождается постоянной усиленной перистальтикой.

Пальпировать живот следует осторожно, установив доверительные отношения с ребенком; во время исследования следует отвлекать внимание ребенка, в том числе с помощью родителей. Правую подвздошную область (точку Мак-Бернея) следует пальпировать в последнюю очередь. Точка Мак-Бернея располагается между пупком и верхней передней подвздошной остью в 5 см от нее. Самые важные физикальные признаки при аппендиците — симптом Щеткина–Блюмберга и ригидность прямой мышцы живота. Если ребенок встревожен после предыдущего обследования, то мышцы передней брюшной стенки могут быть напряжены и этот симптом невозможно определить.

Достоверно выявить симптом Щеткина–Блюмберга помогает тщательное исследование. Глубокая пальпация живота с внезапным отдергиванием руки исследователя вызывает боль и страх у любо-

го ребенка, поэтому такая методика не рекомендуется. Хорошей альтернативой для всех пациентов, но особенно для встревоженного ребенка служит аккуратная перкуссия всех четырех квадрантов живота. Определение симптома Щеткина–Блюмберга и пальцевое исследование прямой кишки проводят в заключении физикального обследования живота. Информативность пальцевого исследования прямой кишки при аппендиците сомнительна. Если данные анамнеза и физикального обследования живота свидетельствуют об остром аппендиците, то пальцевое исследование прямой кишки представляет мало дополнительной информации. Вместе с тем при сомнительном диагнозе, особенно у новорожденных детей до 4 мес. или у девушек-подростков, ректальное исследование может быть весьма информативным.

После тщательного исследования живота обследуют уши, видимые слизистые оболочки, легкие и кожу для возможного обнаружения признаков иных заболеваний.

Лабораторные исследования детей с подозрением на острый аппендицит обычно включают общеклинический анализ крови и мочи. Лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево наблюдаются не всегда. Основная цель лабораторных исследований — исключить иную патологию (например, инфекция мочевых путей, гемолитико-уремический синдром, геморрагический васкулит и др.). Близость расположения аппендикса к мочеточнику может обусловить наличие лейкоцитов в моче. Так, при гнойном аппендиците в моче бывает до 30 лейкоцитов и до 20 эритроцитов в поле зрения. Бактериурия или лейкоцитурия (более 30 лейкоцитов в поле зрения) при большом увеличении микроскопа свидетельствует о мочевой инфекции. Выраженная протеинурия или цилиндрурия свидетельствует против аппендицита. Данные общеклинического анализа крови свидетельствуют о микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитозе, тромбоцитопении и против острого аппендицита.

Лучевые методы исследования помогают установить диагноз у ребенка с подозрением на острый аппендицит рентгенография грудной клетки или живота в прямой проекции, УЗИ, КТ и (в редких случаях) ирригоскопия. К признакам аппендицита на рентгенограмме живота в прямой проекции относят кальцификаты в просвете аппендикса, растяжение или обструкцию тонкой кишки, а также эффект объемного образования в проекции мягких

тканей. Наличие тяжелого запора или нижнедолевой пневмонии может исключить острый аппендицит. УЗИ с последовательным усилением давления датчика — неинвазивное исследование, число ложноположительных и ложноотрицательных результатов которого равно 8–10 % (рис. 425.1). Метод особенно информативен у девушек-подростков, у которых такую клиническую картину можно объяснить воспалением половых органов, кистой яичника или перекрутом ее ножки. КТ живота и таза использовалась ранее для обнаружения осложнения перфорации аппендикса — абсцесса брюшной полости, в настоящее время этот метод входит в стандарт раннего обследования пациента с подозрением на острый аппендицит. Раннее выполнение КТ повышает точность диагностики и позволяет отказаться от госпитализации пациента с нормальными результатами исследования. КТ обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с УЗИ и чаще позволяет сменить тактику лечения. Информативность КТ при постановке диагноза, уточнении локализации патологического процесса и оценке состояния абсцесса брюшной полости после его чрескожного дренирования не вызывает сомнений. Ирригоскопия позволяет обнаружить сдавление слепой кишки очагом воспаления и дефект наполнения либо отсутствие наполнения червеобразного отростка. Последний признак отмечается и у многих здоровых детей, поэтому его интерпретация требует осторожности.

Дифференциальная диагностика. Постановка точного диагноза у ребенка с болью в животе требует тщательного систематического подхода. С учетом данных анамнеза, физикального обследования и начальных лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи) пациентов разделяют на три группы: с окончательным или высоко вероятным диагнозом острого аппендицита, с окончательным альтернативным диагнозом, с сомнительным диагнозом.

Рвота, которая предшествует появлению боли, профузной диарее и высокой лихорадке, свидетельствует о вирусной или бактериальной (иерсиниоз, кампилобактериоз) кишечной инфекции. Локальная боль в правой подвздошной области может быть вследствие мезаденита. Патологические изменения в общеклиническом анализе крови и геморрагические проявления на коже характерны для геморрагического васкулита или гемолитико-



Рис. 425.1. УЗИ с дозированным давлением датчика у пациента с острым аппендицитом. Увеличенный отечный червеобразный отросток, расположенный между брюшной и поясничной мышцей (*Puylaert J. B., Rutgers P. H., Laisang R. I. et al. A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. N Engl J Med 1987; 317: 666*)

1 — внутренняя косая мышца; 2 — поперечная мышца живота

уремического синдрома (в последнем случае страдает функция почек, изменения в общем анализе мочи). Снижение массы тела и длительная симптоматика свидетельствуют в пользу воспалительного заболевания кишечника. Возможен перекрут яичка при крипторхизме, поэтому необходимо обследовать мошонку. Боль в животе в середине цикла у девушки может быть связана с разрывом фолликулярной кисты яичника, быстрым увеличением или кровотечением из нее. При воспалительном заболевании половых органов боль имеет двустороннюю или надлобковую локализацию и может сохраняться долго.

У детей с муковисцидозом острый аппендицит, как и инвагинация кишки, запор или мекониевая непроходимость, встречается значительно чаще. У детей со злокачественным новообразованием боль в животе может быть связана с перенесенной химиотерапией, запором, тифлитом или аппендицитом. При ремиссии злокачественного новообразования проявления острого аппендицита

и данные обследования не отличаются от таковых у здорового ребенка (без новообразования). В отсутствие лечения злокачественного новообразования велик риск развития тифлита на фоне нейтропении вследствие некротического энтероколита с поражением терминального отдела подвздошной и слепой кишки; консервативное лечение обычно устраняет симптомы тифлита и нейтропении.

При неясном диагнозе требуются дополнительные исследования или динамическое наблюдение ребенка в зависимости от вероятности острого аппендицита и длительности симптоматики. Наблюдение возможно на дому либо в стационаре. Перфорация при аппендиците бывает чаще, если наблюдение проводилось в домашних условиях (60 % по сравнению с 30 %).

Диагноз острого аппендицита либо высокая его достоверность — показание к аппендэктомии. Осложнение дивертикула Меккеля может иметь аналогичную клиническую картину; точный диагноз часто устанавливают в ходе хирургического лечения (см. п. 413.2).

Лечение. Послеоперационное лечение ребенка, перенесшего аппендэктомию по поводу неперфоративного аппендицита, включает инфузионную и антибиотикотерапию. Сведения о необходимости применения антибиотиков при неосложненном аппендиците противоречивы, однако они снижают частоту раневой инфекции послеоперационного периода. Аппендэктомия показана в течение нескольких часов после постановки диагноза из доступа в правой подвздошной области. Для аппендэктомии у детей используют и лапароскопический метод, однако, по данным ряда исследований, число его осложнений (внутрибрюшной абсцесс) несколько выше. Для уточнения этого вопроса требуются дополнительные клинические исследования. У детей с неясным диагнозом, особенно у девушек-подростков, лапаротомия имеет преимущества, поскольку позволяет шире оценить состояние органов брюшной полости. При лапароскопической операции короче послеоперационный период и реже раневая инфекция. После аппендэктомии у детей с неперфоративным аппендицитом бывает мало осложнений, а длительность госпитализации составляет 2–3 дня.

В случае перфоративного перитонита, особенно при осложнении разлитым перитонитом, за несколько часов до операции показаны активная инфузионная терапия и антибиотики широкого

спектра действия. При сильной рвоте или вздутии живота требуется аспирация содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд. Антибиотики должны обладать активностью против широкого спектра возбудителей — *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas spp.* Наиболее распространено внутривенное введение ампициллина (100 мг/кг/сут), гентамицина (5 мг/кг/сут) и клиндамицина (25–40 мг/кг/сут) или метронидазола (30 мг/кг/сут). Дренируют брюшную полость после аппендэктомии не всегда; длительность антибиотикотерапии составляет 7–10 дней. Локализованный абсцесс брюшной полости лечат антибиотиками в сочетании с чрескожным или открытым его дренированием; через 4–6 нед. пациентам проводят аппендэктомию в плановом порядке. При успешном лечении антибиотиками некоторые специалисты не рекомендуют плановую аппендэктомию. При перфоративном аппендиците послеоперационный период характеризуется обезвоживанием (необходима активная инфузионная терапия), лихорадкой, формированием внутрибрюшного абсцесса, сепсисом и длительной (4–5 дней) паралитической кишечной непроходимостью.

Осложнения развиваются у 25–30 % детей с аппендицитом, особенно часто в случае перфорации аппендикса. Летальность при аппендиците составляет 0,5–1 %. Основные осложнения связаны с инфекцией. Раневая инфекция развивается у 0–2 % детей с неперфоративным аппендицитом и у 10–15 % — с осложненным. В подобных случаях рану широко раскрывают и оставляют заживать вторичным натяжением. Дальнейшей антибиотикотерапии не требуется, за исключением случаев флегмоны или выраженной интоксикации. Внутрибрюшной абсцесс при неперфоративном аппендиците развивается редко, а в случае перфорации червеобразного отростка имеет место у 4–6 % детей. Обычно абсцесс одиночный, располагается в правой подвздошной области, когда возможно его чрескожное дренирование под контролем КТ или УЗИ. При множественных внутрибрюшных абсцессах показаны открытая лапаротомия и дренирование. Абсцесс печени и пилефлебит встречаются нечасто и могут потребовать нескольких процедур дренирования.

Кишечная непроходимость — весьма распространенное осложнение; при его развитии в раннем послеоперационном периоде показана аспирация

содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд. Риск бесплодия вследствие спаек и непроходимости дистальных отделов маточных труб после перенесенного перфоративного аппендицита повышается в 3–4 раза.

ЛИТЕРАТУРА

- Applegale K. E., Sivit C. J., Salvator A. E. et al.* Effect of cross-sectional imaging on negative appendectomy and perforation rates in children. *Radiology* 2001; 220: 103–7.
- Benjamin I. S., Patel A. G.* Managing acute appendicitis. *BMJ* 2002; 325: 505–6.
- Cobben L. P. J., de Van Otterloo A. M., Puylaert J. B.* Spontaneously resolving appendicitis: Frequency and natural history in 60 patients. *Radiology* 2000; 215: 349–50.
- Phum D. R., Morris A., Koepsell T. et al.* Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? *JAMA* 2001; 286: 1748–53.
- Huang M. T., Wei P. L., Wu C. C. et al.* Needlescopic, laparoscopic, and open appendectomy: A comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 306–12.
- Kim M. K., Strait R. T., Sato T. T. et al.* A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 281–7.
- Murch S. H.* Diarrhoea, diagnostic delay, and appendicitis. *Lancet* 2000; 356: 787.
- Sebastiano P. D., Fink T., di Mola F. F. et al.* Neuroimmune appendicitis. *Lancet* 1999; 354: 461–6.
- Soda K., Nemoto K., Yoshizawa S. et al.* Detection of pinpoint tenderness on the appendix under ultrasonography is useful to confirm acute appendicitis. *Arch Surg* 2001; 136: 1136–40.

ноги ребенка, согнув их в коленях и тазобедренных суставах. Врач при этом разводит ягодицы ребенка большими пальцами и аккуратно растягивает задний проход, осматривая слизистую оболочку. После определения чувствительности перианальной области всем детям с запором, особенно при подозрении на кишечную непроходимость, проводят ректальное пальцевое исследование. При правильном выполнении эта процедура почти не доставляет ребенку неприятных ощущений. Хорошо увлажненным пальцем несколько раз аккуратно водят вокруг заднего прохода, чтобы ребенок привык к новым ощущениям. После этого, предвзвешенно согнув указательный палец или мизинец в межфаланговом суставе, врач надавливает подушечкой на область заднего прохода и легко проникает внутрь.

426.1. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ И ЗАДНЕГО ПРОХОДА

Пороки развития прямой кишки и заднего прохода разнообразны. Некоторые из них сочетаются с тяжелыми анатомическими нарушениями, сложны в плане лечения и имеют неблагоприятный функциональный прогноз, другие хорошо лечатся и имеют хороший прогноз. Основные задачи сводятся к нормализации акта дефекации, мочеиспускания и обеспечению нормальной половой жизни в последующем. Пороки развития прямой кишки и заднего прохода — от стеноза до агенезии и атрезии прямой кишки — отмечают у 1:4000 живых новорожденных.

Эмбриология и патогенез

Задний проход и прямая кишка образуются в процессе эмбриогенеза из одной структуры, названной клоакой. Латеральные выросты клоаки формируют мочепрямокишечную перегородку, разделяющую прямую кишку (дорсально) от мочевых путей (вентрально). Обе системы (прямая кишка и мочевые пути) становятся полностью обособленными к 7-й неделе внутриутробного развития. В то же время мочеполовой синус клоаки уже имеет внешнее отверстие, тогда как задняя кишка клоаки закрыта мембраной, которая исчезает к 8-й неделе внутриутробного развития.

Нарушения этих процессов на различных стадиях обуславливают разнообразные патологиче-

Глава 426

Хирургические заболевания заднего прохода, прямой и толстой кишки

Альберто Пена (Alberto Peña)

У детей всех возрастов тщательное обследование перианальной области столь же важно, как и пальцевое исследование прямой кишки. Для обнаружения анальной трещины родителей просят положить ребенка на спину и максимально развести

ские состояния, большая часть которых затрагивает нижние отделы кишки, а также органы мочевой и половой систем. Сохранение сообщения между мочеполовым синусом и задней кишкой клоаки ведет к образованию свищей.

Патоморфология и классификация

Пациенты мужского пола

Свищи промежности. Кожные свищи в области промежности — самый простой порок развития у лиц обоего пола. Пациенты имеют небольшое отверстие в области промежности. Свищ берет начало впереди центра наружного сфинктера и заканчивается вблизи мошонки у мальчиков или вульвы у девочек. Мальчики часто имеют на промежности структуру по типу «ручки ковши» или «черной ленты» — собой субэпителиальный свищ, заполненный меконием. Такие пациенты имеют обычно хорошо сформированный крестец, рельефную срединную борозду и анальную впадину. У 10 % из них имеются сопутствующие пороки развития других органов. Диагноз устанавливают на основании осмотра промежности. К сожалению, это простое для диагностики состояние часто пропускают из-за невнимательного осмотра новорожденного. Пропущенный или запоздалый диагноз может привести к тяжелому запору. Дополнительных исследований не требуются; этот порок лечат хирургически без наложения колостомы.

Свищ между прямой кишкой и мочеиспускательным каналом. У пациентов с этим пороком развития прямая кишка сообщается с нижней (луковичной) или верхней (простатической) частью мочеиспускательного канала. Функция сфинктеров обычно не нарушена; у некоторых пациентов развивается слабость мышц промежности, а последняя имеет плоскую форму. Крестец может иметь различную степень недоразвития, особенно при сообщении прямой кишки с верхней (простатической) частью мочеиспускательного канала. У большинства пациентов со свищом имеется рельефная срединная борозда и анальная впадина. При верхнем расположении свища отмечают недоразвитие мошонки, уплощенная промежность, расщепленная мошонка, а анальная впадина расположена вблизи мошонки. В период новорожденности таким пациентам накладывают колостому, а радикальное хирургическое лечение выполняют в старшем возрасте. Свищ между прямой кишкой

и простатической частью мочеиспускательного канала — самый распространенный порок развития прямой кишки и заднего прохода у лиц мужского пола.

Свищ между прямой кишкой и мочевым пузырем. Свищ соединяет прямую кишку и мочевой пузырь на уровне шейки мочевого пузыря. Аппарат сфинктеров прямой кишки обычно развит недостаточно. Крестец часто деформирован, а иногда и вовсе отсутствует. Промежность имеет уплощенную форму. На долю этой патологии приходится 10 % пороков заднего прохода и прямой кишки у мужчин. Прогноз сохранения функции произвольной дефекации в большинстве случаев неблагоприятный. У новорожденных обязательно наложение колостомы; в более позднем возрасте проводят радикальное хирургическое лечение.

Атрезия заднего прохода без свища. Этот порок развития одинаков у представителей обоего пола. Прямая кишка заканчивается слепо и обычно располагается на уровне около 2 см над кожей перианальной области. Крестец и сфинктеры чаще хорошо развиты. Функциональный прогноз в большинстве случаев благоприятен и аналогичен такому у мужчин со свищом между прямой кишкой и луковичной частью мочеиспускательного канала. В периоде новорожденности показано наложение колостомы. Атрезия заднего прохода без свища часто сочетается с синдромом Дауна. При адекватном оперативном вмешательстве по поводу этого порока дети с синдромом Дауна имеют столь же хороший функциональный прогноз, что и дети без хромосомных аномалий.

Атрезия прямой кишки. Атрезия прямой кишки — редкий порок, на долю которого приходится около 1 % пороков развития прямой кишки и заднего прохода; характер поражения у лиц обоего пола аналогичен. Атрезию прямой кишки обычно обнаруживают при попытке ректальной термометрии. Уровень обструкции обычно расположен на 2 см от кожи. Пациентам с атрезией прямой кишки показано наложение колостомы, однако функциональный прогноз очень хороший в связи с сохранностью сфинктерного механизма и чувствительности прямой кишки.

Пациенты женского пола

Свищ преддверия влагалища. Свищ преддверия влагалища — самый распространенный порок развития этой области у женщин. Устье прямой кишки

располагается в преддверии влагалища в непосредственной близости от отверстия девственной плевы. Этим пациенткам часто ставят неверный диагноз прямокишечно-влагалищного свища. Функциональный прогноз благоприятный. Крестец обычно сохранен и имеет нормальное строение; на промежности отмечается рельефная срединная борозда и анальная впадина, что свидетельствует о сохранности нормального сфинктерного механизма. Перед радикальным оперативным вмешательством следует наложить колостому. Вместе с тем срочности в проведении этой процедуры нет, поскольку свищ обычно хорошо проходим и обеспечивает адекватную декомпрессию кишки.

Врожденная клоака. У больных с врожденной клоакой прямая кишка, влагалище и мочевой тракт объединяются в общий канал. На промежности одно отверстие, расположенное сразу за клитором. Длина общего канала варьирует от 1 до 10 см, что имеет большое значение для оперативного вмешательства и прогноза. В случае короткого общего канала (< 3 см) крестец обычно развит хорошо, а сфинктеры сохранены. При более длинном канале имеется сложный порок развития; сфинктеры чаще всего отсутствуют, а крестец недоразвит. Большинство пациентов с врожденной клоакой имеют патологически увеличенное влагалище, заполненное слизистым секретом (гидрокольпос). Количество и структура перегородок матки и влагалища различны. В периоде новорожденности показано наложение колостомы. Кроме того, у 90 % пациентов с клоакой имеются пороки развития мочевых путей, что также требует корректирующих операций. Перед наложением колостомы следует уточнить урологический диагноз, чтобы при необходимости обеспечить одновременную декомпрессию мочевых путей.

Термин «*прямокишечно-влагалищный свищ*» в этой классификации не используется, поскольку истинный прямокишечно-влагалищный свищ встречается крайне редко.

Диагностика и раннее лечение

В течение 24 ч после рождения ребенка с пороком развития прямой кишки и заднего прохода следует ответить на два важных вопроса:

1. Есть ли у новорожденного тяжелые сопутствующие пороки, которые угрожают жизни и нуждаются в неотложном лечении?

2. Какое оперативное вмешательство необходимо для коррекции порока — наложение колостомы, пластика перианальной области или низведение прямой кишки без колостомы?

Основную опасность для жизни пациента представляют сопутствующие пороки. Такому ребенку показаны УЗИ почек, спинного мозга и тазовых органов, рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, а также тщательное физикальное обследование для исключения атрезии пищевода и/или кишечной непроходимости. Ответ на второй вопрос обычно дают по прошествии первых суток жизни, поскольку раньше лучевые методы исследования недостаточно информативны.

Пациенты мужского пола

Полноценное клиническое обследование, включающее общий анализ мочи, предоставляет достаточно информации для решения вопроса о наложении колостомы у 80–90 % пациентов. Если у больного имеется промежностный свищ или свищ между прямой кишкой и мочевыми путями, то через 16–24 ч на промежности или в моче можно обнаружить меконий. В случае промежностного или прямокишечно-уретрального свища самая дистальная часть кишки имеет сфинктер, способный к произвольным сокращениям. Однако для появления мекония в моче или на промежности требуется, чтобы давление в просвете кишки превысило тонус мышц сфинктера. При рождении растяжение кишки отсутствует, поэтому данные клинических и рентгенологических исследований в первые 16–24 ч неинформативны. Вокруг головки полового члена накладывают повязку с марлей; медицинскую сестру инструктируют периодически проверять марлю на наличие частиц мекония, которые выделяются с мочой. Обнаружение мекония в моче и плоская ягодичная область — показания для наложения колостомы. Клинические признаки промежностного свища являются основанием для пластики заднего прохода без наложения колостомы. Иногда по прошествии 24 ч наблюдения описанные выше клинические признаки не возникают. В подобных случаях для оценки расположения слепого конца прямой кишки прибегают к рентгенографии живота в боковой проекции в положении ребенка лежа на животе. Если расстояние от прямой кишки до поверхности кожи составляет более 1 см, показано наложение колостомы. В первые сутки жизни этим пациентам

необходимо УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции мочевых путей.

Пациенты женского пола

Более чем в 90 % случаев точный диагноз можно установить на основании тщательного обследования промежности. Такие пациенты нуждаются в пристальном наблюдении в первые 16–24 ч жизни. Наличие единственного отверстия в промежности — патогномоничный признак врожденной клоаки. Обнаружение объемного образования при пальпации области малого таза (гидрокольпос) подтверждает подозрение о клоаке. Диагноз свища преддверия влагалища можно установить после широкого разведения половых губ и обнажения преддверия: устье прямой кишки расположено в непосредственной близости от отверстия девственной плевы. Диагностировать промежностный свищ довольно просто: устье прямой кишки окружено кожей и располагается между вульвой и центром сфинктера. Часто употребляемый в таких случаях термин «*передний анус*» неприемлем, поскольку нормальный сфинктерный механизм в области устья такого свища отсутствует. Менее 10 % таких пациентов не могут совершить акт дефекации через половые органы или промежность в течение 24 ч наблюдения после рождения. В подобных случаях может потребоваться рентгенография живота в боковой проекции, а также УЗИ почек и мочевого пузыря в первые сутки жизни, поскольку у пациентов с врожденной клоакой отмечается высокая частота пороков мочевых путей.

Сопутствующие пороки

Около 50 % пациентов с пороком развития прямой кишки и заднего прохода имеют урологические заболевания. Чем сложнее порок прямой кишки и заднего прохода, тем чаще он сочетается с патологическим состоянием мочевых путей. У пациентов мужского пола с прямокишечно-пузырным свищом и у пациентов с врожденной клоакой риск сопутствующих урологических заболеваний составляет 90 %. С другой стороны, в случае прямокишечно-промежностного свища этот показатель не превышает 10 %. Исследование мочевых путей следует проводить до наложения колостомы; в противном случае высок риск ацидоза и сепсиса на фоне невыявленной обструкции мочевых путей.

В настоящее время известно, что степень развития крестца хорошо соответствует конечному функциональному прогнозу. У пациентов с отсутствием крестца развивается стойкое недержание мочи и кала. Степень недоразвития крестца влияет на функциональные последствия. У пациентов с пороком развития прямой кишки и заднего прохода часты пороки развития позвоночника, включая дизрафию. У 25 % пациентов отмечается фиксация спинного мозга; тяжелые пороки развития прямой кишки и заднего прохода имеют неблагоприятный прогноз. Диагноз пороков развития позвоночника можно установить в первые 3 мес. жизни по данным УЗИ позвоночника; у детей старшего возраста обязательна МРТ. К другим сопутствующим врожденным порокам относят атрезию пищевода, двенадцатиперстной кишки и пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Лечение

Лечение промежностного свища включает простую пластику заднего прохода без наложения колостомы; операцию проводят в период новорожденности. Устье свища смещается назад, к центру наружного сфинктера. Расширение заднего прохода начинают через 2 нед. после оперативного вмешательства до размера, соответствующего нормальному заднему проходу. Все остальные дефекты лучше лечить в период новорожденности наложением колостомы. Радикальную операцию выполняют в более старшем возрасте (в 1–12 мес.). В последнее время появилась тенденция лечить большинство пороков в период новорожденности без наложения колостомы; такой подход позволяет избежать двух операций — по наложению и устранению колостомы. Вместе с тем при отсутствии колостомы велик риск тяжелых осложнений, поэтому взять на себя ответственность по выбору такой тактики лечения может только опытный хирург при особых обстоятельствах. Пациенты нуждаются в пристальном наблюдении в послеоперационном периоде; о первых признаках осложнений следует немедленно сообщать специалисту.

Для оценки сфинктерного механизма применяют метод электростимуляции из заднего сагиттального доступа, который позволяет четко оценить внутреннюю анатомию без риска повреждения важных структур и нервов. Для разделения мышечных структур линии используют срединный

разрез между ягодицами. Прямую кишку отделяют от половых органов и мочевых путей, а в случае клоаки — от влагалища и мочевых путей. Прямую кишку совмещают со сфинктерным механизмом, локализацию которого определяют в ходе электростимуляции. При наличии врожденной клоаки проводят реконструкцию влагалища и мочевых путей. Иногда прямая кишка слишком расширена и не соответствует доступному пространству; в подобных случаях прибегают к пластике. У пациентов мужского пола для хирургического лечения пороков развития прямой кишки и заднего прохода в 90 % случаев применяют задний сагиттальный доступ. Остальные 10 % приходятся на прямокишечно-пузырный свищ, поскольку при этом пороке задний сагиттальный разрез не обеспечивает адекватного доступа к прямой кишке; у таких больных комбинируют задний сагиттальный доступ и доступ через переднюю брюшную стенку. При врожденной клоаке для мобилизации высоко расположенной прямой кишки и влагалища у 30–40 % пациентов прибегают к сочетанию переднего и заднего сагиттального доступов. Для коррекции пороков развития прямой кишки и заднего прохода применяются также эндоскопические методы лечения, которые в ряде случаев позволяют обойтись без лапаротомии. Целесообразность эндоскопических хирургических вмешательств при таких пороках подтверждена современными клиническими исследованиями с большим числом пациентов и длительным периодом наблюдения.

Через 2 нед. после радикальной операции переходят к процедурам по расширению заднего прохода, которые выполняют 2 раза в день. Каждую неделю используют новый расширитель большего размера, чтобы в итоге получить нормальный диаметр заднего прохода.

Прогноз

Пациенты обоего пола с промежностным свищом и атрезией прямой кишки имеют благоприятный функциональный прогноз после хирургического лечения этих пороков: недержание кала не развивается. Пациенты мужского пола со свищом между прямой кишкой и луковичной частью мочеиспускательного канала, а также пациенты обоего пола с атрезией заднего прохода без свища также имеют благоприятный прогноз. В 80 % случаев таким детям удается научиться сдерживать дефекацию

в возрасте 3–4 лет. Вместе с тем у многих детей время от времени случается недержание кала с минимальными проявлениями.

У пациентов мужского пола со свищом между прямой кишкой и предстательной частью мочеиспускательного канала риск недержания кала в возрасте 3 лет составляет 60 %, при прямокишечно-пузырном свище функциональный прогноз неблагоприятен (только 20 % детей к 3 годам умеют сдерживать дефекацию).

Выраженный порок развития крестца обычно свидетельствует о том, что у пациента разовьется *недержание кала*. Крайняя степень порока развития крестца часто сочетается с прямокишечно-пузырным свищом или свищом между прямой кишкой и предстательной частью мочеиспускательного канала. При сочетании недоразвитого крестца со свищом промежности или преддверия влагалища в ряде случаев прогноз благоприятный. Более 90 % пациентов женского пола со свищом между прямой кишкой и преддверием влагалища сдерживают дефекацию к возрасту 3 лет, реже имеет место недержание кала.

Пациенты с врожденной клоакой и общим каналом длиной менее 3 см в 80 % случаев могут научиться сдерживать дефекацию к 3 годам, однако недержание мочи развивается у большей части таких больных. Если длина общего канала превышает 3 см, то в большинстве случаев развивается недержание кала; кроме того, такие больные нуждаются в периодической катетеризации мочевого пузыря для его опорожнения. У пациентов с врожденной клоакой и общим каналом длиной более 3 см крестец обычно с выраженной аномалией.

Примерно у 25 % всех пациентов развивается недержание кала, а 70 % из них с клоакой и длинным общим каналом нуждаются в периодической катетеризации мочевого пузыря для его опорожнения. В более старшем возрасте этих детей по медицинским тренировочным программам обучают удерживать мочу и кал. Использование клизм, суппозиторий, специальных диет, а в ряде случаев и лекарственных препаратов для регуляции моторики кишки позволяет им сохранять личную гигиену в течение суток, что существенно улучшает качество их жизни. У пациентов с недержанием кала и стойкой диареей применение консервативных методов лечения обычно неэффективно, что требует наложения постоянной колостомы.

У большинства пациентов, перенесших операцию по поводу атрезии заднего прохода, развивается запор. Чем ниже локализация и проще структура порока, тем сильнее выражен запор. В случае наложения неадекватной колостомы (например, петлевой, которая позволяет перемещаться содержимому кишки из проксимального в дистальный отдел) в последующем возможен запор. Такие пациенты нуждаются в диете, содержащей много клетчатки; в ряде случаев назначают слабительные средства для ежедневного опорожнения прямой кишки. Неэффективное медикаментозное лечение осложняет течение заболевания; прямая и сигмовидная кишка продолжают увеличиваться и лишаются способности к самостоятельному опорожнению.

Литература

- Albanese C. T., Jennings R. W., Lopoo J. B. et al.* One-stage correction of high imperforate anus in the male neonate. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 834.
- Boemers T. M. L., Beek F. J. A., Bax N. M. A.* Guidelines for the urological screening and initial management of lower urinary tract dysfunction in children with anorectal malformations — the ARGUS protocol. *BJU Int* 1999; 83: 662.
- Diseth T., Emblem R., Solbraa I. et al.* A psychological follow-up of ten adolescents with low anorectal malformation. *Acta Paediatr* 1994; 83: 216.
- Georgeson K. E., Inge T. H., Albanese C. T.* Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus — A new technique. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 927.
- Levitt M. A., Patel M., Rodriguez G. et al.* The tethered spinal cord in patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 462.
- Miller O. F., Kolon T. F.* Prenatal diagnosis of VACTERL association. *J Urol* 2001; 166: 2389.
- Pena A., Hong A. R.* Advances in the management of anorectal malformations. *Am J Surg* 2000; 180: 370.
- Pena A., Guardino K., Tovilla J. M. et al.* Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 133.
- Rich M. A., Brock W. A., Pena A.* Spectrum of genitourinary malformations in patients with imperforate anus. *Pediatr Surg Int* 1988; 3: 110.
- Torres R., Levitt M. A., Tovilla J. M. et al.* Anorectal malformations and Down's syndrome. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 194.
- Tsakayannis D. E., Shamberger R. C.* Association of imperforate anus with occult spinal dysraphism. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1010.

426.2. АНАЛЬНАЯ ТРЕЩИНА

Анальная трещина представляет собой небольшой разрыв места перехода кожи в слизистую оболочку заднего прохода. Анальная трещина — это приобретенное состояние, которое развивается преимущественно в грудном возрасте в результате прохождения плотного кала под давлением через задний проход. В ряде случаев анальная трещина не является следствием запора.

Клинические проявления

В большинстве случаев у пациентов удается выявить в анамнезе запор. Боль при дефекации может быть связана с формированием трещины во время прохождения плотного кала через задний проход. После этого события ребенок умышленно старается задержать дефекацию, чтобы не вызывать болевых ощущений, что приводит к усилению исходного запора. Таким образом, развивается порочный круг. К типичным клиническим проявлениям относят боль при дефекации и примесь алой крови в стуле. Диагноз ставят по данным обследования заднего прохода. Для этого ребенка кладут на спину и максимально сгибают ноги в тазобедренных суставах, разводя ягодицы. Трещина выглядит в виде небольшого разрыва. Иногда по периферии разрыва образуется эпителизированная грануляционная ткань, обусловленная хроническим воспалением (фиброма).

Лечение

Самый важный этап лечения этого состояния отводится родителям — они должны понять причину разрыва и механизм формирования порочного круга. Цель лечения — прервать этот порочный круг; для этого кал должен быть мягкой консистенции, чтобы не вызывать избыточного растяжения заднего прохода. Процесс заживления может занять от нескольких дней до недель. Единственный эпизод запора и прохождения плотного кала через задний проход может существенно нарушить лечение. Пациентам с анальной трещиной показаны размягчающие слабительные, но их необходимую дозу для конкретного ребенка должны подобрать родители. Цель лечения — избежать запора и диареи. Вместе с тем следует устранить основную причину запора (если таковая имеется). Научного обоснования

для других вариантов лечения (растяжение заднего прохода, внутренняя анальная сфинктеротомия, иссечение трещины) не существует. Хроническую анальную трещину у пациентов старшего возраста лечат местными инъекциями ботулотоксина, которые препятствуют патологическому сокращению сфинктера. Роль этого препарата у детей младшего возраста не определена.

426.3. ПАРАПРОКТИТ И ПЕРИАНАЛЬНЫЙ СВИЦ

Парапроктит и периаанальный свищ можно обнаружить у двух различных групп детей; причина, патогенез и лечение этих заболеваний в указанных группах может существенно различаться. Из общего числа больных детей можно выделить две группы: 1) дети грудного возраста без предрасполагающих факторов; 2) дети старшего возраста с наличием предрасполагающих факторов. Указанные состояния встречаются сравнительно часто в первой группе — преимущественно мальчиков до 2 лет. Парапроктит и периаанальный свищ в этом возрасте протекают обычно доброкачественно и разрешаются самостоятельно; патологический очаг в параректальной клетчатке обычно сообщается с криптами зубчатой линии заднего прохода. Полагают, что именно крипты являются источником распространения инфекции, однако четкий механизм этого процесса неясен. В конечном итоге очаг инфекции дренируется через отверстие в периаанальной области. После этого воспаление стихает, однако свищ между криптой зубчатой линии заднего прохода и кожей периаанальной области сохраняется. Подобную картину можно обнаружить в процессе хирургического лечения парапроктита. В большинстве случаев хронический свищ самостоятельно исчезает у детей до 2 лет. Свищ располагается в непосредственной близости от заднего прохода — это обстоятельство обуславливает благоприятный прогноз, поскольку сфинктерный механизм остается интактным.

Вторая группа включает детей старше 2 лет, имеющих предрасполагающий фактор — лекарственную или аутоиммунную нейтропению, лейкоз, СПИД, сахарный диабет, болезнь Крона, в анамнезе операции на прямой кишке (по поводу болезни Гиршпрунга или атрезии заднего прохода) или иммунодефицит на фоне приема иммунодепрессантов. В этой группе детей парапроктит

рассматривается как более тяжелое состояние, а прогноз напрямую зависит от предрасполагающего фактора. Абсцесс параректальной клетчатки может иметь глубокое расположение и быстро распространяться с тяжелой интоксикацией, особенно на фоне иммунодефицита или нейтропении. Бактериологическое исследование содержимого очага инфекции позволяет обнаружить аэробные (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) и анаэробные (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Veillonella spp.*) возбудители. В 10–15 % случаев отмечается изолированный рост *E. coli*, *S. aureus* или *Bacteroides fragilis*. У пациентов с нейтропенией возможна бактериемия тех же возбудителей, которые стали причиной абсцесса.

Клинические проявления

Дети грудного возраста без предрасполагающих факторов имеют легкие клинические проявления: субфебрильная лихорадка, незначительная боль в области заднего прохода, флегмона периаанальной области. Затем очаг инфекции отграничивается и формируется абсцесс, который дренируется через устье свища на поверхности кожи. Это приводит к разрешению симптомов заболевания, и воспаление исчезает, однако по прошествии некоторого времени гной появляется вновь и процесс становится хроническим. Без специальной терапии заболевание обычно самостоятельно излечивается в возрасте до 2 лет.

У детей с наличием предрасполагающих факторов отмечается более тяжелое течение заболевания. В зависимости от состояния иммунной системы у них может быть либо не быть лихорадка. Распространение флегмоны характеризуется покраснением, уплотнением, болезненностью и появлением флюктуации в проекции седалищно-прямокишечной ямки, что служит основанием для активного лечения. Возможны тяжелая интоксикация и даже сепсис, а также развитие симптомов основного заболевания.

Лечение

Дети грудного возраста с отсутствием предрасполагающих факторов обычно не требуют лечения, поскольку заболевание разрешается самостоятельно. Сведений об эффективности антибиотиков у этих пациентов не получено. Если парапроктит

и перианальный свищ доставляют ребенку сильное беспокойство, то показано его вскрытие и дренирование под местной анестезией. Эта процедура приводит к исчезновению боли и лихорадки, однако не предупреждает развития свища. При формировании хронического свища многие специалисты рекомендуют *фистулотомию* под общей анестезией. С помощью адекватного ретрактора обнажают задний проход и дистальную часть прямой кишки; затем в наружное устье свища вводят слезный зонд, который выходит через одну из крипт. Ткань между свищом и просветом заднего прохода пересекают электрокоагуляцией. Рану оставляют открытой для формирования грануляционной ткани. Рецидив заболевания при этом лечении составляет 20%. В ряде случаев показано консервативное лечение или даже активное наблюдение, поскольку чаще всего свищ разрешается самостоятельно в возрасте до 2 лет.

Детям старшего возраста с предрасполагающими факторами может потребоваться более активное лечение, направленное также на основное заболевание. Показаны антибиотики широкого спектра, активные против кишечной грамотрицательной флоры, *S. aureus* и анаэробных бактерий, содержащихся в кале. При развитии сепсиса или распространенной флегмоны показано широкое иссечение пораженной области и ее дренирование.

Формирование свищей у детей старшего возраста связано преимущественно с болезнью Крона либо с перенесенной операцией по низведению толстой кишки при болезни Гиршпрунга. Лечение в таких случаях весьма затруднительно и направлено в первую очередь на основное заболевание.

426.4. ГЕМОРРОЙ

Геморрой у детей бывает нечасто и в большинстве случаев имеет доброкачественное течение. При обнаружении геморроя следует исключить портальную гипертензию. Иногда новорожденных детей консультируют у хирурга по поводу случайно обнаруженного геморроя. Заболевание в большинстве случаев доброкачественное; случаев тромбоза или иных осложнений отмечено не было, поэтому проводят консервативное лечение. Для профилактики более тяжелого течения геморроя следует своевременно лечить хронический запор, устранять каловый завал и другие раздражающие местные факторы.

426.5. ВЫПАДЕНИЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Выпадение прямой кишки — проникновение слизистой оболочки прямой кишки через задний проход. В ряде случаев происходит *выпадение всей прямой кишки*. Выпадение — основная причина появления тканей прямой кишки в заднем проходе; полипы и инвагинация встречаются значительно реже.

В большинстве случаев выпадение прямой кишки первичное. Первые признаки появляются в возрасте 1–5 лет (средний возраст — 3 года). К предрасполагающим факторам относят кишечные паразитозы (особенно в эндемичных районах), недостаточность питания, диарею, неспецифический язвенный колит, коклюш, синдром Элерса–Данло, менингоцеле (чаще всего приводит к выпадению всей кишки из-за отсутствия фиксации со стороны мышц промежности), муковисцидоз и хронический запор. У пациентов, перенесших операцию по поводу атрезии заднего прохода, возможно выпадение прямой кишки различной степени. Это осложнение особенно распространено у больных с недостаточным развитием сфинктера.

Клинические проявления

Выпадение прямой кишки обычно происходит во время дефекации. После завершения дефекации кишка может вправиться самостоятельно, с помощью пальца ребенка или его родителя. В тяжелых случаях кишка остается снаружи и отекает, что затрудняет ее вправление. Выпадение прямой кишки чаще всего безболезненно либо сопровождается незначительными неприятными ощущениями. Если кишка остается снаружи после дефекации, она может травмироваться нижним бельем, кровоточить или мокнуть и в итоге изъязвляться. Цвет выступающей ткани варьирует от ярко-красного до бурого, длина может достигать 10–12 см. Дифференциальная диагностика с выпадением полипа обсуждается в гл. 427.

Лечение

В процессе обследования пациента следует исключить все предрасполагающие факторы. *Вправление выпавшей кишки* облегчается после теплого компресса. Самый простой способ вправления заключается в следующем: пациент или врач обертывает палец туалетной бумагой, вводит его в просвет

выпавшей кишки и аккуратно вдавливают внутрь. Палец немедленно извлекают. Туалетная бумага прилипает к слизистой оболочке и позволяет легко извлечь палец. Через некоторое время размягченный клочок туалетной бумаги выходит из прямой кишки самостоятельно.

Общие мероприятия включают аккуратное ручное вправление кишки после дефекации, не допускать сильного натуживания во время дефекации (когда пациент отрывает ноги от пола), применение размягчающих слабительных средств при запоре, профилактика воспаления прямой кишки и лечение паразитоза. При неэффективности этих мер показано хирургическое лечение. Ни один из предложенных на сегодня методов хирургического лечения не удовлетворяет всех требований, поскольку имеет риск и недостатки. Поэтому пациентов лечат сначала консервативно. Хирургическое лечение включает установку подкожных кольцевидных лент в перианальной области, что уменьшает диаметр заднего прохода. В большинстве случаев это приводит к исчезновению симптоматики; иногда развивается мегаколон из-за механической непроходимости заднего прохода. Имеются сведения о возможности параректального введения склерозирующих средств, но эта процедура сопряжена с риском инфекционных осложнений и повреждения нервов. В тяжелых случаях проводят задний разрез прямой кишки и фиксируют ее к надкостнице крестца. При выпадении всех стенок прямой кишки у пациента с менингоцеле может потребоваться лапаротомия и фиксация прямой кишки к предкрестцовой фасции.

426.6. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ КОПЧИКОВЫЙ ХОД И АБСЦЕСС

У здоровых детей нередко можно обнаружить ямку по срединной линии межъягодичной складки на уровне копчика. Сведения, что небольшой эпителиальный копчиковый ход может вызвать тяжелые последствия, отсутствуют. Злокачественное перерождение кисты эпителиального копчикового хода возможно у пациентов с хроническим ее воспалением или абсцессом. Открытая дизрафия — доброкачественное состояние и обычно клинически не проявляется.

В подростковом возрасте возможен абсцесс эпителиального копчикового хода. Причина его раз-

вития лишь у подростков неясна. В острой стадии абсцесса может потребоваться его вскрытие и дренирование. Позже показано удаление абсцесса и эпителиального копчикового хода единым блоком.

ЛИТЕРАТУРА

- Ashcraft K. W., Garred J. L., Holder T. M. et al. Rectal prolapse: 17 year experience with the posterior repair and suspension. *J Pediatr Surg* 1990; 15: 992.
- Longo W. E., Touloukian R. J., Seashore J. N. Fistula in ano in infants and children: Implications and management. *Pediatrics* 1991; 87: 737.
- Maria G., Cassetta E., Gui D. et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998; 338: 217.
- Piazza D. J., Radhakrishnan J. Perianal abscess and fistula-in-ano in children. *Dis Colon Rectum* 1990; 12: 1014.
- Pearl R. H., Ein S. H., Churchill B. Posterior sagittal anorectoplasty for pediatric recurrent rectal prolapse. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 1100.
- Rakhimov S. Treatment of rectal prolapse in children. *Vestn Khir* 1989; 142: 72.

Глава 427

Опухоли пищеварительного тракта

Джоэль Шилиански (Joel Shilyansky)

Синдромы семейного полипоза. Особое значение синдромов семейного полипоза связано с тем, что они склонны к злокачественному перерождению. Дети с этими заболеваниями нуждаются в регулярном наблюдении, план которого следует составить заранее (табл. 427.1)

Ювенильные полипы толстой кишки, известные также как ретенционные или воспалительные, — самые распространенные опухоли толстой кишки; они встречаются у 1–3 % людей в возрасте до 21 года. Полипы редко бывают у детей до 1 года и чаще всего развиваются в возрасте 2–10 лет. У детей старше 15 лет ювенильные полипы толстой кишки редки. Полипы обычно равномерно распределяются по толстой кишке. Одиночные полипы довольно часты; возможны два полипа и более. Большинство ювенильных полипов представляет собой гиперемированные рыхлые образования на

Таблица 427.1

Полипы ЖКТ у детей

Синдром	Генный дефект	Гистологическое строение	Частота	Риск рака ЖКТ
Ювенильные полипы	Неизвестен	Гамартома	1:100–1:50	Отсутствует*
Аденоматозный полипоз толстой кишки (включая варианты Гарднера и Тюрко)	<i>APC</i>	Аденома	1:17 000–1:5000	100 %
Синдром Пейтца–Егерса	<i>LKB1 (STK11)</i> ; иные?	Гамартома	1:20 000	Повышен
Кауденовская болезнь	<i>PTEN</i> ; иные?	Гамартома	Редко	Неизвестен
Синдром Банайян–Рили–Рувалькаба	<i>PTEN</i> ; иные?	Гамартома	Редко	Отсутствует
Ювенильный полипоз	<i>SMAD4</i> ; <i>PTEN</i> ?; иные?	Гамартома	Редко	50 %

* При одиночном полипе.

Corredor J. et al. Gastrointestinal polyps in children: Advances in molecular genetics, diagnosis and management. J. Pediatr 2001; 138: 621–8.

ножке, размеры которых варьируют от нескольких миллиметров до 3 см. Гистологическое исследование позволяет обнаружить пролиферацию стромы и заполненных слизью железистых элементов по типу гамартоты, выраженную васкуляризацию и инфильтрацию лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами и плазматическими клетками. Полипы содержат характерные кистозно расширенные, заполненные слизью железы и покрыты нежным однослойным эпителием. Типичный ювенильный полип без изменений по типу аденомы не склонен к злокачественному перерождению. Известны редкие случаи ювенильных полипов с признаками аденомы (см. табл. 427.1).

Клиническая картина обычно включает безболезненное кровотечение из прямой кишки во время или сразу же после дефекации с выделением ярко-алой крови. Большая кровопотеря бывает редко; как правило, кровотечение прекращается самостоятельно. У 30 % детей имеет место железодефицитная анемия, однако она редко служит причиной основных жалоб. Схваткообразная боль внизу живота нехарактерна; ее причиной может стать инвагинация. Выпадение полипа характеризуется появлением темно-красного образования на ножке из заднего прохода; при выпадении прямой кишки цвет выступающего образования обычно гораздо светлее. Для выпадения полипа характерны анальный зуд и слизистые выделения из заднего прохода. Довольно распространены случаи некроза и самоампутации выпавших полипов; диарея и кишечная непроходимость редки. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами полипоза кишечника, дивертикулом Меккеля, трещиной заднего прохода, воспалительными заболе-

ваниями кишечника, геморрагическим васкулитом и нарушением гемостаза.

Диагноз обычно ставят на основании данных ректороманоскопии. Полипы выглядят в виде гладких образований на ножке. Их можно обнаружить и при ирригоскопии с двойным контрастированием, однако для лечения требуется ректороманоскопия. **Лечение** включает полипэктомию в ходе ректороманоскопии с помощью коагуляционной петли либо трансабдоминальную полипэктомию. Образец полипа обязательно направляют на гистологическое исследование для подтверждения диагноза. Нередко развиваются рецидивы.

Ювенильный полипоз толстой кишки — наличие более 3–5 полипов, наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и сочетается с врожденными пороками (20 % новых случаев имеет спорадический характер). В семьях с ювенильным полипозом обнаружены инактивирующие мутации гена *SMAD4* и гена рецептора 1A костного морфогенетического белка; мутации приводят к прекращению внутриклеточной передачи сигнала трансформирующего фактора роста-β. Такие полипы идентичны одиночным полипам, однако риск рака желудка и кишечника у таких пациентов повышен примерно на 50 %. Клиническая картина характеризуется безболезненным кровотечением; в редких случаях при поражении всего ЖКТ отмечаются задержка развития, нарушение всасывания, анемия, гипоальбуминемия и боль в животе.

Риск рака у пациентов без характерного семейного анамнеза и наличием одного или двух полипов невысокий; 3 полипа и более повышают риск злокачественных новообразований. Пациентам с ювенильным полипозом или близким родственни-

кам с этим заболеванием показана ректороманоскопия каждые 3 года; по достижении взрослого возраста частота исследований должна повышаться (см. табл. 427.1).

Кауденовская болезнь и синдром Банайян–Рили–Рувалькаба встречаются редко, наследуются по аутосомно-доминантному типу и характеризуются многочисленными отдельными пороками развития и гамартомами кожи (99 % пациентов), молочных желез, щитовидной железы, эндометрия, головного мозга и ЖКТ (60 % пациентов). Причина обоих синдромов — мутация гена-супрессора опухолевого роста — *гомолога белка тирозинфосфатазы и тензина (PTEN)*. У пациентов повышен риск рака щитовидной и молочных желез; при этом риск опухолей ЖКТ не определен (см. табл. 427.1).

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки. Это предопухолевое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется большим количеством аденоматозных полипов на всем протяжении толстой кишки. Причиной заболевания служат унаследованные мутации гена аденоматозного полипоза толстой кишки (*APC*) — гена-супрессора опухолевого роста, расположенного в хромосомном сегменте 5q21. Мутации гена *APC* приводят к укорочению цитоплазматических белков, которые отвечают за связывание и регуляцию деградации β -катенина. Накопление внутри клетки β -катенина может играть роль в формировании аденом. Распространенность аденоматозного полипоза толстой кишки составляет 1:5000–1:17 000; первые полипы обычно появляются в возрасте 8–10 лет либо старше. При постановке диагноза в кишке обнаруживают более 5 аденоматозных полипов. В большинстве случаев к 10–30 годам у пациента развивается более 100 (а нередко и 1000) видимых глазом аденом. У многих больных отмечается врожденная гипертрофия пигментных клеток сетчатки. Вариабельность клинических проявлений, включая и внекишечные, зависит от локализации мутации гена *APC*. Известно, что мутация этого же гена — причина *синдрома Гарднера* (полипоз прямой и толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, остеомы (преимущественно нижней челюсти), липомы, фибромы, эпидермоидные кисты и десмоидные опухоли) и некоторых случаев *синдрома Тюрко* (первичная опухоль головного мозга/медуллобластома и полипоз прямой и толстой кишки). Образования мягких тканей (десмоидные опухоли) и остеомы

могут быть в детском возрасте, тогда как полипы обычно появляются у подростков либо взрослых. Эти предопухолевые полипы возможны на любом участке пищеварительного тракта, но чаще всего — в толстой и двенадцатиперстной кишке. У пациентов повышен относительный риск гепатобластомы, рака щитовидной железы и холангиокарциномы. В некоторых семьях с мутацией гена *APC* критерии аденоматозного полипоза толстой кишки отсутствуют, однако встречаются полипы двенадцатиперстной кишки и случаи рака толстой кишки (см. табл. 427.1).

Клинические вначале полипы бессимптомны; у многих пациентов их проявления отсутствуют и в дальнейшем. Клиническая картина может включать наличие неизменной крови в кале, схваткообразную боль в животе, а иногда и диарею. Злокачественные новообразования на фоне аденоматозных полипов описаны у детей в возрасте 10 лет, хотя чаще всего они появляются у молодых взрослых. У большинства пациентов к 40 годам развивается рак.

Диагноз аденоматозного полипоза толстой кишки можно установить по данным семейного анамнеза, а подтверждают его в ходе ректороманоскопии. Число полипов велико; гистологическое исследование определяет аденому, тогда как при ювенильном полипозе — признаки воспаления и кисты. Мутации гена *APC* обнаруживают у 80–90 % семей; этот признак позволяет установить диагноз до появления клинической симптоматики и провести генетическое консультирование. При наличии мутации необходимо генетическое исследование всех членов семьи больного. Если больной принадлежит к тем 10–20 % лиц, у которых мутации отсутствуют, генетическое исследование членов семьи может обнаружить новые мутации гена *APC*. Консультирование семей с этой патологией следует проводить с осторожностью, поскольку генетические исследования могут давать ложноотрицательные результаты. Ребенку с установленным диагнозом аденоматозного полипоза толстой кишки, а также ребенку с характерным семейным анамнезом и мутацией гена *APC* показана ректороманоскопия с периодичностью 6–12 мес. до радикального хирургического лечения. При отрицательном результате генетических исследований у ребенка из семьи с доказанной мутацией можно сделать вывод, что ребенок с высокой вероятностью здоров. Пациентам с синдромом Гарднера показана регулярная фиброгастроуденоскопия с удалением полипов

желудка и двенадцатиперстной кишки. У взрослых возможны предопухолевые образования фатеровой ампулы, лечение которых сводится к резекции пораженного участка.

Радикальное лечение аденоматозного полипоза толстой кишки состоит в колопроктэктомии для профилактики рака. Операция низведения подвздошной кишки в задний проход дает хорошие функциональные результаты. Ранее существовали разногласия относительно срока радикального оперативного вмешательства, однако хорошие функциональные результаты операции низведения подвздошной кишки в задний проход позволили выполнять раннюю резекцию толстой кишки, резко снижая риск развития рака. Применение НПВС (например, сулиндака) и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (например, целекоксиба) может замедлить развитие полипов, однако их эффективность для профилактики злокачественной трансформации полипов до настоящего времени не установлена, а применение ограничено лишь исследовательской целью.

Синдром Пейтца–Егерса. Этот редкий синдром с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется пигментацией слизистой оболочки губ и десен, а также развитием гамартом ЖКТ. Отдельные очаги выраженной пигментации обнаруживаются уже при рождении либо появляются в период новорожденности на слизистой оболочки губ и щек, а иногда даже вокруг рта. Желудочно-кишечные проявления могут выражаться кровотечением, хотя чаще они представлены схваткообразной болью в животе из-за кишечной непроходимости на фоне рецидивирующей инвагинации.

Полипы при синдроме Пейтца–Егерса представлены доброкачественными гамартомами, имеющими строму и гладкомышечные клетки, покрытые обычным кишечным эпителием. Выраженная стойкая симптоматика со стороны ЖКТ служит основанием для иссечения этих патологических очагов, однако диффузное расположение полипов зачастую не позволяет радикально от них избавиться.

Обследование членов семьи и медико-генетическое консультирование позволяют обнаружить родственников с частичным или полным проявлением синдрома Пейтца–Егерса. Вместе с тем 50 % пациентов не имеют родственников с этим заболеванием, что свидетельствует о высокой частоте но-

вых мутаций. Патогенез синдрома Пейтца–Егерса связан с инактивирующими мутациями гена *LKB1 (STK11)* на хромосоме 19p13.3. Указанный ген кодирует серинтреониновую киназу. Рак развивается примерно у 50 % больных с этим синдромом, преимущественно в среднем возрасте. Чаще всего встречаются рак толстой кишки, молочных желез и гинекологические опухоли. Регулярные обследования, включающие маммографию, осмотр гинеколога и ректороманоскопию, рекомендуют начинать в возрасте 28–32 лет (см. табл. 427.1).

Гемангиома. Это редкое доброкачественное новообразование может повлечь массивное, а иногда и смертельное кровотечение. Типичное клиническое проявление — безболезненное кишечное кровотечение, которое начинается в детском возрасте. Кровопотеря может быть незначительной и хронической, а затем внезапной и массивной. Других проявлений со стороны органов ЖКТ не отмечают, хотя возможны заворот кишки и кишечная непроходимость. Почти у 50 % пациентов имеются гемангиомы кожи; иногда удается собрать характерный семейный анамнез. Около 50 % гемангиом обычно локализуется в толстой кишке, их обнаруживают при ректороманоскопии. В труднодоступных местах их определяют с помощью камеры размером с капсулу, которую пациент проглатывает. Локализацию очага во время кровотечения выявляют во время ангиографии.

Лейомиома. Эта редкая доброкачественная опухоль чаще всего развивается в желудке, тощей и дистальном отделе подвздошной кишки. Долгое время она может клинически не проявляться. Ее симптомы бывают связаны с инвагинацией, заворотом кишки, центральным некрозом и кишечной непроходимостью. Дифференциальная диагностика лейомиомы и лейомиосаркомы весьма затруднительна; лейомиосаркома представляет собой злокачественную опухоль, очень редкую в ЖКТ у детей. Гладкомышечные опухоли чаще встречаются у детей со СПИДом или на фоне иммуносупрессии после трансплантации органов.

Рак. Эпителиальные опухоли пищеварительного тракта в детском возрасте нечасты. К развитию аденокарциномы ЖКТ в очень раннем возрасте предрасполагает аденоматозный полипоз толстой кишки, наследственный рак толстой кишки без полипоза, синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз толстой кишки, неспецифический язвенный колит и, в меньшей степени, болезнь Крона

и болезни, ассоциированные с синдромом ломкой X-хромосомы. Чаще рак развивается в толстой кишке, известны случаи рака желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагноз основывается на данных семейного анамнеза, эндоскопического исследования и таких признаках, как желудочно-кишечное кровотечение или кишечная непроходимость. Симптомы включают неспецифическую боль в животе, объемное образование в брюшной полости, реже — кровотечение. Чаще всего опухоль низкодифференцированная и характеризуется высокой злокачественностью. Лечение рака толстой кишки преимущественно хирургическое, а прогноз зависит от стадии. Рак толстой кишки без predisposing факторов наблюдается у детей крайне редко. Таким образом, в подобных случаях важно собрать подробный семейный анамнез, провести генетическое обследование и медико-генетическое консультирование самого пациента и его семьи для определения риска заболевания у членов семьи. Мутации гена *APC*, ведущие к аденоматозному полипозу толстой кишки, и наличие генов, участвующих в репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (*hMSH2*, *hMSH6*, *PMS2* и *hMLH1*), которые ведут к синдрому Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза), чаще всего присутствуют у детей и молодых взрослых с раком толстой кишки. Синдром Линча следует заподозрить при наличии в семейном анамнезе сведений о ранних случаях рака толстой кишки; диагноз подтверждают генетическим исследованием. Несмотря на то что в большинстве случаев у пациентов с синдромом Линча рак в детском возрасте не развивается, автор встречал в своей практике два случая рака толстой кишки у подростков. Мнение о возрасте, при котором следует начинать регулярное эндоскопическое исследование у пациентов с синдромом Линча, остается спорным, поэтому в каждом случае следует придерживаться индивидуального подхода. Кроме того, у этих больных повышается риск рака матки, яичников, поджелудочной железы, желчных путей и желудка. В процессе медико-генетического консультирования следует обсудить медицинские, социальные и психологические аспекты заболевания. Рак желудка встречается очень редко; по течению он напоминает его у взрослых и может сочетаться с синдромом Линча и наследственным синдромом диффузного рака желудка. Последний имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вызывается инактивирующей мутацией гена *CDH1*,

кодирующего E-кадгерин — кальцийзависимый белок адгезии, который регулирует расположение и функцию катенинов. Мнения о генетическом обследовании на предмет мутации *CDH1* с последующей профилактической гастрэктомией у носителей мутантного гена противоречивы.

Лимфома — самая распространенная злокачественная опухоль ЖКТ у детей (см. гл. 589). У 30 % детей с лимфомами опухоль локализуется в ЖКТ. К развитию лимфомы predisposing ВИЧ-инфекция, атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, агаммаглобулинемия, тяжелый комбинированный иммунодефицит, трансплантация костного мозга или крупных органов и целиакия. Лимфома может развиваться в желудке, дистальном отделе подвздошной кишки, слепой кишке или червеобразном отростке; к возможным проявлениям относят схваткообразную боль в животе, рвоту, вздутие живота и объемное образование в брюшной полости при пальпации. Перфорация кишки редка. Лимфому кишки следует исключать у ребенка старше 3 лет с острой инвагинацией кишки. В ряде случаев бывает сложно различить лимфому толстой кишки и болезнь Крона.

Карциноид. Эта опухоль энтерохромаффинных клеток тонкой кишки обычно локализуется у детей в червеобразном отростке и характеризуется очень низкой злокачественностью. Карциноид можно обнаружить случайно после аппендэктомии. Резекция карциноида аппендикса величиной менее 1 см в пределах здоровых тканей чаще всего приводит к излечению. Карциноид за пределами червеобразного отростка (тонкая, толстая или прямая кишка — в порядке частоты) нередко метастазирует. Метастазы в печени дают начало карциноидному синдрому, причиной которого является воздействие активных гормонов, продуцируемых опухолью. Карциноидный синдром характеризуется эпизодами повышенной моторики кишки и диареи, вазомоторными расстройствами (приливы), бронхоспазмом (хрипы) и правожелудочковой недостаточностью. Самый важный и активный компонент секрета опухоли — серотонин; обнаружение в моче большого количества его метаболита (5-гидроксииндолускусной кислоты) является основанием для постановки диагноза. Функционирующие новообразования встречаются у детей редко. Карциноид может распространяться в брыжейку тонкой кишки с развитием тяжелого ретроперитонеального фиброза и фиброза брыжейки. Весьма эффектив-

ное консервативное лечение сводится длительному применению аналогов соматостатина.

Очаговая гиперплазия лимфоидной ткани. Лимфоидные фолликулы собственной пластинки слизистой оболочки кишки в норме образуют пейеровы бляшки, которые наиболее выражены в дистальном отделе подвздошной кишки. Гиперплазия пейеровых бляшек сопровождается формированием подслизистых узелков, которые видны при ирригоскопии и могут быть расценены как патология. Очаговая гиперплазия лимфоидной ткани может развиваться в толстой и тонкой кишке. Диффузная гиперплазия лимфоидной ткани в тонкой кишке бывает при дефиците иммуноглобулинов, а иногда при лямблиозе. К клиническим проявлениям относятся стул с примесью крови, диарея, схваткообразная боль в животе, но выраженность симптоматики обычно незначительна. У грудных детей с аллергией к белкам пищи очаговая гиперплазия лимфоидной ткани может сочетаться с энтероколитом. Она развивается также у больных с воспалительными заболеваниями кишки и с болезнью Каслмана. Основное клиническое ее значение

обусловлено сходством с более тяжелыми заболеваниями. Очаговая гиперплазия лимфоидной ткани обычно разрешается самостоятельно и редко требует специального лечения. При выраженном кровотечении или боли в животе назначают ципрогептадин или преднизон.

427.1. ДИАРЕЯ ПРИ ГОРМОНСЕКРЕТИРУЮЩИХ ОПУХОЛЯХ

Определенные гормонсекретирующие опухоли вызывают заметное повышение секреции в кишечнике, что сопровождается тяжелой хронической водянистой диареей (табл. 427.2). Секреторная диарея сохраняется даже при голодании. Эти опухоли берут начало из клеток APUD-системы (Amine — амин, Precursor — предшественник, Uptake — поглощение, Decarboxylation — декарбоксилирование) ЖКТ, надпочечников и других локализаций.

Выраженная диарея приводит к водно-электролитным нарушениям и снижению массы тела.

Таблица 427.2

Диарея, вызванная гормонсекретирующими опухолями

Вариант опухоли	Локализация	Гормон	Клинические проявления	Лечение
Карциноид	Энтерохромаффинные клетки тонкой кишки Аппендикс, подвздошная кишка, толстая кишка, тонкая кишка, прямая кишка Бронхи	Серотонин	Диарея, схваткообразная боль в животе, приливы, бронхоспазм, повреждение клапанов сердца	Аналоги соматостатина; резекция
Гастронома	Поджелудочная железа	Гастрин	Язвы, диарея	H ₂ -блокаторы; омепразол, резекция опухоли, гастрэктомия
Мастоцитомы	Кожа, тонкая кишка, печень, селезенка	Гистамин, VIP	Зуд, приливы, апноэ, в случае VIP — диарея	H ₁ - и H ₂ -блокаторы, кромолин, кортикостероиды, при одиночном очаге — резекция
Медулярный рак	Щитовидная железа	Кальцитонин, VIP, простагландины	Водянистая диарея	Тиреоидэктомия
Ганглионеврома Ганглионейробластома Нейробластома Феохромоцитомы	Хромаффинные клетки, чаще органы брюшной полости, надпочечники	Катехоламины, VIP	Гипертензия, тахикардия, потливость, беспокойство, водянистая диарея*	Для контроля АД — α-адреноблокаторы, для контроля тахикардии — β-адреноблокаторы; резекция
Соматостатинома	Поджелудочная железа	Соматостатин	Выраженная диарея	Резекция
ВИПома	Поджелудочная железа	VIP	Выраженная диарея, ахлоргидрия, гипокалиемия	Аналоги соматостатина; резекция

* Диарея только у пациентов с феохромоцитомой.

Диагностика основана на наличии водянистой секреторной диареи, внекишечных проявлений, определении уровня того или иного гормона либо его метаболитов в крови и моче, а также данных лучевых методов исследования. При возможности выбор лечения таких опухолей — радикальная резекция. В качестве консервативной терапии назначают антагонисты гормонов, например синтетические аналоги соматостатина длительного действия (см. табл. 427.2). Предложены экспериментальные методики с применением соматостатина, меченного радионуклидами.

ЛИТЕРАТУРА

Опухоли пищеварительного тракта

- Attard T. M., Giardiello F. M., Argani P. et al. Fundic gland polyposis with high-grade dysplasia in a child with attenuated familial adenomatous polyposis and familial gastric cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 215.
- Beigel C. A., Bhatlacharyya N., Hutchinson C. et al. Alimentary tract malignancies in children. *Pediatr Surg* 1997; 32: 1004.
- Bond J. H. Colorectal cancer update: Prevention, screening, treatment, and surveillance for high-risk groups. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1163–82.
- Colon A. R., DiPalma J. S., Leftridge C. A. Intestinal lymphonodular hyperplasia of childhood: Patterns of presentation. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 163–6.
- Corredor J., Wambach J., Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: Advances in molecular genetics, diagnosis, and management. *J Pediatr* 2001; 138: 621–8.
- Entius M. M., Westerman A. M., van Velthuysen M. L. et al. Molecular and phenotypic markers of hamartomatous polyposis syndromes in the gastrointestinal tract. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 661–6.
- Gupta S. K., Fitzgerald J. F., Croffie J. M. et al. Experience with juvenile polyps in North American children: The need for pancolonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1695–7.
- Howe J. R., Bair J. L., Sayed M. G. et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet* 2001; 28: 184–7.
- Huang S. C., Lavine J. E., Boland P. S. et al. Germline characterization of early-aged onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Pediatr* 2001; 138: 629–35.
- Lipsky P. E. Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001; 110: 3S–5S.
- Liu H., Ruskon-Fourmestreaux A., Lavergne-Slove A. et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associ-

ated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39–40.

- Molle Z. L., Moallcm H., Desai N. et al. Endoscopic features of smooth muscle tumors in children with AIDS. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 91–4.
- Petersen G. M. Genetic testing. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 939–42.
- Reut J., Russell J. C., Weiss R. et al. Adenocarcinoma of the stomach in an adolescent presenting as pneumoperitoneum. *Conn Med* 2001; 65: 131.
- Samowitz W. S., Curtin K., Lin H. H. et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 830–8.
- Tomassetti P., Migliori M., Lalli S. et al. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2000; 12: S95–9.
- Tonelli F., Valanzano R., Messerini L. et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: Is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol* 2000; 74: 15–20.
- Tonelli F., Valanzano R., Monaci I. et al. Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: Results of a prospective study. *World J Surg* 1997; 21: 653–8.
- Vasen H. F. A. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18: 81s–92.
- Wanner M., Celebi J. T., Peacocke M. Identification of a PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 183–7.

Диарея при гормонсекретирующих опухолях

- Doede T., Foss H. D., Waldschmidt J. Carcinoid tumors of the appendix in children — epidemiology, clinical aspects and procedure. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: 372–7.
- Oberg K. Chemotherapy and hiotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: S111–4.

Глава 428

Паховая грыжа

Джон Дж. Эйкен (John J. Aiken)

Большинство паховых грыж у детей всех возрастов представлено врожденной косой грыжей, обусловленной незаращением влагалищного отростка. Примерно 50 % паховых грыж появляется в первый год жизни, преимущественно в первые 6 мес. К другим типам паховых грыж относят прямую паховую (0,5–1 %) и бедренную (< 0,5 %) грыжи.

Факторами риска паховой грыжи являются недоношенность, врожденные аномалии почек и мочевых путей, патологические состояния, сопровождающиеся накоплением жидкости в брюшной полости и повышением внутрибрюшного давления, хронические заболевания дыхательных путей, а также наследственные болезни соединительной ткани. К осложнениям паховой грыжи относятся ее ущемление и инфаркт участка кишки или гонады в грыжевом мешке.

Эмбриология и патогенез. Большинство паховых грыж у детей всех возрастов обусловлено незаращением влагалищного отростка. Заключение о *косой* паховой грыже можно сделать на основании ее расположения в паховом канале (латерально к нижним надчревным сосудам); причина ее редко связана со слабостью или дефектом мускулатуры, что часто бывает при грыже у взрослых людей. Эмбриология паховой области связана с развитием и опущением яичек, а также с их взаимным расположением с влагалищным отростком. Дифференцировка яичников и яичек происходит на 7–8-й неделе внутриутробного развития. Влагалищный отросток присутствует у плода уже на 12-й неделе в виде выпячивания брюшины, которое проходит через внутреннее паховое кольцо. Проводник яичка формируется из каудального отдела первичной почки (мезонефрос) и фиксируется к нижнему полюсу яичка. Влагалищный отросток сопровождает яичко по мере его прохождения в брюшной полости к мошонке под контролем проводника яичка. Тяж проводника яичка иногда имеет эктопическое расположение (в области промежности или бедра), что приводит к эктопии яичек. Яички опускаются из области мочеполовой складки в забрюшинном пространстве к внутреннему паховому кольцу примерно на 28-й неделе беременности. Дальнейшее прохождение яичка через паховый канал зависит от андрогенных гормонов и механических факторов (например, повышенного внутрибрюшного давления). Прохождение через пазовый канал занимает всего несколько дней, тогда как миграция от наружного пахового кольца в мошонку — около 4 нед. Яичники также опускаются в область таза со стороны мочеполовой складки, но они не выходят за пределы брюшной полости. В последние несколько недель беременности или вскоре после рождения слои влагалищного отростка сливаются и облитерируют проход из брюшной полости в паховый канал через внутреннее кольцо. Влагалищ-

ный отросток также облитерируется чуть выше яичек; та часть отростка, которая покрывает яичко, превращается во влагалищную оболочку яичка. У девочек влагалищный отросток облитерируется раньше, примерно на 7-м месяце беременности. Сохранение проходимости влагалищного отростка позволяет жидкости и органам брюшной полости выходить из брюшной полости и служит причиной большого числа пороков пахово-мошоночной области у детей всех возрастов (рис. 428.1). Полная проходимость влагалищного отростка предрасполагает к развитию полной паховой грыжи с протрузией содержимого брюшной полости в паховый канал, а в ряде случаев и в мошонку. Облитерация отростка в дистальной части (вокруг яичек) и сохранение проходимости проксимально приводят к развитию классической *косой* паховой грыжи с проникновением органов в паховый канал. Проксимальная облитерация с сохранением проходимости отростка в дистальном отделе приводит к развитию гидроцеле. Истекание жидкости из брюшной полости приводит к развитию гидроцеле, *сообщающегося* с брюшной полостью. Облитерация влагалищного отростка в дистальном и проксимальном сегментах, но сохранение проходимости в центральной части в области семенного канатика носит название *гидроцеле семенного канатика*. Хотя причины нарушения облитерации влагалищного отростка неизвестны, оно встречается гораздо чаще в случае задержки яичек в брюшной полости и у недоношенных детей. Проходимость влагалищного отростка развивается в 2 раза чаще справа; предполагают, что это связано с более поздним опусканием правого яичка.

Патоморфология. Проходимость влагалищного отростка после рождения предполагает к развитию грыжи, но не у всех детей с проходимым отростком она возникает. Косая паховая грыжа развивается в том случае, когда внутренние органы покидают брюшную полость и проникают в паховую область через проходимый влагалищный отросток. В зависимости от степени проходимости дистального отдела влагалищного отростка грыжа может быть локализована в пределах паховой области либо смещаться вниз, в мошонку.

Эпидемиология. Распространенность врожденной *косой* паховой грыжи у доношенных новорожденных составляет 3,5–5 %. У недоношенных детей этот показатель выше и варьирует от 9 до 11 %, а при небольших размерах плода достигает

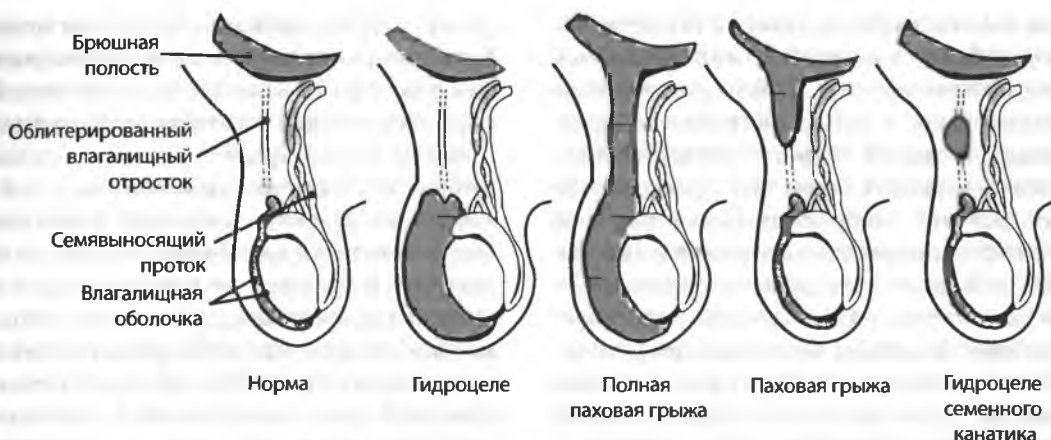


Рис. 428.1. Грыжа и гидроцеле (Scherer L. R. III, Grosfeld J. L. Inguinal and umbilical anomalies. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 1122; с изменениями)

30 %. Мальчики болеют в 6 раз чаще, чем девочки. 60 % паховых грыж развивается справа, 30 % — слева и 10 % двусторонние. Двусторонняя паховая грыжа более распространена у недоношенных новорожденных, при небольших размерах плода и у девочек. Грыжи чаще встречаются у близнецов, а также у членов семьи пациента с этим заболеванием. У 11,5 % пациентов близкие родственники также имеют паховую грыжу.

Клинические проявления. Паховая грыжа выглядит в виде выпячивания в паховой области и имеет направление в сторону мошонки. Выпячивание лучше видно при повышении внутрибрюшного давления (крик, натуживание, кашель). Грыжа может быть уже при рождении либо появиться спустя недели, месяцы, годы. Впервые выпячивание обнаруживают родители или участковый врач во время планового осмотра. Обычно родители сообщают о периодическом отеке в области паха, половых губ или мошонки, который самостоятельно исчезает, но постепенно увеличивается в размерах либо присутствует все более длительное время и все труднее вправляется внутрь. Патогномичный признак паховой грыжи при физикальном обследовании — ровное, плотное объемное образование, которое выходит через наружное паховое кольцо латерально от лобного бугорка и увеличивается при повышении внутрибрюшного давления. Иногда у ребенка сразу развивается отек мошонки без появления выпячивания в паховой области. При расслаблении грыжа может вправиться самостоятельно или с помощью пальца; последним сначала надавливают назад, чтобы освободить грыжу в об-

ласти наружного пахового кольца, а затем вверх, по направлению к брюшной полости. Методы выявления грыжи при физикальном обследовании сильно зависят от возраста ребенка. Спокойного ребенка можно заставить напрячь передние мышцы живота, положив его на спину с разведенными ногами и руками, поднятыми над головой. Большинство детей пытаются освободиться, что приводит к повышению внутрибрюшного давления и выпячиванию грыжи. Детей старшего возраста просят немного потужиться, для чего они надувают воздушный шар или кашляют. Обследовать этих детей лучше в положении стоя после мочеиспускания. Если выпячивание располагается ниже пахового канала в медиальной части бедра, то следует заподозрить бедренную грыжу. В отсутствие выпячивания наличие утолщения структур пахового канала при пальпации свидетельствует о паховой грыже. Признаком «шелковой перчатки» называют обнаружение нескольких слоев грыжевого мешка (влагалищного отростка) по мере перекатывания их поверх семенного канатика указательным пальцем в области лобного бугорка. При физикальном обследовании важно установить расположение яичек, поскольку у новорожденных и детей младшего возраста весьма распространен ложный крипторхизм, который может напоминать паховую грыжу (выпячивание в области наружного пахового кольца). У девочек 20–25 % паховых грыж представлено скользящими грыжами (содержимое грыжевого мешка спаяно со стенкой мешка, а потому не вправляется); в паховом канале могут пальпироваться маточные трубы или яичник.

Иногда выпячивание в паховой области появляется у ребенка внезапно и сопровождается ощущением дискомфорта. Дифференциальная диагностика в таких случаях включает невправляемую паховую грыжу, острое гидроцеле семенного канатика, перекрут яичка при крипторхизме и гнойный паховый лимфаденит. Самой сложной является дифференциальная диагностика невправляемой паховой грыжи и острого гидроцеле. Ребенок с невправляемой паховой грыжей часто имеет сопутствующие признаки кишечной непроходимости — вздутие живота, рвоту и многочисленные уровни жидкости на рентгенограмме живота в прямой проекции. При обследовании ребенка с гидроцеле удается отметить, что объемное образование несколько подвижно. Кроме того, между выпячиванием и внутренним паховым кольцом семенной канатик может быть лишь слегка утолщен. При невправляемой грыже выпячивание в паховой области неподвижно, а область семенного канатика между выпячиванием и внутренним паховым кольцом существенно утолщена. Опытный специалист с целью дифференциальной диагностики проводит бимануальное исследование: он пальпирует внутреннее паховое кольцо через прямую кишку, другой рукой оказывает легкое давление в области паха, поверх внутреннего пахового кольца. При косой паховой грыже удается пальпировать органы брюшной полости, которые выходят через внутреннее кольцо. Другой метод дифференциальной диагностики — диафаноскопия, которая в ряде случаев дает ложные результаты (тонкая стенка кишки новорожденного может напоминать по структуре стенку гидроцеле, а потому просвечиваться в проходящем свете).

Гнойный паховый лимфаденит можно принять за невправляемую паховую грыжу. Обследование зоны оттока лимфы в паховые лимфатические узлы позволяет иногда обнаружить инфекционное поражение кожи. Кроме того, отек при регионарном лимфадените располагается несколько ниже и латеральнее по сравнению с паховой грыжей. В паховой области можно обнаружить несколько пораженных лимфатических узлов. Перекрут яичка при крипторхизме может обусловить наличие болезненного гиперемированного образования в области паха, его подтверждает и отсутствие яичка в мошонке с той же стороны.

Невправляемая паховая грыжа характеризуется тем, что ее содержимое не вправляется в брюшную

полость. Содержимым грыжевого мешка могут быть тонкая кишка, червеобразный отросток, сальник, толстая кишка и иногда дивертикул Меккеля, у девочек — часто маточная труба и/или яичник. При *ущемленной грыже* отмечается сильное сдавление содержимого грыжевого мешка в паховом канале, что приводит к ишемии и некрозу отдельных участков органов брюшной полости. Невправляемую грыжу могут хорошо переносить взрослые люди на протяжении нескольких лет, тогда как у детей без лечения она быстро ущемляется с некрозом содержимого грыжевого мешка. Сначала органы брюшной полости, попавшие в грыжевой мешок, начинают сдавливаться по мере их прохождения через внутреннее кольцо, паховый канал и наружное кольцо; это приводит к нарушению оттока венозной крови и лимфы. Отек органов еще сильнее увеличивает их сдавление в паховом канале, приводя к полному прекращению артериального кровоснабжения. Развиваются прогрессирующие ишемические изменения с гангреной и/или перфорацией внутренних органов в грыжевом мешке. Яички также подвергаются риску ишемии из-за сдавления структур семенного канатика ущемленной грыжей. У девочек в грыжевой мешок может попадать яичник, который в ряде случаев перекручивается и ущемляется. Частота невправляемой паховой грыжи составляет 12–17%. $\frac{2}{3}$ невправляемых грыж развиваются на первом году жизни. Максимальный риск этого осложнения имеет место в возрасте до 6 мес. и составляет 25–30%. У недоношенных новорожденных распространенность невправляемых грыж несколько ниже. К симптомам невправляемой грыжи относится раздражительность ребенка, боль в паховой области и животе, а также рвота. Иногда в паховой области удается обнаружить напряженное объемное образование без флюктуации, которое может распространяться на мошонку. Выпячивание обычно имеет четкие границы и может быть болезненным при пальпации. При развитии ишемии боль усиливается, появляется рвота с примесью желчи или кала. Иногда в кале может быть примесь крови. Редко развиваются отек и гиперемия окружающей кожи, а также лихорадка и кишечная непроходимость. Яички обычно имеют нормальную структуру, но могут быть отечны и уплотнены на стороне поражения вследствие венозного застоя из-за сдавления яичковых вен и лимфатических сосудов в паховом кольце. На рентгенограмме живота признаки частичной или

полной кишечной непроходимости; газ в просвете кишки, находящейся в грыжевом мешке, можно обнаружить ниже паховой связки или в мошонке. УЗИ позволяет дифференцировать грыжу и гидроцеле.

У детей с *наружными половыми органами промежуточного типа* часто развиваются паховые грыжи, которые могут содержать яички или яичники и требуют особого подхода. У девочек с двусторонним объемным образованием в паховой области следует подозревать тестикулярную феминизацию, поскольку более 50 % пациентов имеют паховые грыжи. Истинную распространенность тестикулярной феминизации у девочек с паховой грыжей установить затруднительно, но по оценочным сведениям она составляет около 1 %. У детей с женским фенотипом при подозрении на тестикулярную феминизацию перед герниопластикой исследуют эпителий слизистой оболочки щеки на наличие полового хроматина (тельца Барра). Тестикулярную феминизацию можно также установить во время операции путем обнаружения измененных яичек в грыжевом мешке, пальпации матки через прямую кишку либо с помощью УЗИ таза. У здоровой девочки матку легко пальпировать по срединной линии ниже лобкового симфиза при ректальном исследовании. Наличие тестикулярной феминизации, смешанной дисгенезии гонад и псевдогермафродитизма в предоперационном периоде служит основанием для направления всех членов семьи на медико-генетическое консультирование. Гонады можно удалить в процессе герниопластики.

Лечение. При наличии паховой грыжи у ребенка показано хирургическое лечение. Паховые грыжи не разрешаются самостоятельно, а своевременное хирургическое лечение снижает риск развития неуправляемой грыжи и возможных сопутствующих осложнений, особенно в первые месяцы жизни. Около 70 % неуправляемых грыж на первом году жизни требуют оперативного вмешательства по неотложным показаниям. Кроме того, атрофия яичка после развития неуправляемой грыжи составляет 30 %. Вправляемую грыжу оперируют в плановом порядке после точной диагностики. Чем моложе ребенок, тем выше риск развития неуправляемой грыжи и тем скорее следует выполнять операцию. Плановая операция герниопластики может быть безопасно выполнена в амбулаторных условиях; полного восстановления можно ожидать

в течение 48 ч. Некоторые факторы обуславливают необходимость операции в более позднем возрасте; к ним относятся преждевременные роды, сопутствующая пневмония (особенно вызванная респираторно-синцитиальным вирусом), другие инфекции, а также тяжелый врожденный порок сердца. В случае выраженной недоношенности операцию обычно выполняют до выписки ребенка из родильного дома (по достижении массы тела 1800–2000 г). Чаще всего оперативное вмешательство у новорожденных проводят под общей анестезии, однако у больных с бронхолегочной дисплазией предпочтительно использовать спинальную или сакральную анестезию, чтобы избежать интубации трахеи. Недоношенным новорожденным следует выполнять общую анестезию с особой осторожностью из-за высокого риска апноэ. Недоношенным новорожденным до 44 нед. и доношенным новорожденным до 3 мес. с сопутствующей патологией показан суточный мониторинг ЭКГ и дыхания.

Неуправляемую паховую грыжу без признаков ущемления у пациента со стабильным состоянием следует сначала лечить консервативно. Можно попытаться аккуратно вправить грыжу. Если ребенок кричит и сопротивляется, попытку вправления следует исключить. Иногда перед попыткой вправления целесообразны седация пациента и назначение анальгетиков; это снижает внутрибрюшное давление и давление на шейку грыжевого мешка в паховом кольце. Особое внимание следует обращать на профилактику угнетения дыхания, особенно у недоношенных новорожденных. К другим методам нехирургического лечения неуправляемой грыжи относится подъем нижней части туловища и ног, а также кратковременные холодные компрессы. Многие специалисты не рекомендуют холодные компрессы из-за риска гипотермии. Ручное вправление осуществляют следующим образом: сначала натягивают кожу вниз с целью освободить объемное образование в области наружного пахового кольца, а затем вверх, чтобы вправить содержимое обратно в брюшную полость. При успешном вправлении грыжи плановое оперативное вмешательство проводят по прошествии 48 ч, когда спадает отек и снижается риск осложнений. У девочек неуправляемая паховая грыжа часто представлена яичником. Объемное образование имеет мягкую структуру и безболезненно при пальпации, отека нет, что свидетельствует об отсутствии ущемления. Такая картина характерна для скользящей грыжи,

когда маточная труба и яичник объединяются с задней стенкой грыжевого мешка. Интенсивные попытки вправления грыжи противопоказаны, поскольку могут повредить как маточную трубу, так и яичник. Риск ущемления яичника в этих условиях неизвестен. Большинство детских хирургов рекомендуют плановое хирургическое вмешательство в последующие 48–72 ч. Операция показана любому пациенту с длительным анамнезом, признаками раздражения брюшины и тонкокишечной непроходимости.

Хирургическое лечение. Неотложное хирургическое лечение для профилактики дальнейшего повреждения содержимого грыжевого мешка или яичка показано при невозможности вправить грыжу либо при ее ущемлении. При развитии кишечной непроходимости или ущемления кишки на первом этапе проводят аспирацию содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд, инфузионную терапию и назначают антибиотики широкого спектра действия. После нормализации водно-электролитного баланса и общего состояния пациента переходят к оперативному вмешательству — вправлению содержимого грыжевого мешка в брюшную полость, разделению грыжевого мешка, сосудов семенного канатика и семявыносящих протоков пахового канала, перевязке грыжевого мешка на уровне внутреннего кольца пахового канала. На основании собственного опыта хирург выполняет резекцию нежизнеспособных структур грыжевого мешка или яичка.

Оперативное вмешательство с противоположной стороны. Относительно времени выполнения оперативного вмешательства в паховой области с противоположной стороны мнения противоречивы. Частота незаращения влагалищного отростка с противоположной стороны составляет около 60 % в 2 мес. и 40 % в 2 года. Незаращение влагалищного отростка — лишь возможность для грыжи, однако вероятность ее развития зависит от массы факторов риска. К преимуществам одновременного оперативного вмешательства с противоположной стороны относят: 1) отсутствие беспокойства родителей и необходимости выполнения повторной анестезии; 2) снижение стоимости лечения без повторной операции; 3) снижение риска ущемления грыжи с противоположной стороны. К недостаткам относят: 1) возможное повреждение сосудов семенного канатика; 2) увеличение

времени операции; 3) отсутствие необходимости выполнять эту операцию некоторым больным. Вероятность паховой грыжи с противоположной стороны у детей до 2 лет составляет 10–40 %. У девочек из-за частой двусторонней паховой грыжи и отсутствия беспокойства, связанного с повреждением семенного канатика и яичек, плановое хирургическое лечение с противоположной стороны рекомендуют до 5–6 лет. Детям всех возрастов с факторами риска паховой грыжи и сопутствующими состояниями, которые увеличивают риск повторной анестезии, в большинстве случаев показано оперативное вмешательство в паховой области с противоположной стороны в плановом порядке. Эту процедуру выполняют через разрез в области пупка или введением лапароскопа с углом наблюдения в 30 или 70° через вскрытый грыжевой мешок перед перевязкой грыжевого мешка на пораженной стороне. При проходимости влагалищного отростка на противоположной стороне хирург приступает к двусторонней герниопластике. Адекватное выполнение хирургической процедуры на противоположной стороне позволяет избежать повторной операции и возможных осложнений (рис. 428.2 и 428.3).

Прямая паховая грыжа встречается у детей нечасто. Она выглядит как объемное образование в паховой области, которое распространяется на область бедренных сосудов при физической нагрузке или натуживании. Причиной прямой паховой грыжи служат мышечный дефект или слабость нижней стенки пахового канала, расположенной медиальнее надчревных сосудов. Прямая паховая грыжа рассматривается у детей как *приобретенный* дефект. 1/3 больных выполнялась герниопластика по поводу кривой паховой грыжи, которая могла сопровождаться повреждением мышц нижней стенки пахового канала. Кроме того, у пациентов с нарушением синтеза коллагена (синдром Элерса–Данло или синдром Марфана) повышен риск развития прямой паховой грыжи независимо или в связи с герниопластикой кривой паховой грыжи. Хирургическое лечение прямой паховой грыжи сводится к укреплению нижней стенки пахового канала. В отличие от взрослых ее рецидив после операции у детей крайне редок. Синтетические материалы для герниопластики прямой паховой грыжи в детском возрасте используют нечасто. Исключение составляют дети старшего возраста с прямой паховой грыжей и заболеваниями соединительной ткани,



Рис. 428.2. Вид незаращенного влагалищного отростка справа во время эндоскопической операции. См. также цветную вкладку



Рис. 428.3. Вид заращенного влагалищного отростка слева во время диагностической эндоскопической операции. См. также цветную вкладку

у которых возможно применение синтетических материалов.

Бедренная грыжа встречается у детей крайне редко. Девочки болеют в 2 раза чаще. Характерное для бедренной грыжи выпячивание расположено под паховой связкой в медиальной части бедра. Бедренную грыжу пропускают при физикальном осмотре или во время оперативного вмешательства

гораздо чаще, чем прямую паховую. Герниопластика включает закрытие дефекта бедренного канала, которое чаще всего сводится к фиксации паховой связки с гребенчатой связкой и гребенчатой фасцией.

Осложнения. Осложнения после операций по поводу паховой грыжи нечасты. Некоторые осложнения обусловлены техническими факто-

рами (рецидив, ятрогенный крипторхизм), другие связаны с основным процессом — ишемией кишки, инфарктом гонад, атрофией яичка при ущемлении грыжи. Раневая инфекция развивается менее чем в 1 % случаев. Большинство осложнений связано с ущемлением либо с герниопластикой по неотложным показаниям.

Рецидивирующая грыжа. Частота рецидивов после плановой герниопластики по поводу паховой грыжи составляет 0,5–1 %; у недоношенных новорожденных этот показатель увеличивается до 2 %. Частота рецидивов после неотложного оперативного вмешательства по поводу ущемленной грыжи составляет 3–6 %. У пациентов, у которых уже развился рецидив паховой грыжи, частота повторного рецидива составляет 50 % в возрасте до 1 года и 75 % до 2 лет.

Рецидив при косой грыже чаще всего связан с техническими сложностями во время оперативного вмешательства — невозможность четко выделить грыжевой мешок, выполнить высокую перевязку мешка на уровне внутреннего кольца либо разрыв мешка с сохраненной полоской брюшины вдоль структур семенного канатика. Рецидив прямой паховой грыжи возможен в результате повреждения нижней стенки пахового канала во время оперативного вмешательства либо необнаружения ее при первой ревизии. У пациентов с заболеваниями соединительной ткани или состоянием, которое повышает внутрибрюшное давление (вентрикулоперитонеальный шунт, асцит), повышен риск рецидива грыжи.

Ятрогенным крипторхизмом называют неправильное расположение яичек после герниопластики паховой грыжи. Это осложнение обычно связано с разрывом места прикрепления яичка или необнаруженным истинным крипторхизмом при первичном обследовании; чаще всего яичко фиксировано в области наружного кольца пахового канала. После завершения герниопластики яичко должно находиться в мошонке. Если оно не фиксируется в этом положении, то герниопластику сочетают с орхипексией.

Ущемление паховой грыжи может привести к повреждению кишки, маточных труб и яичника либо ипсилатерального яичка. Повреждение кишки, которое требует ее резекции, развивается на фоне ущемления нечасто (1–2 % случаев). Если удалось вправить грыжу консервативным путем, то риск повреждения кишки ниже, однако эти паци-

енты нуждаются в пристальном наблюдении, чтобы не пропустить проявлений кишечной непроходимости — лихорадки, рвоты, вздутия живота или стула с примесью крови.

Инфаркт яичка с последующей его атрофией на фоне ущемленной грыжи составляет 4–12 %; этот показатель выше при невправляемых грыжах. Причиной острого нарушения кровообращения в яичке может быть сдавление сосудов содержимым ущемленной грыжи либо их повреждение во время оперативного вмешательства. Особенно высок риск таких осложнений у новорожденных — в возрасте до 2–3 лет инфаркт яичка при указанном состоянии достигает 30 %.

Повреждение выносящих протоков и мужское бесплодие. Ущемление грыжи и герниопластика могут приводить к повреждению не только кровеносных сосудов, но и выносящих протоков. Это осложнение чаще всего остается нераспознанным, поскольку клинические проявления могут развиваться лишь во взрослом состоянии и при двустороннем поражении протоков. По данным одного из исследований, основанного на гистологическом изучении содержимого удаленного грыжевого мешка, частота повреждения выносящих протоков при герниопластике составляет 1,6 %. Связь мужского бесплодия с перенесенной в прошлом операцией по поводу паховой грыжи тоже неясна. Отмечена связь между бесплодием мужчин в сочетании с наличием антиспермальных антител и сведением о хирургическом лечении паховой грыжи. Повреждение выносящих протоков во время операции герниопластики может приводить к обструкции протоков и попаданию сперматозоидов в лимфатические сосуды яичек; подобное нарушение гематотестикулярного барьера может вызвать образование антиспермальных антител.

ЛИТЕРАТУРА

- Ballantyne A., Jawaheer F., Munro F. D. Contralateral groin exploration is not justified in infants with a unilateral inguinal hernia. *Br J Surg* 2001; 88: 720–3.
- Cox J. A. Inguinal hernia of childhood. *Surg din North Am* 1985; 65: 1331–42.
- Gallagher T. M. Regional anesthesia for surgical treatment of inguinal hernia in preterm babies. *Arch Dis Childhood* 1993; 69: 623.
- Grosfeld J. L. Current concepts in inguinal hernia in infants and children. *World J Surg* 1989; 13: 506–15.

- Holcomb G. W.* Laparoscopic evaluation for a contralateral inguinal hernia or a nonpalpable testis. *Pediatr Ann* 1993; 22: 678.
- Lloyd D. A., Rintala R. J.* In: *Pediatric Surgery*, 5th ed. / J. A. Oneill Jr., M. I. Rowe, J. L. Grosfeld et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1986. — P. 1071–86.
- Lobe T. L., Schropp K. P.* Inguinal hernias in pediatrics: Initial experience with laparoscopic inguinal exploration of the asymptomatic Contralateral side. *Laparosc Surg* 1992; 2: 3: 135–40.
- Rescorla F. J.* In: *Surgery of Infants and Children: Scientific Principles and Practice* / K. T. Oldham, P. M. Colam-

- bani, R. P. Foglia (eds.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 1069–81.
- Rowe M. I., Clatworthy H. W.* Incarcerated and strangulated hernias in children. *Arch Surg* 1970; 101: 136.
- Rowe M. I., Copelson L. W., Clatworthy H. W.* The patent processus vaginalis and the inguinal hernia. *J Pediatr Surg* 1969; 4: 102–7.
- Weber T. R., Tracy T. F. Jr.* Groin hernias and hydroceles. In: *Textbook of Pediatric Surgery* / T. M. Holder, K. W. Ashcraft (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders. — P. 562–70.

Раздел 5

Экзокринная часть поджелудочной железы

Стивен Л. Верлин (Steven L. Werlin)

За исключением муковисцидоза, сахарного диабета и панкреатита заболевания экзокринной части поджелудочной железы встречаются у детей нечасто. В основе поражения поджелудочной железы могут быть травма, анатомические особенности (кольцевидная железа, раздвоенная поджелудочная железа), метаболические нарушения (ацидоз, синдром Рейе, дефицит α_1 -антитрипсина), врожденная патология (синдром Швахмана, недостаточность отдельных ферментов), аутоиммунные (сахарный диабет) или воспалительные заболевания.

Глава 429

Эмбриология, анатомия и физиология

Поджелудочная железа человека развивается из выпячиваний примитивной двенадцатиперстной кишки с 5-й недели беременности. Более крупный дорсальный зачаток, который дает начало хвосту, телу и части головки поджелудочной железы, растет непо-

средственно из двенадцатиперстной кишки. Меньший вентральный зачаток развивается в виде одной или двух почек из примитивной печени и в итоге формирует основную часть головки поджелудочной железы. Примерно к 17-й неделе беременности по мере поворота кишки дорсальный и вентральный зачатки сливаются. Вентральный проток формирует проксимальную часть протока поджелудочной железы (вирсунгов протока), который открывается в фатерову ампулу. Дорсальный проток дает начало дистальной части вирсунгова протока, а также дополнительному (санториниеву) протоку поджелудочной железы, который у 15 % людей является полым. Различные нарушения слияния протоков служат причиной порока развития поджелудочной железы. Агенезия поджелудочной железы связана с делецией отдельных пар нуклеотидов гена *ipf1* *HOX*, *PDX1*. К иным генам, причастным к органогенезу поджелудочной железы, относят *SHH* и ген трансформирующего фактора роста-1- β .

Поджелудочная железа располагается поперечно в верхней части брюшной полости между двенадцатиперстной кишкой и селезенкой в забрюшинном пространстве. Головка поджелудочной железы покоится на нижней полой и почечной вене, прилежит к петле двенадцатиперстной киш-

ки, через нее пролегает дистальная часть общего желчного протока. Хвост поджелудочной железы достигает ворот селезенки и следует поверх левой почки. Сальниковая сумка отделяет хвост поджелудочной железы от желудка.

К 13-й неделе внутриутробного развития удается выделить экзокринные и эндокринные клетки поджелудочной железы. Примитивные ацинусы, содержащие незрелые зимогенные гранулы, присутствуют уже на 16-й неделе. Зрелые зимогенные гранулы, содержащие амилазу, трипсиноген, химо-трипсиноген и липазу, удается обнаружить на 20-й неделе. Центриацинарные клетки и клетки протоков, которые отвечают за секрецию воды, электролитов и бикарбонатов, также присутствуют на 20-й неделе. В итоге трехмерная структура поджелудочной железы состоит из сложного сочетания ветвящихся протоков, окруженных скоплением эпителиальных клеток по типу гроздьев винограда. На 8-й неделе уже есть клетки, содержащие глюкоагон. Островки Лангерганса появляются в диапазоне от 12-й до 16-й недели.

429.1. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Полная и частичная *агенезия поджелудочной железы* встречается редко. Полная агенезия сопровождается тяжелым сахарным диабетом новорожденных и гибелью ребенка в раннем детстве. Частичная, или дорсальная, агенезия поджелудочной железы может быть бессимптомной, но в ряде случаев сопровождается сахарным диабетом, врожденными пороками сердца, полисплинией, рецидивирующим панкреатитом и мальабсорбцией.

Кольцевидная поджелудочная железа — результат незавершенного поворота левого (вентрального) зачатка железы. Обычно в период новорожденности возникает клиническая картина полной или частичной кишечной непроходимости. Нередко в анамнезе у матерей присутствует многоводие. У некоторых детей развиваются хроническая рвота, панкреатит или желчная колика. Оптимальным методом лечения в данном случае служит дуоденоюностомия. Разделение кольцевидной железы не производят, поскольку это состояние нередко сочетается с перепонкой или стенозом двенадцатиперстной кишки. Кольцевидная поджелудочная железа также может сочетаться с синдромом Дауна, атрезией кишки и заднего прохода, панкреатитом и незавершенным поворотом кишечника.

Эктопические фрагменты поджелудочной железы в желудке или тонкой кишке обнаруживаются у 3 % населения. В большинстве случаев (70 %) фрагменты обнаруживают в верхнем отделе ЖКТ. Диагностика основана на данных рентгенографии с барием: эктопические фрагменты характеризуется типичным пупковидным вдавлением в желудке или тонкой кишке, однако клиническое значение такой находки невелико. При эндоскопическом исследовании удается обнаружить желтые узлы неправильной формы диаметром 2–4 мм. Иногда фрагменты поджелудочной железы могут стать причиной инвагинации, вызвать кровотечение или кишечную непроходимость.

Раздвоенная поджелудочная железа представляет собой самый распространенный порок ее развития, который встречается у 5–15 % населения. Нарушение слияние вентрального и дорсального зачатка железы приводит к тому, что головка, тело и хвост соединяются не главным (вирсунговым) протоком, а дополнительными санториниевыми протоками. Такой порок развития может сопровождаться рецидивирующим панкреатитом из-за ограниченного оттока секрета. Оптимальный метод лечения рецидивирующего панкреатита сводится к установке эндопротеза в ходе эндоскопического вмешательства. Если проведенная процедура оказывается эффективной и рецидив панкреатита более не развивается, показана сфинктеротомия.

Кисты общего желчного протока представляют собой расширения, которые в большинстве случаев сопровождаются характерными симптомами — желтухой, болью, лихорадкой, а иногда и панкреатитом. Диагноз обычно легко установить на основании УЗИ, КТ или скintiграфии желчных путей. Холедохоцеле — киста общего желчного протока в просвете двенадцатиперстной кишки — также может проявляться панкреатитом. Диагноз весьма затруднителен и основан на данных эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии.

Некоторые редкие состояния (например, *синдромы Ивемарка* и *Йохансон–Близара*), помимо других проявлений, включают дисгенезию или дисфункцию поджелудочной железы, а иногда — пороки развития печени и почек. Отсутствие островковых клеток или агенезия поджелудочной железы вызывают тяжелый сахарный диабет в периоде новорожденности (см. т. 2, гл. 179).

Литература

- Hill I. D., Lebenthal E. Congenital abnormalities of the exocrine pancreas. In: The Exocrine Pancreas: Biology, Pathology, and Diseases, 2nd ed. / E. L. W. Go et al. (eds.) — New York: Raven Press, 1993. — P. 1029–40.
- Narshney S., Johnson C. D. Pancreas divisum. Int J Pancreatol 1999; 25: 135.

429.2. ФИЗИОЛОГИЯ

Ацинус представляет собой функциональную единицу поджелудочной железы. Ацинозные клетки расположены в виде полукруга вокруг просвета протоков. Последние высланы центроацинозными и протоковыми клетками. Подобная структура способствует смешению секрета клеток разного типа.

Ацинозные клетки синтезируют, хранят и секретируют более 20 ферментов. Эти ферменты хранятся в зимогенных гранулах, иногда в неактивной форме. Относительная концентрация в панкреатическом соке каждого фермента зависит от питания, а возможно, и контролируется им; этот процесс регулируется синтезом специальной мРНК. В целом богатая жирами пища приводит к повышению содержания липаз; повышение потребления белков стимулирует выработку протеаз, углеводов — амилазы. Амилаза расщепляет крахмал на мальтозу, изомальтозу, мальтотриозу и декстрины. Эндопептидазы *трипсин* и *химотрипсин*, а также *карбоксипептидаза* (экзопептидаза) секретируются поджелудочной железой в виде неактивных проферментов трипсиногена и химотрипсиногена. Трипсиноген активируется в просвете кишки под действием *энтерокиназы* — фермента щеточной клетки. Трипсин, в свою очередь, активирует трипсиноген, химотрипсиноген и прокарбоксипептидазу с образованием активных форм этих ферментов. Таким образом, энтерокиназа выступает в роли ключевого фермента для функционирования поджелудочной железы.

Активность *липазы* поджелудочной железы зависит от присутствия колипазы — кофермента, который также обнаружен в панкреатическом соке. Липаза приводит к отщеплению жирных кислот от триглицеридов в 1-м и 3-м положении, приводя к формированию моноглицеридов. *Экзокринная секреция поджелудочной железы* зависит от влияния нервной системы и гормональных факторов. Мозговая фаза секреции опосредуется ацетилхолином, кишечная — холецистокинином. Последний выделяется

из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки под действием аминокислот и жирных кислот. Механизм отрицательной обратной связи опосредован протеазами поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке. Секреция холецистокинина ингибируется перевариванием трипсинчувствительного холецистокининвысвобождающего пептида, который выделяется в просвете тонкой кишки либо под действием мониторингового пептида, содержащегося в панкреатическом соке.

Центроацинозные и протоковые клетки секретируют воду и бикарбонат. Секреция бикарбоната зависит по механизму отрицательной обратной связи от pH в просвете двенадцатиперстной кишки. Выработку бикарбоната стимулируют *секретин* и *холецистокинин*. Большое количество секретинсекретирующих клеток присутствует в двенадцатиперстной кишке.

Несмотря на то что для процесса переваривания требуется нормальная функция поджелудочной железы, признаки нарушения переваривания развиваются только после значительного угнетения функции железы (например, секреция липазы и колипазы должна быть снижена на 90–98 %).

Хотя амилаза и липаза присутствуют в поджелудочной железе уже на ранних этапах внутриутробного развития, секреция этих ферментов у новорожденных довольно ограничена. Содержание этих ферментов в двенадцатиперстной кишке, характерное для взрослых, достигается лишь в конце первого года жизни. Переваривание крахмала, который содержится во многих питательных смесях, зависит от того, какое количество амилазы слюны достигает двенадцатиперстной кишки. Это обстоятельство может объяснить диарею, которая развивается у новорожденных при кормлении смесями, содержащими большое количество полимеров глюкозы или крахмала. Секреция трипсиногена и химотрипсиногена у новорожденного находится на уровне 70 % таковой годовалого ребенка. Низкое содержание амилазы и липазы в двенадцатиперстной кишке может быть частично компенсировано амилазой слюны и липазой языка. Этим объясняется относительная непереносимость крахмала и жира у недоношенных новорожденных.

Литература

- Christian M., Edwards C., Weaver L. T. Starch digestion in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 116.

Werlin S. L., Lee P. C. Development of the exocrine pancreas. In: Fetal and Neonatal Physiology, 3rd.ed. / R. A. Polin, W. W. Fox (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2003 (in press).

Глава 430

Методы исследования функции поджелудочной железы

Функцию поджелудочной железы можно оценивать прямыми и косвенными методами. Прямую стимуляцию поджелудочной железы проводят, давая внутрь определенное количество кукурузного масла, сухого молока и глюкозы (тест Лундха) либо с помощью секретина и холецистокинина. Обычно используется трехпросветный зонд для разделения секрета поджелудочной железы различных типов. В аспирированном секрете определяют концентрацию бикарбоната и активность ферментов (трипсина, химотрипсина, липазы и амилазы). В настоящее время самым распространенным прямым методом исследования функции поджелудочной железы является сбор панкреатического сока при эндоскопии после его стимуляции с помощью секретина и холецистокинина. Активность ферментов поджелудочной железы можно определить и в кале. Чаще в кале оценивают активность трипсина, однако достоверность этих данных ниже по сравнению с химотрипсином. Самым достоверным методом является анализ содержания жира в кале.

Качественное исследование кала на *микроскопические гранулы жира* — самый распространенный метод скрининга мальабсорбции (см. гл. 421). Исследование любого образца кала по этому методу может дать как ложноотрицательный, так и ложноположительный результат. Предпочтительно применять 72-часовой сбор кала для последующего *количественного анализа содержания жира*. Кал обычно собирают в домашних условиях, а пациента просят вести подробную запись своей диеты, в которой рассчитывают содержание жира. Для сбора используют плотно закрывающийся пластиковый контейнер с известной массой, который родители хранят в морозильной камере. Замораживание позволяет лучше сохранить образцы и предупреждает

распространение запаха. Новорожденных одевают в подгузники обратной стороной внутрь, чтобы весь кал собрался в контейнер. В норме всасывание жира должно составлять не менее 93 % принятого внутрь.

У новорожденных с муковисцидозом повышен сывороточный уровень трипсиногена; во многих штатах это исследование вошло в стандарт скринингового обследования новорожденных. По мере усугубления поражения поджелудочной железы сывороточный уровень трипсиногена обычно падает ниже нормы.

Функцию поджелудочной железы можно также оценить с помощью дыхательного теста. Меченный радионуклидом триглицерид, чаще всего ^{14}C -триолеин, при приеме внутрь расщепляется панкреатической липазой в двенадцатиперстной кишке с выделением $^{14}\text{CO}_2$. Из-за выраженной радиоактивности и длительного периода полураспада ^{14}C это исследование не рекомендуется у детей. Стабильный нерадиоактивный изотоп ^{13}C имеет у детей массу преимуществ, однако его применение ограничено из-за технических сложностей определения $^{13}\text{CO}_2$ (необходимость масс-спектрофотометра).

ЛИТЕРАТУРА

Del Rosario M. A. F., Fitzgerald J. F., Gupta S. K. et al. Direct pancreatic measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin vs. secretin plus cholecystokinin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 28.

Глава 431

Экзокринные заболевания поджелудочной железы

Заболевания, сопровождающиеся недостаточностью поджелудочной железы. Помимо муковисцидоза другие заболевания поджелудочной железы, которые сопровождаются ее недостаточностью, у детей встречаются нечасто. К ним относят синдром Швахмана, изолированную недостаточность тех или иных ферментов, недостаточность энтерокиназы (см. п. 421.11), хронический панкреатит и белково-энергетическую недостаточность (см. п. 421.2).

Муковисцидоз (см. гл. 503). Муковисцидоз — самое распространенное смертельное наследственное заболевание и самая распространенная причина мальабсорбции у белых детей США. К концу первого года жизни у 85–90 % детей с муковисцидозом развивается недостаточность поджелудочной железы, которая без лечения чаще всего ведет к истощению. Лечение сопутствующей недостаточности поджелудочной железы улучшает процессы всасывания, нормализует развитие ребенка и стул. Определенные мутации гена муковисцидоза вызывают идиопатический хронический панкреатит.

Синдром Швахмана–Даймонда (см. т. 3, п. 189.1). Этот синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования (распространенность — 1:20 000 новорожденных) включает недостаточность поджелудочной железы, нейтропению, которая может быть периодической, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, метафизарный дизостоз, задержку развития и низкорослость. В грудном возрасте у пациентов нарушается рост, а кал жирный и зловонный, что свидетельствует о нарушении всасывания. Дифференциальная диагностика с муковисцидозом основана на нормальных результатах исследования хлоридов в поте, отсутствии гена муковисцидоза, наличии характерных изменений костей метафиза и большом содержании жира в поджелудочной железе по данным КТ. Даже на фоне адекватной заместительной терапии ферментными препаратами нарушение роста сохраняется. Недостаточность поджелудочной железы часто бывает преходящей, и по мере взросления стеаторея может самостоятельно разрешаться. Нейтропения может быть циклической. Рецидивирующие пиогенные инфекции (средний отит, пневмония, остеомиелит, дерматит, сепсис) весьма распространены и нередко приводят к смерти. Тромбоцитопения имеет место у 70 % пациентов, анемия — у 50 %. Миелодиспластический синдром развивается у 33 % пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда, а острый миелолейкоз — у 24 %. Гистологическое исследование поджелудочной железы позволяет обнаружить замещение ацинусов жировой тканью и небольшим количеством соединительной ткани. Островковые клетки и протоки обычно не изменены. Жировая ткань в поджелудочной железе имеет низкую плотность по данным КТ и МРТ. В хромосоме 7 обнаружен вероятный ген, который отвечает за развитие этого заболевания.

Синдром Пирсона. Это заболевание вызвано спорадической мутацией мтДНК, приводящей к нарушению окислительного фосфорилирования, и проявляется в виде тяжелой макроцитарной анемии и тромбоцитопении. Характерна вакуолизация клеток эритроидного и миелоидного ростков, а также кольцевидные сидеробласты в костном мозге. Помимо тяжелой недостаточности костного мозга задержке роста способствует недостаточность поджелудочной железы. Другие мутации мтДНК приводят к сахарному диабету (синдром Кирнса–Сейра, хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, сочетание сахарного диабета и глухоты). Мутации мтДНК передаются от матери детям обоего пола либо возникают спорадически.

Изолированная недостаточность ферментов. Описана изолированная недостаточность трипсинагена, энтерокиназы, липазы и колипазы. Хотя энтерокиназа является ферментом щеточной каемки, ее дефицит приводит к недостаточности поджелудочной железы, так как панкреатические ферменты остаются в неактивной форме. Недостаточность трипсинагена или энтерокиназы проявляется задержкой развития, гипопропротеинемией и отеками. Изолированная недостаточность амилазы чаще всего разрешается в возрасте 2–3 лет. Недостаточность амилазы не имеет первичного и постоянного характера.

Синдромы, сопровождающиеся недостаточностью поджелудочной железы. Агенезия поджелудочной железы, **синдром Йохансон–Близара** (недостаточность поджелудочной железы, глухота, небольшие размеры плода, микроцефалия, срединные эктодермальные дефекты черепа, задержка психомоторного развития, гипотиреоз, карликовость, отсутствие постоянных зубов и аплазия крыльев носа), а также врожденная гипоплазия поджелудочной железы и врожденная краснуха являются редкими причинами недостаточности поджелудочной железы. У некоторых детей с уменьшением количества внутривенных желчных протоков (синдром Алажилля, изолированное уменьшение количества протоков вне связи с каким-либо синдромом) также возможна недостаточность поджелудочной железы в сочетании с поражением печени. Недостаточность поджелудочной железы описана при атрезии и стенозе двенадцатиперстной кишки; она может наблюдаться при наследственной или ненаследственной гиперинсулинемии с гипогликемией (прежнее название — незидиобла-

стоз). В последнем случае для устранения гипогликемии прибегают к субтотальной (95–100 %) панкреатэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ginzberg H., Shin J., Ellis L. et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort. *J Pediatr* 1999; 135: 81.
- Toth T., Bokay J., Szonyi L. Detection of mtDNA deletion in Pearson syndrome by two independent PCR assays from Guthrie card. *Clin Genet* 1998; 53: 210.
- Weizman Z. An update on diseases of the pancreas in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 484.

Глава 432

Лечение недостаточности поджелудочной железы

Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы заместительной терапией ферментными препаратами кажется на первый взгляд простым. Однако на практике полностью избавиться от стеатореи удается не всегда, хотя креаторея обычно исчезает. Причиной тому служит различная активность липазы в представленных сегодня на рынке ферментных препаратах, неправильное их дозирование, неправильное время их назначения, а также инактивация липазы желудочным соком и феномен разрушения и инактивации липазы трипсином, содержащимся в этих же препаратах. Наиболее широко распространены препараты панкреаса, креон и ультрза; они имеют растворимую в кишечнике оболочку, которая препятствует разрушению ферментов под действием кислоты желудка.

Доза ферментных препаратов у детей зависит от количества съеденной пищи и подбирается опытным путем. Поскольку эти препараты содержат избыточное количество протеаз по сравнению с липазой, их дозу подбирают из потребности в 500–1500 МЕ/кг липазы на один прием пищи. Достаточной считается доза, которая приводит к нормализации цвета, объема, запаха кала и содержания в нем жира. Заместительную терапию ферментными препаратами следует проводить в начале и во время приема пищи. Таблетку нужно измельчить, а

порошок смешать с небольшим количеством пищи. Ферменты следует принимать и во время дополнительного приема пищи. Избыточное назначение ферментов не только не способствует улучшению всасывания, но может вызвать задержку развития и даже *фиброзное поражение толстой кишки* (см. ниже).

Если нормализовать всасывание жира не удается, следует назначить H_2 -блокаторы или ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы для подавления секреции соляной кислоты в желудке и улучшения доставки липазы в кишечник. Растворимая в кишечнике оболочка гранул также препятствует инактивации липазы под действием соляной кислоты желудка.

Побочные эффекты заместительной терапии ферментными препаратами поджелудочной железы включают аллергические реакции, повышение уровня мочевой кислоты и увеличение риска мочекаменной болезни. Фиброзное поражение толстой кишки, включающее ее фиброз и стриктуры, развивается через 7–12 мес. после высокодозной заместительной терапии ферментными препаратами (6500–58 000 МЕ/кг на прием пищи).

Литература

- Anthony H., Collins S. E., Davidson G. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 125.
- FitzSimmons S. C., Burkhart G. A., Borowitz D. et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1283.
- Leus J., Van Bierliet S., Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: A review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563.

Глава 433

Панкреатит

433.1. ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит — самое распространенное заболевание поджелудочной железы у детей, к наиболее частым причинам которого относят тупую травму живота, эпидемический паротит и другие вирусные заболевания, системные заболевания, пороки развития, мелкие камни желчных путей; другие причины встречаются реже (бокс 433.1). За-

◆ Бокс 433.1. Причины острого панкреатита у детей

Лекарственные препараты и токсические вещества

- Алкоголь
- Передозировка ацетаминофена (парацетамол)
- Азатиоприн
- L-аспарагиназа
- Циметидин
- Кортикостероиды
- Зальцитабин
- Диданозин
- Эналаприл
- Эритромицин
- Эстрогены
- Фуросемид
- 6-меркаптопурин
- Месаламин
- Метилдофа
- Пентамидин
- Сульфаниламиды
- Сулиндак
- Тетрациклин
- Тиазиды
- Вальпроевая кислота
- Яды (укус пауков, скорпионов)
- Винкристин

Наследственный панкреатит

- Ген наследственного панкреатита
- Ген муковисцидоза
- Ген *SPINK1*

Инфекции

- Аскаридоз
- Вирус Коксаки группы В
- Вирус Эпштейна–Барр
- Гепатит А, В
- Грипп А, В
- Леггоспироз
- Малярия
- Корь
- Эпидемический паротит
- Микоплазмоз
- Краснуха
- Синдром Рейе: ветряная оспа, грипп В

Нарушение оттока секрета

- Патология большого сосочка двенадцатиперстной кишки

- Аскаридоз
- Пороки развития желчных путей
- Желчнокаменная болезнь, микролитиаз и холедохолитиаз (формирование камней и желчной замазки)
- Клонорхоз
- Кисты желчного протока
- Осложнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии
- Раздвоенная поджелудочная железа
- Пороки развития протока поджелудочной железы
- Состояние после оперативного вмешательства
- Дисфункция сфинктера Одди
- Опухоль

Системные заболевания

- Дефицит α_1 -антитрипсина
- Опухоль головного мозга
- Диффузные болезни соединительной ткани
- Муковисцидоз
- Сахарный диабет
- Травма головы
- Гемохроматоз
- Гемолитико-уремический синдром
- Гиперлипидемия: типы I, IV, V
- Гиперпаратиреоз
- Болезнь Kawasaki
- Недостаточность питания
- Нарушение метаболизма органических кислот
- Узелковый полиартериит
- Язвенная болезнь
- Почечная недостаточность
- СКВ
- Трансплантация костного мозга, сердца, печени, почки, поджелудочной железы
- Васкулит

Травма

- Тупая травма
- Ожоги
- Жестокое обращение с ребенком
- Оперативное вмешательство
- Гипсовый корсет на все тело

частую причина острого панкреатита неясна либо связана с системным заболеванием. Все чаще причиной травматического панкреатита у детей становится жестокое обращение с детьми.

Патогенез. Точная последовательность событий, ведущих к развитию панкреатита, не определена. Классическая теория предполагает, что после

первоначального воздействия (например, обструкция протоков) лизосомные гидролазы вступают во взаимодействие с проферментами поджелудочной железы в ацидозных клетках. Нарушается отток секрета поджелудочной железы (по аналогии с холестазом) на фоне продолжения синтеза ферментов.

На следующем этапе происходит активация проферментов под действием катепсина, что ведет к самоперевариванию поджелудочной железы с дальнейшей активацией и высвобождением активных протеаз. Под действием фосфолипазы A2 происходит активация лецитина в токсичный лизолецитин. Профосфолипаза нестабильна и может активироваться небольшими количествами трипсина. Согласно современной теории, после воздействия провоцирующего фактора происходит высвобождение цитокинов и истощение антиоксидантной системы, что сопровождается нарушением оттока секрета поджелудочной железы и дальнейшей активацией проферментов. К защитным факторам здоровой поджелудочной железы относят: 1) процесс синтеза панкреатических протеаз в неактивном виде; 2) процесс разделения каждого пищеварительного фермента поджелудочной железы по секреторным гранулам при pH 6,2 и низкой концентрации кальция, что ограничивает активность трипсина; 3) присутствие ингибиторов протеаз как в цитоплазме, так и в зимогенных гранулах; 4) процесс, в ходе которого ферменты секретируются непосредственно в протоки. По данным гистологических исследований, интерстициальный отек развивается уже на ранней стадии острого панкреатита. Позже, по мере прогрессирования панкреатита возникает локализованный и сливной некроз в ткани железы, а повреждение кровеносных сосудов вызывает кровотечение. Иногда появляется воспалительный ответ брюшины.

Клинические проявления. У больного с острым панкреатитом отмечается боль в животе, неукротимая рвота и лихорадка. Постоянная боль в эпигастриальной области нередко заставляет ребенка занять вынужденное положение с согнутыми руками и ногами, сидя либо лежа на боку. Часто ребенок раздражителен и имеет болезненный внешний вид. Живот вздут, болезненный при пальпации, иногда при этом удается обнаружить объемное образование. В первые 24–48 ч боль усиливается; неукротимая рвота в это время может служить показанием к адекватной инфузионной терапии для восстановления водно-электролитного баланса. Прогноз при неосложненном остром панкреатите хороший.

Тяжелый острый панкреатит встречается у детей редко. При этом угрожающем жизни состоянии у ребенка возникает сильная тошнота, рвота и боль в животе. Возможны шок, лихорадка, желтуха, асцит, гипокальциемия и выпот в плевральную

полость, а также цианоз в околопупочной области (симптом Каллена) или в боковых отделах живота (симптом Грея Тернера). В поджелудочной железе развивается некроз, который может трансформироваться в воспалительный геморрагический очаг. Высокая летальность (около 50 %) связана с *синдромом системного воспалительного ответа* и полиорганной недостаточностью — развиваются шок, почечная недостаточность, ОРДС, ДВС-синдром, массивное желудочно-кишечное кровотечение, а также системная инфекция или инфекция органов брюшной полости. Дополнительная информация изложена в т. 2, п. 122.2.

Диагностика. Диагноз острого панкреатита обычно ставят на основании данных исследования активности сывороточной амилазы и липазы. Активность амилазы крови обычно повышена на протяжении 4 дней. Следует помнить, что это повышение вызывает и ряд других состояний, которые не сопровождаются панкреатитом (бокс 433.2). На мысль о панкреатите у ребенка с болью в животе может навести повышение активности амилазы слюны, однако лаборатория должна иметь возможность разделить изоферменты амилазы на фракции поджелудочной железы и слюны. На первом этапе заболевания у 10–15 % пациентов активность амилазы в крови не отличается от нормы. Активность липазы в крови более специфична в диагностике острого панкреатита по сравнению с амилазой; липазу определяют при подозрении на панкреатит у пациента с нормальными показателями амилазы. Активность липазы в крови остается повышенной обычно на 8–14 дней дольше, чем таковая амилазы. Следует помнить, что активность липазы крови может повышаться не только при панкреатите.

К другим отклонениям лабораторных показателей при остром панкреатите относят гемоконцентрацию, нарушение свертывания крови, лейкоцитоз, гипергликемию, глюкозурию, гипокальциемию, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и гипербилирубинемия.

По данным *рентгенографии* грудной клетки и живота можно обнаружить неспецифические признаки. На рентгенограмме грудной клетки нередко субсегментарные ателектазы, диффузная инфильтрация в нижних отделах легких, высокое стояние куполов диафрагмы, лево- (реже — правосторонний) плевральный выпот, выпот в полость перикарда, отек легких. На рентгенограмме живота вздутие отдельных петель тощей кишки, рас-

◆ **Бокс 433.2.** Дифференциальная диагностика гиперамилаземии

Патология поджелудочной железы

- Острый или хронический панкреатит
- Осложнения панкреатита (ложная киста, асцит, абсцесс)
- Ложный панкреатит

Патология слюнных желез

- Паротит (эпидемический паротит; паротит, вызванный стафилококком, ЦМВ, ВИЧ, вирусом Эпштейна-Барр)
- Сиаладенит (слоннокаменная болезнь, лучевой сиаладенит)
- Нарушения питания (нервно-психическая анорексия, булимия)

Патология органов брюшной полости

- Заболевания желчных путей (желчнокаменная болезнь)
- Перфорация при язвенной болезни
- Перитонит
- Кишечная непроходимость
- Аппендицит

Системные заболевания

- Метаболический ацидоз (сахарный диабет, шок)
- Почечная недостаточность, трансплантация
- Ожоги
- Беременность
- Лекарственные препараты (морфин)
- Травма головы
- Операции в условиях искусственного кровообращения

ширение поперечной ободочной кишки (признак «обрыва» кишки), парез кишки, кальцификация поджелудочной железы (при рецидивирующем панкреатите), размытые границы левой большой поясничной мышцы, ложные кисты поджелудочной железы, диффузная нечеткость изображения (признак асцита) и пузырьки газа вокруг поджелудочной железы.

Большое значение в диагностике и наблюдении детей с панкреатитом имеют данные *УЗИ* и *КТ*. К характерным признакам панкреатита относят увеличение поджелудочной железы, ее гипоехогенную структуру, отек, объемные образования железы, скопление жидкости или абсцессы (рис. 433.1), однако по меньшей мере у 20 % детей на раннем этапе острого панкреатита лучевые методы исследования не выявляют патологии. Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию или магнитно-резонансную холангиопанкреатографию применяют при рецидивирующем панкреатите,

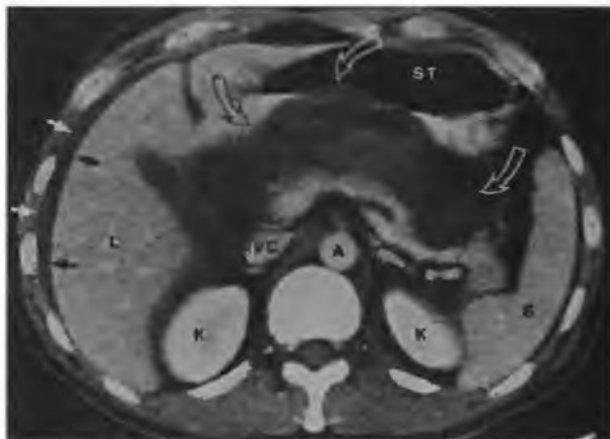


Рис. 433.1. Острый панкреатит. На КТ через тело поджелудочной железы виден ободок пониженной плотности вокруг железы, который соответствует зоне отека и скопления жидкости (*изогнутые стрелки*). Асцит наиболее заметен сбоку от печени (*маленькие стрелки*). Если перед КТ внутривенно ввести контрастный препарат, то воспаление железы будет казаться более плотным (светлее) (*Freeny P, Lawson T. The pancreas. In: Textbook of Diagnostic Imaging / C. E. Putman, C. E. Ravin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998:*

L — печень; A — аорта; К — почки; S — селезенка; IVC — нижняя полая вена; ST — желудок

раздвоенной поджелудочной железе, патологии сфинктера Одди или желчного пузыря. Для визуализации поджелудочной железы и желчных путей иногда прибегают к эндоскопическому УЗИ.

Лечение. Цель консервативного лечения сводится к устранению болевого синдрома и нормализации метаболического гомеостаза. Назначают адекватную обезболивающую терапию. Кроме того, следует восстановить и поддерживать водно-электролитный и минеральный баланс. При рвоте целесообразна аспирация содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд. При сохранении рвоты назначают голодание. В тяжелых случаях для профилактики инфицирования панкреонекроза назначают антибиотики. Эффекта обычно удается добиться в течение 2–5 дней. Кормление возобновляют после исчезновения рвоты, нормализации активности амилазы крови и разрешения других клинических проявлений.

Лечение при тяжелом остром панкреатите может включать зондовое или полное парентеральное питание, антибиотики, средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке, перитонеальный лаваж для снижения риска вторичной

инфекции. Эндоскопическое вмешательство целесообразно в том случае, если панкреатит вызван грубым анатомическим дефектом — стриктурой или конкрементом. Хирургическое лечение острого панкреатита проводят редко; в ряде случаев оно включает дренирование некротических масс или абсцесса поджелудочной железы.

Прогноз. Дети с неосложненным острым панкреатитом обычно чувствуют себя хорошо и выздоравливают в течение 2–5 дней. Если причиной панкреатита были травма или системное заболевание, то прогноз зависит от основного заболевания. Шкалы прогноза, применяемые у взрослых (критерии Ренсона или шкала АРАСНЕ), в педиатрии не используют. Методы определения в моче пептида активации трипсина — N-концевого полипептидного остатка, образующегося в процессе превращения трипсиногена в трипсин, а также пептида активации карбоксипептидазы В в настоящее время находятся в стадии изучения и не были опробованы у детей; в перспективе эти исследования могут стать самыми чувствительными методиками определения тяжести острого панкреатита.

Литература

- Baron T., Morgan D. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412.
- Braganza J. M. Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis. 1. Reappraisal of the evidence for aetiology. *Digestion* 2001; 63: 69.
- Pietzak M. M., Thomas D. W. Pancreatitis in childhood. *Pediatr Rev* 2000; 21: 406.
- Werlin S. L. Acute pancreatitis in children. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2001; 4: 403–8.
- Werlin S. L. Pancreatitis. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease* / R. Wyllie, J. S. Hyams (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. — P. 681–94.

433.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический рецидивирующий панкреатит у детей часто бывает наследственным вследствие врожденного порока системы протоков поджелудочной железы или желчных путей. Наследственный панкреатит передается по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, но различной экспрессивностью. Симптомы обычно развиваются в первые 10 лет жизни ребенка, однако на первом этапе они легкие. Длительность каждого приступа до самостоятельной ремиссии составляет 4–7 дней,

но по мере взросления ребенка их тяжесть повышается. Диагноз наследственного панкреатита можно установить по характерным сведениям семейного анамнеза. Обследование в период ремиссии не дает каких-либо четких признаков заболевания, за исключением кальцификации поджелудочной железы, ее ложных кист или недостаточности поджелудочной железы. Ген наследственного панкреатита обнаружен на длинном плече хромосомы 7 и назван геном катионного трипсиногена. Описаны разнообразные мутации гена у больных с наследственным панкреатитом. Патолфизиология наследственного панкреатита неясна. Согласно одной теории, катионный трипсиноген склонен к самоактивации и имеет чувствительную к трипсину точку расщепления. Утрата этой точки расщепления вследствие мутации соответствующего гена способствует самоперевариванию поджелудочной железы. Согласно другой теории, измененный катионный трипсиноген способен к более быстрой самоактивации по сравнению с нормальным трипсиногеном. Рецидивирующий или хронический панкреатит отмечают и при мутации других генов (например, гена *муковисцидоза CFTR*, особенно в области 5T-промотора, а также гена *SPINK1* — ингибитора трипсина поджелудочной железы).

Другие состояния, ассоциирующиеся с хроническим рецидивирующим панкреатитом, — гиперлипидемия (типы I, IV и V), гиперпаратиреоз и аскаридоз. В прошлом большинство случаев рецидивирующего панкреатита у детей рассматривали как идиопатическое заболевание, однако открытие по меньшей мере трех семейств генов, отвечающих за рецидивирующий панкреатит, способно изменить это положение. Врожденные нарушения системы протоков поджелудочной железы (например, раздвоенная поджелудочная железа) встречаются значительно чаще, чем полагали ранее.

Любому ребенку с двумя эпизодами панкреатита и более показано тщательное обследование. Определяют сывороточный уровень липидов, содержание кальция и фосфатов, исследуют кал на аскариды и уровень хлора в поте. Кроме того, выполняют оценку генов наследственного панкреатита, *SPINK1* и *CFTR*, проводят обзорную рентгенографию живота на предмет кальцификатов поджелудочной железы. В процессе УЗИ или КТ живота оценивают ложные кисты поджелудочной железы. Кроме того, пациентам с рецидивирующим панкреатитом исключают конкременты желчных путей.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография или магнитно-резонансная холангиопанкреатография позволяют оценить анатомию поджелудочной железы; они обязательны у пациентов, которым планируют операцию. Одно из этих исследований следует выполнять всем пациентам с идиопатическим, длительным или рецидивирующим панкреатитом, а также с наличием ложных кист поджелудочной железы перед оперативным вмешательством. В ходе эндоскопического вмешательства выполняют сфинктеротомию, удаляют конкременты, устанавливают эндопротезы в желчные пути или протоки поджелудочной железы. Эти методы позволяют избежать операции в тех случаях, в которых ранее она была неизбежна. По мере накопления опыта применения этой методики магнитно-резонансная холангиопанкреатография может дополнить или заменить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

Литература

- Mcloy R.* Chronic pancreatitis at Manchester, UK. *Digestion* 1998; 59: 36.
- Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al.* Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645.
- Werlin S. L., Taylor A.* ERCP. In: *Surgery of the Liver, Bile Ducts and Pancreas in Children*, 2nd ed. / E. R. Howard, M. D. Stringer, P. M. Colombani (eds.). — London: STM Publishing, 2002. — P. 509–20.
- Whitcomb D. C.* Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 531.

Глава 434

Ложная киста поджелудочной железы

Острый или хронический панкреатит в ряде случаев сопровождается формированием ложной кисты поджелудочной железы. Ложная киста — полое образование с фиброзной капсулой, располагающееся в сальниковой сумке. Она может увеличиваться и распространяться в любом направлении, приводя к разнообразным симптомам (рис. 434.1).

Ложную кисту поджелудочной железы подозревают при стойком эпизоде панкреатита либо при появлении объемного образования после эпизода



Рис. 434.1. Ложная киста. На контрольной КТ через 5 мес. после перенесенного острого панкреатита крупная ложная киста (PC). Скорее всего, эта киста не сможет разрешиться самостоятельно и потребует дренирования (Freeny P, Lawson T. The pancreas. In: *Textbook of Diagnostic Imaging* / C. E. Putman, C. E. Ravin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998)

панкреатита. Клиническая картина включает болевой синдром, тошноту и рвоту. Самым распространенным признаком служат пальпируемое объемное образование в животе (50 % пациентов) и желтуха (10 % больных), а также асцит и гидроторакс (чаще слева).

Самые информативные методы диагностики этого состояния — УЗИ, КТ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Основным методом служит УЗИ благодаря своей простоте, доступности и достоверности данных. Последовательные УЗИ показали, что большинство мелких ложных кист (менее 6 см) разрешаются самостоятельно. Через 2–4 нед. после разрешения острого панкреатита всем пациентам рекомендуется УЗИ живота для исключения формирования ложной кисты.

Лечение пациентов со стойкой клинической симптоматикой, обусловленной ложной кистой, сводится к оперативному вмешательству. В настоящее время за исключением случаев осложненной или рецидивирующей ложной кисты прибегают к чрескожному или эндоскопическому дренированию ложной кисты; ранее для этого требовалась открытая операция. Для хирургического дрениро-

вания ложной кисты необходимо, чтобы срок ее формирования составлял 4–6 нед.; чрескожное или эндоскопическое дренирование можно выполнять раньше. Перед хирургическим лечением необходима эндоскопическая ретроградная или магнитно-резонансная холангиопанкреатография, чтобы оценить анатомическую структуру образования и наметить план оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

Cooperman A. M. An overview of pancreatic pseudocysts: The emperor's new clothes revisited. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 391.

Глава 435

Опухоли поджелудочной железы

Новообразования. Опухоли поджелудочной железы могут иметь эндокринное или неэндокринное происхождение. К опухолям эндокринного происхождения относят *инсулиному* и *гастриному*. Эти и другие опухоли обнаруживают при синдроме МЭН типа I с аутосомно-доминантным типом наследования. Гипогликемия, сопровождающаяся высоким уровнем инсулина для данного уровня глюкозы, либо стойкая к лечению язвенная болезнь желудка (синдром Золлингера–Эллисона) позволяют заподозрить опухоли поджелудочной железы (см. гл. 427). Большинство гастрином развивается за пределами поджелудочной железы. Оптимальным методом лечения служит их хирургическое удаление. При невозможности обнаружить первичную опухоль либо при ее метастазировании радикальную операцию не проводят, а назначают ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы с целью угнетения секреции кислоты в желудке. Гастрэктомия таким пациентам в настоящее время не рекомендуется.

Панкреатическая холера (синдром Вернера–Моррисона) обычно обусловлена секретией ВИП у пациентов с ВИПомой (см. табл. 427.2). Уровень ВИП в сыворотке крови часто, но не всегда бывает повышенным. Лечение сводится к оперативному удалению опухоли. При отсутствии возможности хирургического лечения назначают октреотид ацетат (циклический соматостатин или сандоста-

тин) — аналог соматостатина. Описаны опухоли поджелудочной железы, секретирующие различные гормоны, включая глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид.

Панкреатобластома, аденокарцинома поджелудочной железы, цистаденома и рабдомиосаркома встречаются редко. Специфической опухолью детского возраста является *панкреатобластома* — эмбриональная опухоль, секретирующая α -фетопротеин, которая может содержать как эндокринные, так и экзокринные элементы. Опухоль злокачественная, но ее особенности не определены из-за малой распространенности. Предоперационная химиотерапия показана в тех случаях, когда радикальная операция невозможна. Хирургическое лечение может привести к излечению; назначают и адъювантную химиотерапию, хотя ее эффективность не определена. Рак поджелудочной железы встречается преимущественно у взрослых; на его долю приходится до 2 % случаев рака и до 5 % случаев летального исхода у больных раком. Рак поджелудочной железы у детей крайне редок; окончательные причины его развития не установлены. Некоторые наследственные синдромы, включая наследственный панкреатит и МЭН типа I, сопровождаются повышенной частотой рака поджелудочной железы у взрослых. *Опухоль Франца* (папиллярная кистозная опухоль) обычно развивается у девочек и молодых женщин. К характерным симптомам относятся боль и объемное образование в животе либо желтуха. Оптимальное лечение сводится к хирургическому удалению опухоли.

Инсулинома или стойкая гиперинсулинемия с гипогликемией новорожденных (незидиобластоз) сопровождается симптомами гипогликемии. При неэффективности консервативного лечения показана субтотальная или тотальная панкреатэктомия (см. т. 2, гл. 140). Как осложнение лечения возможны недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет.

Киста поджелудочной железы образуется при болезни Гиппеля–Линдау. Солидные и кистозные папиллярные опухоли могут напоминать различные этапы развития поджелудочной железы; особенности их течения предстоит уточнить. Известны случаи метастазирования, однако адъювантная химиотерапия после оперативного иссечения опухоли до настоящего времени не рекомендуется.

Диагноз ставят по данным КТ. Единственным эффективным методом лечения служит иссече-

ние опухоли в ходе оперативного вмешательства. Прогноз благоприятен при радикальном удалении эндокринных опухолей и крайне неблагоприятен при раке, даже при условии обширной операции. У детей, которые выжили после субтотальной или тотальной панкреатэктомии, может быть снижен экзо- и эндокринный резерв поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnson P. R., Spitz L. Cysts and tumors of the pancreas. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 209.
 Montemarano H., Lonergan G. J., Bulas D. I. et al. Pancreatoblastoma: Imaging findings in 10 patients and review of the literature. *Radiology* 2000; 214: 476.

Раздел 6 Печень и желчные пути

Глава 436

Развитие и функция печени и желчных путей

Майкл Д. Бейтс (Michael D. Bates),
 Уильям Ф. Балистрери
 (William F. Balistreri)

В процессе раннего эмбриогенеза гастрюляции формируется три эмбриональных зародышевых листка: энтодерма, мезодерма и эктодерма. Печень

и система желчных протоков берут начало из клеток вентральной энтодермы первичной кишки, а их развитие можно разделить на три различных процесса (рис. 436.1). Во-первых, в результате неизвестных пока механизмов вентральная энтодерма первичной кишки приобретает способность получать сигналы из мезодермы сердца. Эти сигналы в форме различных факторов роста фибробластов и белков — регуляторов морфогенеза кости вызывают спецификацию клеток, которые будут формировать печень, и активацию специфических для печени генов. В моделях на животных отмечено, что такая спецификация происходит еще до образования ви-



Рис. 436.1. Процесс раннего развития печени (Zaret K. S. Liver specification and early morphogenesis. *Mech Dev* 2000; 92: 83–8; печатается с разрешения):

А — вентральная часть первичной кишки приобретает способность получать сигналы из сердечной мезодермы; Б — отдельные клетки энтодермы вентральной кишки подвергаются спецификации; в них активируются специфические печеночные гены под влиянием сигналов из мезодермы; В — специфицированные клетки мигрируют в поперечную перегородку и дают начало морфогенезу печени

Таблица 436.1

Белки, необходимые для нормального развития печени, по данным экспериментальных исследований у животных

Функция/белки	Семейство/функция
<i>Факторы роста</i>	
Белки-регуляторы морфогенеза костей 2,4,7	Семейство трансформирующего фактора роста-β
FGF-1, FGF-2, FGF-8	Семейство факторов роста фибробластов
Фактор роста гепатоцитов	Семейство белков, содержащих крингл-домен
<i>Протеинкиназы</i>	
I-кВ-киназа 2	Серинтреониновая протеинкиназа
Важный модулятор NF-κB	Модулятор протеинкиназ
Митоген-активированная киназа 4	Серинтреониновая протеинкиназа
<i>Рецепторы</i>	
FLK-1	Рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
Met	Рецептор фактора роста гепатоцитов
<i>Факторы транскрипции</i>	
GATA-4	Семейство цинковых пальцев
Ядерный фактор гепатоцитов-3β	Семейство крылатой спирали
Ядерный фактор гепатоцитов-4α	Ядерный рецептор с неизвестным лигандом
Hes	Семейство гомеобокс
Hlx	Семейство гомеобокс
Jun/AP-1	Семейство bZIP
Регуляторный фактор транскрипции-1, содержащий ионы металла	Семейство цинковых пальцев
NF-κB p65 субъединица (RelA)	Фактор транскрипции
N-мус	Основное семейство спираль-петля-спираль
Ptch1	Семейство гомеобокс
X-box связывающий белок-1	Семейство bZIP

димого зачатка печени. На следующем этапе эти новые специфицированные клетки мигрируют в краниальном и вентральном направлении в область поперечной перегородки, и к 4-й неделе беременности начинается *морфогенез* печени. Рост и развитие вновь образованного зачатка печени требует его взаимодействия с эндотелиальными

клетками. Все белки, имеющие важное значение для развития печени у млекопитающих, представлены в табл. 436.1.

В вентральной брыжейке происходит пролиферация мигрирующих клеток из анастомозирующих печеночных тяжей, которая вместе с сетью примитивных печеночных клеток, синусоидов и перегородочной мезенхимы формирует основную единицу архитектоники печени — печеночную дольку (рис. 436.2). Большая *краниальная* часть печеночного дивертикула (печеночная часть) в итоге формирует печеночную паренхиму и внутripеченочные желчные протоки; *каудальная* (пузырная) часть дает начало желчному пузырю, пузырному протоку и общему желчному протоку. Печеночные дольки можно обнаружить на 6-й неделе беременности. Желчные капиллярные структуры, которые включают микроворсинки и контакты, представляют специализированные участки мембраны гепатоцитов и появляются очень рано, а уже к 6–7-й неделе формируются крупные желчные капилляры, окруженные несколькими гепатоцитами. Внутripеченочные желчные протоки формируются ветвлением и перестройкой печеночного протока; этот процесс завершается к 3-му месяцу внутриутробного развития. Реканализация пузырного протока и желчного пузыря происходит к 7–8-й неделе (см. рис. 436.2, В).

В печеночной экскреторной (билиарной) системе межклеточные желчные капилляры открываются в мельчайшие желчные протоки; последние дают начало междольковым желчным протокам, которые следуют вместе с терминальными ветвями воротной вены. В воротах печени внутripеченочные протоки расходятся с ветвями воротной вены и сливаются, формируя систему внепеченочных желчных протоков. Протоки правой и левой долей формируют общий печеночный проток. Объединяясь с пузырным протоком, он дает начало общему желчному протоку. Последний следует вдоль правого края малого сальника оканчивается интрамуральным дуоденальным сосочком. Объединение общего желчного протока и протока поджелудочной железы формирует ампулу этого сосочка (фатеру ампулу), которая посредством сфинктера Одди регулирует ток желчи в кишку, предотвращает попадание желчи в проток поджелудочной железы, а также кишечного содержимого в протоки.

Печеночный кровоток у плода осуществляется с участием печеночной артерии, а также воротной

гепатоцитов) и содержат мало гликогена. Близко к родам гепатоциты начинают преобладать, а их размеры и содержание гликогена увеличиваются. У доношенного ребенка на 2-м месяце жизни гемопоз в печени практически отсутствует. По мере увеличения плотности расположения гепатоцитов при внутриутробном развитии ребенка относительный объем синусоидов снижается. При рождении на долю печени приходится 5 % массы тела, а у взрослого человека этот показатель составляет лишь 2 %.

У здорового новорожденного некоторые метаболические процессы незрелые, что связано и с особой активностью различных ферментов, характерной для плода. Многие функции печени у плода (снабжение питательными веществами, удаление конечных продуктов метаболизма и токсинов) выполняет организм матери. Метаболизм печени плода — это в первую очередь синтез белков для нужд роста. Ближе к родам основная функция печени сводится к выработке и хранению важных питательных веществ, экскреции желчи и формированию выведения метаболитов. Адаптация к самостоятельной жизни требует синтеза ферментов *de novo*. Начало этих процессов зависит от наличия субстрата и гормонального влияния плаценты у плода, а также от характера пищи и воздействия гормонов в период новорожденности.

Ультраструктура печени

Гепатоциты имеют разнообразные ультраструктурные особенности, которые отражают их биологические функции (рис. 436.3). Во-первых, гепатоциты, подобно иным эпителиальным клеткам, несимметричны, а их структура и функция ориентированы по направлениям. В итоге различные отделы клеточной мембраны гепатоцитов имеют особые функции. В области синусоид возможен двунаправленный трансмембранный транспорт: одни вещества поступают в печень через систему воротной вены, а другие ее покидают. Мембраны прилегающих гепатоцитов в желчных капиллярах имеют тесный контакт, который препятствует возвращению секретруемых веществ обратно в синусоиды. Внутри гепатоцита разнообразные органеллы служат местом метаболической и синтетической активности печени. В многочисленных митохондриях происходит окисление и метаболизм разнообразных веществ (окисление жирных кислот, ключевые процессы

глюконеогенеза, а также хранение и высвобождение макроэргических веществ). В гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, сети трубочек и цистерн, происходят разнообразные процессы, включая синтез белков и триглицеридов, а также метаболизм лекарственных препаратов. Эндоплазматический ретикулум — это основной компонент микросомной фракции, полученной при центрифугировании гомогената печени. Низкая активность связанных с микросомами ферментов у плода служит причиной относительной неэффективности метаболизма ксенобиотиков (лекарственных препаратов). Аппарат Гольджи принимает участие в упаковке белков, а возможно, и в секреции желчи. Пероксисомы гепатоцитов представляют собой цитоплазматические органеллы, снабженные одной мембраной, и содержат ферменты (оксидазы и каталаза), необходимые для метаболизма липидов и желчных кислот. Лизосомы содержат многочисленные гидролазы, которые играют роль в процессе внутриклеточного переваривания. Цитоскелет гепатоцита, представленный нитями актина и других белков, распределен по всей клетке, преимущественно в области клеточной мембраны. Микрофиламенты и микротрубочки могут играть роль в процессе опосредованного рецепторами эндоцитоза, секреции желчи, а также в поддержании цитоархитектоники и подвижности клетки.

Метаболические функции печени

Метаболизм углеводов. В печени происходит непрерывный контроль уровня глюкозы в крови. В печени содержатся запасы углевода гликогена — полимера глюкозы, который по потребности быстро гидролизует с образованием глюкозы (гликогенолиз). Для поддержания постоянного уровня глюкозы гепатоциты также могут продуцировать свободную глюкозу в процессе глюконеогенеза. Глюконеогенез происходит и в печени плода, однако после рождения она существенно повышается. Сразу после рождения ребенок зависит от процесса гликогенолиза в печени; таким образом, у новорожденного глюкоза образуется в процессе как гликогенолиза, так и глюконеогенеза. Синтез гликогена начинается у плода на 9-й неделе развития, однако самая высокая скорость накопления запасов гликогена отмечается ближе к родам, когда печень содержит в 2–3 раза больше гликогена, чем у взрослого человека. Большая часть этих запасов

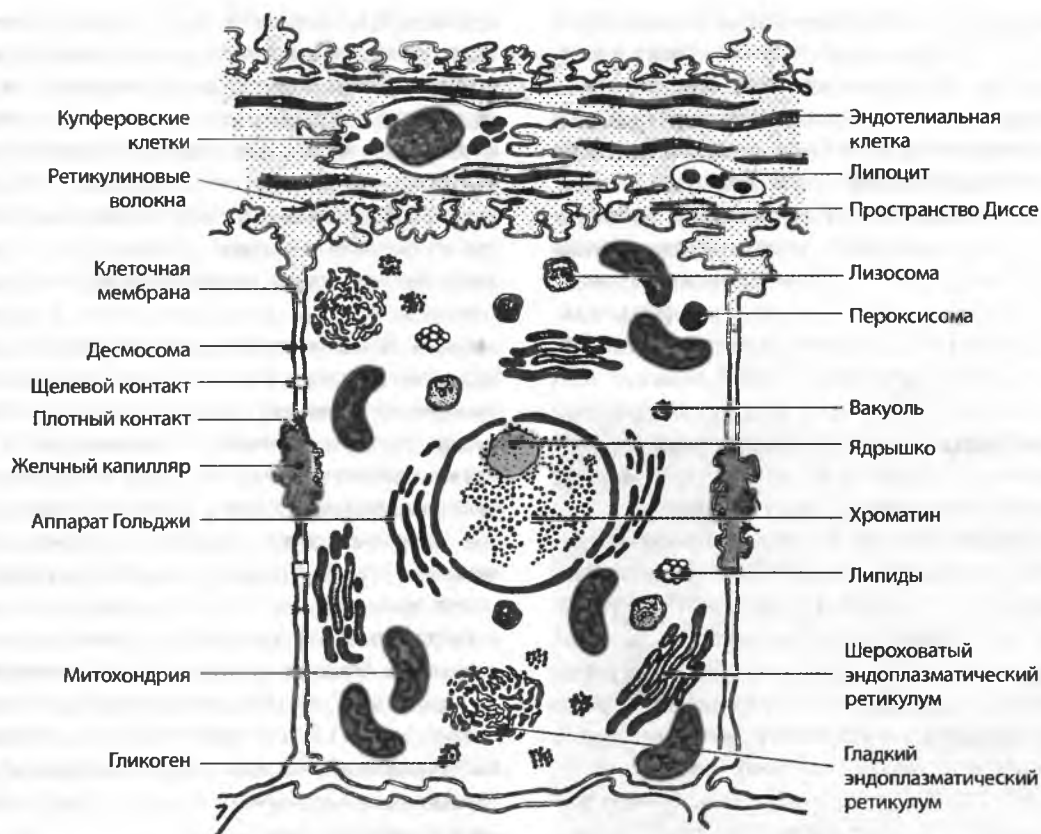


Рис. 436.3. Схема ультраструктуры и органелл гепатоцитов (Sherlock S. Hepatic cell structure. In: Diseases of the Liver and Biliary System, 6th ed. / S. Sherlock (ed.). — Oxford: Blackwell Scientific, 1981. — P. 10; печатается с разрешения)

расходуется в ранний послеродовой период. Вторичное накопление начинается лишь спустя 2 нед. жизни, а запасов взрослого человека здоровому доношенному новорожденному удается достичь к 3-й неделе. Колебание уровня глюкозы в крови у недоношенного новорожденного объясняется и тем, что эффективная регуляция синтеза, хранения и распада гликогена устанавливается лишь к концу доношенной беременности. Углеводы пищи (например, галактоза) превращаются в глюкозу, однако у новорожденного сохраняется зависимость от глюконеогенеза во время недостаточного поступления глюкозы с пищей, особенно при ограниченных запасах гликогена.

Метаболизм белков. Во время фазы быстрого роста плода специфические декарбоксилазы, которые ограничивают скорость биосинтеза важных полиаминов, имеют более высокую активность по сравнению со зрелой печенью. Скорость синтеза альбумина и секреторных белков в развивающейся

печени соответствует количеству эндоплазматического ретикулума. Синтез альбумина у плода начинается в 7–8 нед. и повышается в обратной зависимости от уровня α -фетопротейна — основного белка плода на раннем этапе развития. К 3–4 мес. беременности печень плода способна продуцировать фибриноген, трансферрин и ЛПНП. С этого периода плазма плода содержит представителей каждого класса основных белков, однако их концентрация существенно ниже таковой у доношенного новорожденного.

Динамика содержания отдельных белков в постнатальном периоде разнообразна. Концентрация липопротеидов каждого класса резко возрастает в первую неделю жизни и достигает уровня плато, который почти не меняется до периода полового развития. Концентрация альбумина у новорожденного низкая (около 2,5 г/дл), однако достигает показателей взрослого человека (3,5 г/дл) по прошествии нескольких месяцев. Показатели це-

рулоплазмина и факторов комплемента медленно повышаются до уровня взрослого человека в первый год жизни. В отличие от этого концентрация трансферрина при рождении соответствует уровню взрослого, снижается к 3–5 мес., затем повышается вновь, приобретая постоянное значение. Низкая активность отдельных белков оказывает влияние на характер питания ребенка; например, низкая активность цистатион-γ-лиазы (γ-цистатионазы) нарушает процесс присоединения сульфгидрильной группы к метионину, поступающему с пищей, в процессе синтеза цистеина. Таким образом, при недостаточности указанного фермента цистеин должен поступать с пищей. Аналогичная потребность может возникать и в других, содержащих серу аминокислотах, например в таурине.

Метаболизм липидов. Окисление жирных кислот представляет собой основной источник энергии у новорожденного, дополняя роль гликогенолиза и глюконеогенеза. Новорожденные плохо переносят длительное голодание, в том числе из-за ограниченной способности печени к кетогенезу. В первые несколько дней жизни в печени уже происходит окисление жирных кислот. Молоко — основной источник энергии у новорожденного; оно богато жирами и содержит мало углеводов, поэтому для поддержания достаточного уровня глюкозы в крови требуется активация глюконеогенеза. При ограниченном поступлении глюкозы из эндогенных жирных кислот образуются кетоны; этот процесс дает энергию для глюконеогенеза в печени и является альтернативным источником энергии для метаболизма головного мозга. При избыточном поступлении углеводов в печени образуются триглицериды. Метаболические процессы с участием липидов и липопротеидов происходят преимущественно в печени; незрелость печени или заболевания влияют на концентрацию липидов и липопротеидов.

Биотрансформация. Новорожденные имеют ограниченную способность метаболизировать определенные лекарственные препараты в связи с недоразвитием микросомного компонента в печени (микросомы являются местом окислительных и восстановительных реакций, а также гидролиза и конъюгации — основных процессов метаболизма лекарственных препаратов). По данным исследования микропрепаратов печени плода, основные компоненты монооксигеназной системы — цитохром P450, восстановленная форма НАДФ и цитохром с-редуктаза — присутствуют в незначи-

тельном количестве. У доношенного новорожденного глюкуронилтрансфераза печени и ферменты, принимающие участие в окислении полициклических ароматических углеводов, имеют очень низкую активность. Связанные с возрастом различия фармакокинетики весьма значительны. К примеру, период полувыведения ацетаминофена у новорожденного сходен с таковым у взрослого, тогда как период полувыведения теофиллина у недоношенного новорожденного составляет 100 ч, у взрослого — лишь 5–6 ч. Эти различия метаболизма, равно как и другие факторы (связывание с белками плазмы, выведение почками), определяют дозу препарата, позволяющую избежать токсичности. Драматичными примерами чрезмерной восприимчивости новорожденных детей к лекарственным препаратам может служить реакция на прием хлорамфеникола (серый синдром) или бензилового спирта и его производных (неэффективная конъюгация с глюкуроновой кислотой и глицином соответственно). Низкая концентрация антиоксидантов (витамина E, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) в печени плода и новорожденного обуславливает повышенную восприимчивость к радикалами кислорода и активацию перекисного окисления липидов.

Реакции конъюгации (превращают лекарственные препараты или их метаболиты в формы, выводящиеся с желчью) также катализируются микросомными ферментами в печени. У новорожденных снижена активность глюкуронилтрансферазы, которая превращает неконъюгированный билирубин в конъюгированную с глюкуроновой кислотой форму, экскретируемую в желчь. Таким образом, глюкуронилтрансфераза является ферментом, который определяет скорость экскреции билирубина. Активность трансферазы после рождения повышается очень быстро даже у недоношенных детей; это свидетельствует о том, что активность определяется в первую очередь не гестационным возрастом, а самим фактом рождения. Активность микросомных ферментов стимулирует выведение фенобарбитала, рифампицина и других индукторов цитохрома P450. И напротив, циметидин тормозит активность микросомного цитохрома P450.

Экскреторная функция печени. Экскреторная функция печени и ток желчи тесно связаны с экскрецией желчных кислот и их кругооборотом. Желчные кислоты — основной продукт деградации холестерина. Их внедрение в мицеллы с холесте-

ном и фосфолипидами способствует растворению и кишечному всасыванию липофильных веществ — жиров, поступающих с пищей, и жирорастворимых витаминов. Секреция желчных кислот — это основной фактор, определяющий ток желчи у взрослого человека. Таким образом, зрелость метаболических процессов, связанных с желчными кислотами, влияет на всю экскреторную функцию печени, включая экскрецию с желчью эндогенных и экзогенных веществ.

У человека в печени синтезируется две основные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая кислоты. Перед экскрецией они конъюгируют с глицином и таурином. В ответ на прием пищи происходит сокращение желчного пузыря и поступление желчных кислот в кишечник, где они способствуют перевариванию и всасыванию жиров. После завершения этого процесса желчные кислоты сами всасываются из терминального отдела подвздошной кишки посредством специфического активного транспорта. Через систему воротной вены они возвращаются в печень, где захватываются гепатоцитами и повторно экскретируются в желчь. У взрослых в такой кишечно-печеночный кругооборот вовлечено 90–95 % циркулирующих желчных кислот. Те кислоты, которые не всосались в дистальном отделе подвздошной кишки, подвергаются действию бактериальной флоры; в процессе дегидроксилирования и деконъюгации образуются вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая кислоты. У взрослых людей в состав желчи входят как первичные, так и вторичные кислоты, которые всасываются в дистальном отделе кишки.

У новорожденных реабсорбция желчных кислот в подвздошной кишке, а также их захват печенью из крови воротной вены ограничены. Последний фактор приводит к повышению сывороточной концентрации желчных кислот у здорового новорожденного до таких значений, которые в ином случае могли бы указывать на патологию печени. Общий запас желчных кислот у новорожденного примерно в 2 раза ниже, чем у взрослого, а их концентрация в проксимальном отделе тонкой кишки зачастую настолько низка, что не позволяет формировать мицеллы (критической считается концентрация 2 ммоль/л). Таким образом, у новорожденных снижено всасывание жиров и жирорастворимых витаминов, но такое снижение не достигает уровня мальабсорбции. Преходящие

эпизоды физиологического холестаза или физиологической стеатореи влияют на режим кормления ребенка с малой массой тела, однако не имеют какого-либо клинического значения у здорового доношенного новорожденного. По завершении периода новорожденности нарушения метаболизма желчных кислот могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию печени, желчных путей и кишечника (бокс 436.1).

◆ **Бокс 436.1.** Причины нарушения метаболизма желчных кислот и кишечнопеченочного кругооборота

Нарушения биосинтеза (транспорта) желчных кислот

- Врожденные нарушения биосинтеза желчных кислот: недостаточность редуктазы, изомеразы
- Внутрпеченочный холестаз (гепатит новорожденных)
- Прогрессирующий семейный внутрпеченочный холестаз
- Приобретенные нарушения синтеза желчных кислот в связи с тяжелым заболеванием печени

Нарушения доставки желчных кислот в кишечник

- Целиакия (вялое сокращение желчного пузыря)
- Обструкция внепеченочных желчных протоков (атрезия желчных протоков)

Нарушение кишечнопеченочного кругооборота желчных кислот

- Внешний желчный свищ
- Муковисцидоз
- Синдром слепой петли (с накоплением желчи усилением всасывания в тощей кишке, сброс содержимого желудка из двенадцатиперстной кишки в подвздошную)
- Накопление желчи в кишке под действием лекарственных препаратов (например, холестирамин)

Нарушение всасывания желчных кислот

- Первичное нарушение всасывания желчных кислот (неэффективный активный транспорт в подвздошной кишке или его отсутствие)
- Вторичное нарушение всасывания желчных кислот
- Заболевания или резекция подвздошной кишки
- Муковисцидоз

Нарушение захвата или внутриклеточного метаболизма желчных кислот

- Паренхиматозные заболевания печени (острый гепатит, цирроз печени)
- Обратный выход желчных кислот из клетки
- Портокавальный анастомоз
- Холестаз

ЛИТЕРАТУРА

- Bates M. D., Balistreri W. F.* The gastrointestinal tract: Development of the human digestive system. In: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 7th ed. / A. A. Fanaroff, R. J. Martin (eds.). — St. Louis: Mosby, 2002. — P. 1255–63.
- Bezerra J. A.* Liver development: A paradigm for hepatobiliary disease in later life. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 203–16.
- Desmet V. J.* Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variations on the theme «ductal plate malformation». *Hepatology* 1992; 16: 1069–83.
- Duncan S. A.* Transcriptional regulation of liver development. *Dev Dyn* 2000; 219: 131–42.
- Karpen S. J., Suchy F. J.* Structural and functional development of the liver. In: *Liver Disease in Children*, 2nd ed. / F. J. Suchy et al. (eds.) — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 3–21.
- Meier P. J., Stieger B.* Molecular mechanisms of bile formation. *News Physiol Sci* 2000; 15: 89–93.
- Rudolph A. M.* Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. *Hepatology* 1983; 3: 254–8.
- Shneider B. L.* Intestinal bile acid transport: Biology, physiology, and pathophysiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 407–17.
- Zaret K. S.* Liver specification and early morphogenesis. *Mech Dev* 2000; 92: 83–8.
- Zaret K. S.* Hepatocyte differentiation: from the endoderm and beyond. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 568–74.

Глава 437

Проявления заболеваний печени

Вики Ли Нг (Vicky Lee Ng), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)

Патоморфологические проявления

Изменения в структуре и функции печени могут быть острыми или хроническими; реакция печени на повреждение клеток также разнообразна. Поражение гепатоцитов может приводить к воспалению или клеточной гибели (некроз); последний может сопровождаться заживлением с формированием рубца (фиброз) или узловых регенерацией. Цирроз представляет собой конечный результат практически любого прогрессирующего заболевания печени.

Воспаление и/или некроз отдельных гепатоцитов возможен в результате вирусной инфекции, воздействия лекарственного или токсического вещества, гипоксии, иммунного заболевания или в связи с врожденным нарушением обмена веществ. Патологический процесс сопровождается заживлением, продолжающимся повреждением клеток с развитием хронических изменений, а в редких случаях — массивным повреждением печени.

Холестаз — альтернативный или сопутствующий ответ на повреждение, обусловленный обструкцией вне- или внутривнутрипеченочных протоков. Холестаз приводит к накоплению в крови тех веществ, которые в норме экскретируются с желчью (прямой билирубин, холестерин, желчные кислоты и микроэлементы). В биоптате печени удастся обнаружить желчный пигмент. При внепеченочном холестазах желчный пигмент можно обнаружить в междольковых желчных протоках или во всей паренхиме в виде «желчных озер» или инфаркта. При обструкции внутривнутрипеченочных протоков поражение гепатоцитов или нарушение нормальной физиологии печени ведет к ограничению скорости секреции растворов и воды. К вероятным причинам относятся изменения 1) ультраструктуры или цитоскелета гепатоцитов; 2) органелл, отвечающих за секрецию желчи; 3) активности ферментов или переносчиков; 4) проницаемости аппарата желчных капилляров. В итоге развивается картина, которая по клиническим признакам может быть неотличима от обструктивного холестаза.

Цирроз, который при гистологическом исследовании выглядит в виде тяжелой соединительной ткани, соединяющих центральную вену и ветви воротной вены с формированием узелков в паренхиме, представляет собой возможную терминальную стадию любого острого или хронического заболевания печени. Цирроз может развиваться после перенесенного острого, хронического гепатита или токсического поражения печени (постнекротический цирроз) либо после хронической обструкции желчных путей (билиарный цирроз печени). Цирроз может быть **крупноузловым**, когда узлы различного размера (до 5 см) разделены широкими перегородками, либо **мелкоузловым** (одинаковые узлы величиной до 1 см отделены тонкими перегородками), иногда смешанным. Прогрессирующее развитие соединительной ткани при циррозе нарушает печеночный кровоток, а тем самым и

функцию гепатоцитов. Кроме того, повышенное сопротивление в системе воротной вены приводит к портальной гипертензии.

Первичные опухоли печени обсуждаются в гл. 597. Печень может **вторично** поражаться при новообразованиях (метастазы в печень) и других заболеваниях (болезни накопления, жировая дистрофия печени), включая системные заболевания и инфекционные процессы. Кроме того, печень страдает при венозном застое или при острой гипоксии с гибелью гепатоцитов.

Клинические проявления

Гепатомегалия. Причины увеличения печени разнообразны (бокс 437.1). Понятие нормального размера печени основано на возрастных клинических показателях, например: 1) уровень, на который печень выступает из-за реберной дуги; 2) границы печеночной тупости при перкуссии; 3) длина вертикальной оси печени, которая определяется лучевыми методами исследования. В норме у детей нижний край печени расположен на 2 см ниже реберной дуги, у новорожденных — до 3,5 см по правой среднеключичной линии. Превышение этих показателей свидетельствует об увеличении печени. Верхнюю границу *печеночной тупости* определяют перкуссией; нижний край пальпируют по правой среднеключичной линии. Такой метод более информативен, чем определение лишь нижней границы, поскольку воспроизводимость последнего показателя невысока.

Печень увеличивается по мере взросления и роста детей обоего пола; в возрасте 1 нед. размер составляет 4,5–5,0 см, а к году он увеличивается до 7–8 см у мальчиков и 6,0–6,5 см у девочек. Нижний край правой доли печени смещается вниз (*доля Риделя*) и может пальпироваться в виде широкого объемного образования у некоторых здоровых людей. У некоторых пациентов с циррозом увеличенную левую долю печени можно пальпировать в эпигастральной области. Смещение печени вниз под действием диафрагмы или органов грудной клетки может создать ложное представление о гепатомегалии.

При исследовании печени следует обращать внимание на ее консистенцию, границы, возможную болезненность, наличие объемных образований или сосудистого шума; кроме того, у всех пациентов определяют размер селезенки, исключают

асцит и печеночные признаки при хроническом заболевании печени.

УЗИ информативно для определения *размера и консистенции печени*, а также *желчного пузыря*. Гиперэхогенная паренхима печени может отмечаться при метаболических заболеваниях (гликогенозы), жировой дистрофии печени (ожирение, истощение, лечение кортикостероидами). У детей с сепсисом возможно растяжение желчного пузыря. При атрезии желчных путей желчный пузырь часто отсутствует. Длина желчного пузыря в норме варьирует от 1,5 до 5,5 см (в среднем 3 см) у грудных детей и от 4 до 8 см у подростков; толщина желчного пузыря у детей всех возрастов составляет 0,5–2,5 см.

Желтуха. Желтый оттенок склер, кожи и слизистых оболочек — признак гипербилирубинемии (см. т. 1, п. 42.3). Клинические проявления желтухи у детей и взрослых возможны при повышении сывороточной концентрации билирубина до 2–3 мг/дл (34–51 мкмоль/л), однако у новорожденных признаки желтухи могут отсутствовать при сохранении уровня билирубина в пределах 5 мг/дл (85 мкмоль/л). Желтуха может быть самым ранним и единственным признаком заболевания печени. Поражение печени следует заподозрить у ребенка даже с легкой желтухой при наличии темной мочи и обесцвеченного (ахолического) стула. В подобных случаях показано немедленное обследование ребенка.

Количественным показателем желтухи служит уровень общего билирубина в крови. Билирубин присутствует в плазме в четырех формах: 1) *непрямой (неконъюгированный) билирубин*, который прочно связан с альбумином; 2) *свободный, или несвязанный, билирубин* (именно он ведет к билирубиновой энцефалопатии, поскольку может проникать через клеточные мембраны); 3) *прямой, или конъюгированный, билирубин* (единственная фракция, которая появляется в моче); 4) *дельта-фракция билирубина* (билирубин, ковалентно связанный с альбумином), который появляется в сыворотке при нарушении экскреции конъюгированного билирубина печенью у пациентов с заболеваниями печени и желчных путей. Дельта-фракция позволяет конъюгированному билирубину длительно находиться в сыворотке, а потому замедляет разрешение желтухи. Хотя термины «прямой» и «непрямой» билирубин используются идентично терминам «конъюгированный» и «неконъюгированный» билирубин, эти названия имеют несколько разную смысловую

◆ Бокс 437.1. Механизмы развития гепатомегалии

ПОВЫШЕНИЕ ЧИСЛА ИЛИ РАЗМЕРА КЛЕТОК В ПЕЧЕНИ

Болезни накопления:

- *Жир*: недостаточность питания, ожирение, метаболические заболевания печени (например, нарушение окисления жирных кислот и заболевания типа синдрома Рейе), инфузии липидов (полное парентеральное питание), муковисцидоз, сахарный диабет, воздействие лекарственных препаратов, беременность
- *Специфические болезни накопления жиров*: болезнь Гоше, Ниманна–Пика, Вольмана
- *Гликогены*: гликогеноз (дефекты многих ферментов), полное парентеральное питание, дети от матерей, страдающих сахарным диабетом, синдром Беквита
- *Прочие заболевания*: дефицит α_1 -антитрипсина, болезнь Вильсона, гипервитаминоз А, гемохроматоз новорожденных

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Увеличение гепатоцитов (гепатит)

- Вирусный — острый и хронический
- Бактериальный — сепсис, абсцесс, холангит
- Токсический — лекарственный

Увеличение клеток Купфера

Аутоиммунный

- Хронический гепатит
- Саркоидоз
- СКВ
- Склерозирующий холангит

ИНФИЛЬТРАЦИЯ

Первичная опухоль печени

- Доброкачественная
 - Печеночноклеточная
 - Очаговая узловая гиперплазия
 - Узловая регенераторная гиперплазия
 - Печеночноклеточная аденома
- Мезодермальные
 - Гемангиоэндотелиома новорожденного
 - Мезенхимная гамартома

- Кистозные образования
 - Киста общего желчного протока
 - Киста печени
 - Гематома
 - Паразитарная киста
 - Абсцесс печени (в том числе при амебиазе)
- Злокачественные
 - Печеночноклеточные
 - Гепатобластома
 - Печеночноклеточный рак
 - Мезодермальные
 - Ангиосаркома
 - Недифференцированная эмбриональная саркома

Вторичные или метастатические опухоли

- Лимфома
- Лейкоз
- Гистиоцитоз
- Нейробластома
- Опухоль Вильмса

УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ СОСУДОВ

Нарушение оттока по печеночным венам

- Веноокклюзионная болезнь
- Тромбоз печеночной вены (синдром Бадда–Киари)
- Стеноз печеночной вены

Надпеченочные причины

- Сердечная недостаточность
- Заболевания перикарда
- Тампонада сердца
- Констриктивный перикардит
- Заболевания системы крови: серповидноклеточная анемия, галассемия

УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Врожденный фиброз печени

Болезнь Кароли

Обструкция внепеченочных протоков

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ (ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ?) ГЕПАТОМЕГАЛИЯ

нагрузку, поскольку прямая фракция включает как конъюгированный, так и дельта-билирубин. Повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови часто наблюдается при любой форме холестаза.

Обследование ребенка любого возраста с желтухой должно включать определение как неконъюгированного, так и конъюгированного билирубина. Непрямая гипербилирубинемия может быть проявлением повышенной продукции билирубина, гемолиза, угнетением захвата билирубина печенью или нарушением метаболизма билирубина

(бокс 437.2). Прямая гипербилирубинемия (более 20 % общего билирубина) отражает угнетение экскреции билирубина поврежденными гепатоцитами или поражение желчных путей (наблюдается при сепсисе, эндокринных и метаболических заболеваниях, воспалении печени или обструкции желчных путей) (бокс 437.3).

Зуд. Выраженный распространенный зуд может развиваться у пациентов с холестазом — прямой гипербилирубинемией. Зуд не зависит от ее выраженности; у пациентов с интенсивным желтым

◆ Бокс 437.2. Дифференциальная диагностика непрямой гипербилирубинемии

ПОВЫШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА ИЗ ГЕМА

Гемолитические заболевания (врожденные или приобретенные)

- Изоиммунные гемолитические анемии (у новорожденных, острая или поздняя реакция на трансфузию, аутоиммунные)
 - Переливание резус-несовместимой крови
 - Переливание несовместимой крови по системе АВО
 - Переливание несовместимой крови по другим группам
- Врожденный микросфероцитоз
- Наследственный эллиптоцитоз
- Пикноцитоз новорожденных
- Дефекты ферментов эритроцитов
- Гемоглобинопатии
 - Серповидноклеточная анемия
 - Талассемия
 - Прочие
- Сепсис
- Микроангиопатия
 - Гемолитико-уремический синдром
 - Гемангиома
 - Механическая травматизация (протезированный сердечный клапан)
- Незффективный эритропоэз
- Прием лекарственных препаратов
- Инфекции
- Внутренняя гематома
- Полипитемия
 - У детей, матери которых страдают сахарным диабетом
 - При внутриутробном переливании крови (у реципиента)
 - Позднее пересечение пуповины

СНИЖЕННАЯ ДОСТАВКА НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА ПЛАЗМЫ К ГЕПАТОЦИТАМ

Правожелудочковая недостаточность
Портокавальный анастомоз

СНИЖЕНИЕ ЗАХВАТА БИЛИРУБИНА ГЕПАТОЦИТАМИ

- Предположительный дефицит переносчиков ферментов
- Конкурентная ингибция
- Желтуха от материнского молока
 - Синдром Люеца-Дрисколла
 - Ингибция препаратами (например, рентгеноконтрастными)
- Прочие состояния
- Гипотиреоз
 - Гипоксия
 - Ацидоз

СНИЖЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА В ЦИТОЗОЛЕ (СНИЖЕНИЕ БЕЛКОВ Y И Z)

Конкурентная ингибция
Лихорадка

СНИЖЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ (КОНЬЮГАЦИИ)

- Желтуха новорожденных (физиологическая)
- Ингибция (лекарственными препаратами)
- Наследственное (синдром Криглера-Найяра)
- I типа (полное отсутствие фермента)
 - II типа (частичная недостаточность фермента)
- Синдром Жильбера
- Угнетение функции печеночных клеток

КИШЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНЫЙ КРУГООБОРОТ

- Кишечная непроходимость
- Атрезия подвздошной кишки
 - Болезнь Гиршпрунга
 - Муковисцидоз
 - Стеноз привратника
- Антибиотикотерапия

ЖЕЛТУХА ОТ МАТЕРИНСКОГО МОЛОКА

оттенком кожи, слизистых оболочек и склер зуда может не быть, но возможна и обратная картина. Несмотря на то что важное значение в развитии зуда имеют компоненты желчи, его природа многофакторная, что подтверждает эффективность различных лекарственных средств, назначаемых при зуде, — секвестрантов желчных кислот (холестирамин), желчегонных препаратов (фенобарбитал или урсодезоксихолевая кислота), антагонистов опиатных рецепторов, антигистаминных препаратов и антибиотиков (например, рифампицин). При неэффективности консервативных мер накладывают частичный внешний билиодигестивный анастомоз.

Паукообразная гемангиома. У пациентов с хроническим заболеванием печени возможны телеангиэктазии, они состоят из центральной пульсирующей артериолы, от которой отходят мелкие извитые венулы, и чаще возникают на лице и груди. Предполагают, что причиной их служит нарушение метаболизма эстрогенов в пораженной печени.

Пальмарная эритема. У пациентов с хроническим заболеванием печени также возможна пятнистая эритема, чаще на возвышении большого пальца и мизинца, а также на кончиках пальцев кистей, в связи с расширением сосудов и повышением скорости кровотока.

◆ **Бокс 437.3.** Дифференциальная диагностика холестаза новорожденных и детей грудного возраста**ИНФЕКЦИИ**

Бактериальный сепсис

Вирусный гепатит

- Гепатиты А, В, С (редко)
- ЦМВ-инфекция
- Краснуха
- Инфицирование ВПГ, герпесвирусом 6 и 7 типов
- Инфицирование вирусом varicella-zoster
- Инфицирование вирусом Коксаки
- Инфицирование ЕСНО-вирусом
- Инфицирование реовирусом 3 типа
- Инфицирование парвовирусом В19
- ВИЧ-инфекция

Прочие заболевания

- Токсоплазмоз
- Туберкулез
- Листериоз

ТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Связанное с парентеральным питанием

Сепсис (например, с источником в мочевых путях) с эндотоксемией

Токсическое воздействие лекарственных средств

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нарушения метаболизма аминокислот

- Тирозинемия
- Нарушения метаболизма липидов
- Болезнь Вольмана
- Болезни Ниманна–Пика (типа С)
- Болезнь Гоше
- Нарушения метаболизма углеводов
- Галактоземия
- Фруктоземия
- Гликогеноз IV типа
- Нарушения биосинтеза желчных кислот
- Другие метаболические нарушения
- Дефицит α_1 -антитрипсина
- Муковисцидоз
- Идиопатический гипопитуитаризм
- Гипотиреоз
- Синдром Целлевегера (цереброгенаторенальный синдром)
- Гемохроматоз новорожденных

- Индийский детский цирроз/синдром отложения избытка меди в печени

- Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- Врожденные нарушения гликозилирования
- Митохондриальные болезни печени

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ/ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Трисомия Е

Синдром Дауна

Синдром Донахью (лептечаунизм)

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Внутрипеченочный холестаз — стойкий

- Идиопатический гепатит новорожденных
- Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия)
- Гипоплазия или снижение числа внутрипеченочных желчных протоков
- Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
- Внутрипеченочный холестаз — рецидивирующий
- Семейный доброкачественный рецидивирующий холестаз в сочетании с лимфедемой (синдром Аагенаеса)

Врожденный фиброз печени

Болезнь Кароли (кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков)

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Атрезия желчных протоков

Склерозирующий холангит

Стеноз желчных протоков

Аномалия холедохопанкреатодуктального соединения

Спонтанная перфорация желчных протоков

Киста общего желчного протока

Объемное образование (новообразование, конкремент)

Желчная/слизистая пробка (гемолитическая болезнь новорожденных)

ПРОЧИЕ

Гистиоцитоз X (из клеток Лангерганса)

Шок и гипоперфузия

Сопутствующий энтерит

Сопутствующая кишечная непроходимость

Ксантомы. Существенное повышение уровня сывороточного холестерина (более 500 мг/дл) у больных с хроническим холестазом может сопровождаться отложением липидов в дерме и подкожных тканях. Темные узелки сначала появляются на разгибательной поверхности конечностей, реже отмечаются ксантелазмы на веках.

Портальная гипертензия. По воротной вене кровь оттекает от органов брюшной полости (брюшной отдел ЖКТ, поджелудочная железа и селезенка) в синусоиды печени. Нормальный градиент давления между воротной веной и венами большого круга кровообращения составляет 3–6 мм рт. ст.; рост этого показателя выше 10 мм рт.

ст. характеризуется клинически значимой портальной гипертензией — основным осложнением цирроза, которое, в свою очередь, вызывает два самых распространенных и потенциально смертельных осложнения — асцит и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

Асцит. Причиной асцита могут быть патология мочевых путей, метаболические заболевания (например, лизосомные болезни накопления), врожденные или приобретенные пороки сердца и водянка плода. Способствуют накоплению жидкости в брюшной полости: 1) снижение онкотического давления плазмы; 2) повышение капиллярного гидростатического давления; 3) повышение онкотического давления асцитической жидкости; 4) снижение гидростатического давления асцитической жидкости. Кроме того, следует исключать патологическую задержку натрия почками (см. гл. 452). Наличие асцита у ребенка с хроническим заболеванием печени означает, что у него имеется два предрасполагающих фактора: портальная гипертензия и печеночная недостаточность.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Вены пищевода представляют собой самую важную с клинической точки зрения систему портокавальных анастомозов в связи с их склонностью к разрыву и высокой вероятностью угрожающего жизни кровотечения. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода возникает в результате повышения давления в них, что приводит к изменению их диаметра и повышению напряжения в стенке. Превышение давлением предела прочности стенки вены вызывает ее разрыв. Учитывая высокую скорость кровотока и высокое давление в зоне портокавального анастомоза, а также отсутствие естественных механизмов остановки кровотечения в этой зоне, подобное осложнение нередко приводит к смерти в результате кровопотери.

Энцефалопатия. Печеночная энцефалопатия может сопровождаться любыми неврологическими проявлениями и быть довольно выраженной, хотя наиболее распространены скрытые формы в виде снижения успеваемости в школе, депрессии или вспышек гнева. Печеночная энцефалопатия может быть рецидивирующей, провоцироваться сопутствующими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов, кровотечением, водно-электролитными или кислотно-основными нарушениями. Клиническая картина печеночной энцефалопатии

зависит от наличия портокавального шунтирования, нарушений гематоэнцефалического барьера, а также от взаимодействия токсических метаболитов с головным мозгом. К ее доказанным причинам относится нарушение метаболизма аммиака, синергичное действие нейротоксинов либо появление «ложных медиаторов» в результате дисбаланса аминокислот в плазме крови.

Эндокринные нарушения при заболеваниях печени гораздо чаще встречаются у взрослых, чем у детей. Их причиной служит изменение синтеза, хранения и метаболизма гормонов в печени. Белки, которые связываются с гормонами в плазме крови, также синтезируются в печени; все стероидные гормоны проходят конъюгацию в печени и экскретируются с мочой. Несостоятельность этих функций может иметь серьезные клинические последствия. Эндокринные нарушения могут возникать и вследствие истощения или дефицита отдельных веществ.

Патология почек. В организме существует тесная связь между патологией почек и печени. Системные заболевания или интоксикации поражают оба органа одновременно либо паренхиматозное заболевание печени может оказывать вторичное отрицательное воздействие на функцию почек (существуют и обратные ситуации). При заболеваниях печени и желчных путей возможно избыточное выделение натрия и воды, нарушение концентрационной способности почек и метаболизма калия. Причиной асцита у пациентов с циррозом может быть избыточная задержка натрия в почках с последующим увеличением ОЦК либо задержка натрия на фоне снижения эффективного объема плазмы. *Гепаторенальным синдромом* называют функциональную почечную недостаточность у пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Патофизиология этого феномена до конца не изучена, но основным его этапом является интенсивное сужение сосудов в почках, опосредованное гемодинамическими, гуморальными или нейрогенными механизмами, с сопутствующей системной вазодилатацией. Диагноз подтверждают наличием олигурии (диурез менее 1 мл/кг/сут), характерных отклонений электролитного состава мочи (натрий в моче < 10 ммоль/л, экскретируемая фракция натрия < 1 %, соотношение концентрации креатинина в моче к его концентрации в сыворотке < 10 и нормальные данные микроскопии осадка мочи), а также отсутствием гиповолемии и исключением

другой патологии почек. Оптимальное лечение — своевременная трансплантация печени, после чего возможно полное восстановление функции почек.

Поражение легких. *Гепатопульмональный синдром* характеризуется типичной триадой — гипоксемией, расширением внутрилегочных сосудов и поражением печени. При этом состоянии развивается внутрилегочной сброс крови справа налево, что приводит к обеднению кислородом крови в большом круге кровообращения. У ребенка с хроническим заболеванием печени, одышкой или снижением работоспособности, а также цианозом (особенно губ и пальцев), наличием симптома барабанных палочек или снижения насыщения крови кислородом менее 96 %, особенно в положении стоя, следует подозревать гепатопульмональный синдром. Лечение сводится к своевременной трансплантации печени, после чего отмечается восстановление функции легких.

Рецидивирующий холангит. Восходящая инфекция желчных путей наблюдается у детей чаще всего при холестазах; возбудителями выступают *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Enterococcus spp.* При неэффективности консервативной терапии у ребенка с рецидивирующим холангитом и хроническим холестазом методом выбора служит трансплантация печени.

Прочие проявления поражения печени

К неспецифическим признакам острого и хронического поражения печени относят: 1) *анорексию*, чаще всего у пациентов с безжелтушным гепатитом и циррозом на фоне хронического холестаза; 2) *вздутие или боль в животе* в результате асцита, перитонита или спланхномегалии; 3) *недостаточность питания или задержку роста*; 4) *кровотечение*, которое может быть связано с нарушением синтеза факторов свертывания крови (холестаз в сочетании с дефицитом витамина К или выраженное поражение печени) либо с портальной гипертензией и гиперспленизмом. При гиперспленизме также возможны угнетение синтеза некоторых специфических факторов свертывания, выработка измененных белков либо изменение количества и функции тромбоцитов. Кроме того, поражение печени может сопровождаться увеличенным периодом полувыведения некоторых лекарственных препаратов.

437.1. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕРОЯТНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Адекватное обследование ребенка или подростка с подозрением на патологию печени включает тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование и умелую интерпретацию полученных данных. Дополнительное обследование основано на рассудительном выборе инструментальных методов исследований, которые завершаются биопсией печени либо использованием лучевых методик. Большинство так называемых печеночных проб в действительности не отражает изолированную функцию печени: повышение активности сывороточных трансаминаз отражает повреждение клеток, а уровня иммуноглобулинов — иммунный ответ на это повреждение; в свою очередь, повышение сывороточного уровня билирубина может свидетельствовать о любом из нескольких видов нарушений его метаболизма, которые описаны в боксах 437.2 и 437.3. Любой изолированный биохимический показатель дает лишь ограниченную информацию, которую следует рассматривать только с учетом клинической картины и данных анамнеза. Самый рациональный подход врача сводится к ознакомлению с обоснованием, показаниями и недостатками избранной группы исследований, чтобы иметь возможность давать ответ на любой интересующий вопрос.

При обследовании пациента с вероятной патологией печени следует последовательно ответить на следующие вопросы: 1) имеется ли у пациента поражение печени?; 2) если да, то какова его природа?; 3) какова его тяжесть?; 4) возможно ли специфическое лечение?; 5) как можно оценить ответ на лечение?; 6) каков прогноз?

Биохимические исследования. Лабораторные исследования, которые часто проводят для диагностики заболеваний печени, включают активность трансаминаз в сыворотке крови, билирубина (общего и отдельных фракций), ЩФ, альбумина, ПВ, международное нормализованное отношение (МНО). Эти исследования дополняют друг друга и позволяют оценить синтетическую и экскреторную функции печени, а также указать на природу заболевания (например, воспаление или холестаз).

Острое повреждение печени (паренхиматозное поражение) при вирусном гепатите, лекарственном или токсическом поражении печени, шоке, гипок-

семи или метаболических заболеваниях чаще всего сопровождается заметным повышением активности аминотрансфераз. Холестаз (обструктивное поражение) сопровождается забросом компонентов желчи в сыворотку крови; при этом повышается уровень общего и прямого билирубина, а также желчных кислот в крови. Прирост активности ЩФ, 5'-нуклеотидазы и ГГТП являются чувствительными маркерами обструкции или воспаления в желчных путях.

Тяжесть поражения печени отражают: 1) *клинические признаки* (энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, усиление желтухи, резкое уменьшение объема печени из-за массивного некроза или асцит) или 2) *биохимические нарушения* (гипогликемия, гипераммониемия, электролитные нарушения, длительная гипербилирубинемия, выраженная гипоальбуминемия или увеличение ПВ и МНО вне зависимости от назначения препаратов витамина К).

Оценка *конъюгированных и неконъюгированных фракций* билирубина позволяет провести дифференциальную диагностику гипербилирубинемии, которая может быть связана с гемолизом либо поражением печени. Преимущественное повышение прямого билирубина представляет собой довольно чувствительный маркер паренхиматозного заболевания и нарушения экскреторной функции печени, тогда как повышение активности трансаминаз более характерно для поражения гепатоцитов.

Аланинаминотрансфераза (АлАТ) — фермент, специфичный для печени, тогда как *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) присутствует и в других органах. Самое заметное повышение активности АсАТ и АлАТ может быть при остром поражении печеночных клеток: острый вирусный гепатит, токсическое поражение печени, гипоксия или гипоперфузия могут сопровождаться повышением этих показателей в несколько тысяч раз. Параллельный рост активности аминотрансфераз после тупой травмы живота может свидетельствовать о поражении печени. Различный характер повышения или снижения активности АсАТ и АлАТ может в ряде случаев дать очень ценную информацию. Так, при остром гепатите повышение активности АлАТ обычно значительнее, чем АсАТ. При алкогольном поражении печени, фульминантной эховирусной инфекции и различных метаболических заболеваниях отмечают преимущественный рост активности АсАТ. При хроническом заболевании печени

или холестаза повышение активности трансаминаз менее выражено. *Жировая дистрофия печени неалкогольной этиологии*, или *неалкогольный жировой гепатоз*, представляет собой хроническое заболевание печени, которое наблюдается у детей с ожирением и сопровождается повышенной активностью трансаминаз крови. Особой характеристикой данного состояния служит полное совпадение гистологической картины с алкогольным поражением печени.

Синтетическую функцию печени отражает уровень *альбумина* и других *белков в сыворотке* крови, а также показатели *ПВ* и *МНО*. При подозрении на нарушение синтетической функции целесообразно оценить количество *глобулина* и относительное содержание его фракций. У пациентов с аутоиммунным гепатитом зачастую очень высок уровень гамма-глобулина, повышен титр антител к гладким мышцам, а также антинуклеарных, антимитохондриальных антител и антител к микросомным антигенам печени и почек. Восстановление высокого показателя *α-фетопротейна* может свидетельствовать об аденоме печени или наследственной тирозинемии. Гипоальбуминемия, вызванная угнетением синтетической функции печени, может осложнять любое тяжелое заболевание печени и быть фактором прогноза. У пациентов с тяжелым поражением печени или фульминантной печеночной недостаточностью может развиваться дефицит *фактора V* и *витамина К-зависимых факторов* свертывания (*II, VII, IX и X*). Если показатели ПВ и МНО увеличены в результате нарушения всасывания витамина К (например, вследствие холестаза) либо недостаточного поступления этого витамина с пищей, то парентеральное введение витамина К приводит к нормализации уровня ПВ и МНО в течение 24 ч. Отсутствие эффекта препаратов витамина К свидетельствует о заболевании печени. Стойкое снижение уровня фактора VII у пациента с фульминантным заболеванием печени свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Интерпретацию результатов биохимического исследования следует проводить с учетом возрастных изменений. К примеру, активность *щелочной фосфатазы* существенно зависит от возраста. У ребенка с нормальным ростом возможно выраженное повышение этого показателя в связи с поступлением в кровь изофермента, который содержится в костях; чаще всего повышение активности ЩФ отмечают у быстро растущих подростков. Таким

образом, изолированное повышение активности ЩФ не говорит о заболевании печени или желчных путей при условии нормальных показателей других печеночных проб. Активность *5'-нуклеотидаза* и *ГТПП* повышается при холестазах и является более специфичным критерием диагностики заболеваний печени и желчных путей. *5'-нуклеотидаза* располагается в мембране синусоидов и желчных капилляров, но отсутствует в костях. Активность *ГТПП* повышена у новорожденных и быстро снижается по мере взросления ребенка. Концентрация *холестерина*, напротив, с возрастом растет. Уровень холестерина может быть сильно повышен у пациентов с холестазами вне зависимости от его характера (обструкция внутри- или внепеченочных желчных протоков). С другой стороны, при остром заболевании печени (например, при гепатите) показатель холестерина может быть снижен.

Интерпретацию показателей *аммиака* в крови следует проводить с осторожностью в связи с изменчивостью его физиологических значений и сложностью лабораторной оценки.

Биопсия печени. Результаты биопсии печени в сочетании с клиническими данными в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз. Исследование образцов ткани печени проводят для: 1) установления точного гистологического диагноза при холестазах у новорожденных, при хроническом активном гепатите, метаболических заболеваниях печени, при подозрении на синдром Рейе, при внутрипеченочном холестазах (недостатке желчных протоков), врожденном фиброзе печени либо неизвестной причине портальной гипертензии; 2) анализа ферментов с целью выявления врожденных нарушений обмена веществ; 3) оценки накапливающихся веществ (меди, железа либо определенных метаболитов). Биопсия печени позволяет оценить ответ на лечение или обнаружить осложнения под влиянием препаратов с вероятным гепатотоксическим действием, которые включены в следующий перечень, но не ограничены им: аспирин, антибактериальные и противогрибковые средства (эритромицин, миноциклин, кетоконазол, изониазид), антимаболиты, противоопухолевые и противосудорожные средства.

У детей всех возрастов пункционную биопсию печени легко выполнить через кожу. Количество полученной ткани, даже у маленьких детей, обычно достаточно для гистологического и биохимического исследования (если последнее кажется не-

обходимым). Чрескожную биопсию печени можно безопасно выполнить ребенку уже в возрасте 1 нед. — в большинстве случаев требуется седация и местная анестезия. К противопоказаниям относятся увеличение ПВ и МНО, тромбоцитопения, подозрение на сосудистое, кистозное поражение или инфекционный процесс по ходу иглы, а также тяжелый асцит. Таким образом, если инфузия свежемороженой плазмы и тромбоцитной массы не позволяет нормализовать ПВ, МНО и уровень тромбоцитов, для взятия образца печени лучше выбрать другую методику. К возможным вариантам относят взятие образца ткани хирургом во время открытой лапаротомии либо трансюгулярный доступ под контролем УЗИ или рентгеноскопии в специально оборудованных условиях. Риск осложнений (кровотечение, гематома, артериовенозные свищи, пневмоторакс или желчный перитонит) невысок.

Лучевые методы исследования печени. Хотя лучевые методы не позволяют установить точный гистологический или биохимический диагноз, существует возможность ответить на конкретные вопросы, например обусловлена ли гепатомегалия накоплением жира и гликогена либо опухолью и кистой. Лучевые методы позволяют наметить план дальнейшего обследования и лечения, например оценить необходимость чрескожной биопсии печени, а при обнаружении обструкции желчных путей немедленно направить пациента к хирургу. Выбор метода лучевого исследования должен быть частью четко сформулированного диагностического подхода, что позволяет избежать лишних методик.

Обзорная рентгенография живота позволяет обнаружить гепатомегалию, но тщательное физикальное обследование дает более достоверные данные о величине печени. Плотность печени может казаться сниженной у пациентов с жировой дистрофией либо более плотной при отложении тяжелых металлов, например железа. Объемное образование печени или желчных путей может смещать заполненные воздухом петли кишки. Кальцификаты в печени могут свидетельствовать о паразитозе или злокачественном новообразовании, в сосудах — о тромбозе (например, воротной вены), а в желчном пузыре или желчных путях — о желчнокаменной болезни и холестазах. Газ можно обнаружить в толще печени (абсцесс), желчных путях или системе воротной вены (некротический энтероколит).

УЗИ позволяет определить размер, структуру и кровотоки печени. Повышенная эхогенность наблюдается при жировой дистрофии; возможны объемные образования печени до 1–2 см. УЗИ заменило холангиографию в диагностике камней в желчном пузыре и желчных путях. Даже у новорожденных УЗИ позволяет определить размер желчного пузыря, дилатацию желчных путей и кисту общего желчного протока. У детей с атрезией желчных путей в ходе УЗИ удается обнаружить маленький желчный пузырь либо его полное отсутствие, а также отсутствие общего желчного протока и признак треугольного тяжа — треугольное/трубчатое эхогенное образование в области бифуркации воротной вены, которое представляет собой фиброзные остатки у ворот печени. У пациентов с портальной гипертензией при доплеровском УЗИ можно оценить проходимость воротной вены, наличие коллатерального кровообращения, размер селезенки и количество асцитической жидкости. УЗИ позволяет обнаружить даже минимальные признаки асцита. Доплеровское УЗИ визуализирует проходимость сосудов после ортотопической трансплантации печени.

КТ предоставляет информацию, сходную с УЗИ, но она менее пригодна у детей до 2 лет из-за небольшого размера структур, малого содержания жира в брюшной полости, создающего контраст, а также необходимости седации или общей анестезии ребенка. Альтернативой служит МРТ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография весьма информативна в дифференциальной диагностике заболеваний желчных путей. КТ и МРТ более информативны по сравнению с УЗИ для выявления очаговых изменений — опухолей, кист или абсцессов. КТ с контрастированием позволяет обнаружить новообразования, плотность которых мало отличается от плотности самой печени. При подозрении на опухоль печени КТ оптимально подходит для определения ее анатомического размера, солидной или кистозной природы, а также васкуляризации, дает возможность обнаружить небольшие различия плотности паренхимы. При жировой дистрофии средний коэффициент абсорбции печени снижается, повышена плотность при диффузном отложении железа, гликогенозах. КТ и МРТ позволяют более точно оценить уровень обструкции желчных путей по сравнению с УЗИ. КТ и УЗИ можно использовать в качестве контроля в процессе пункционной биопсии печени, аспирации

содержимого полостных образований или холангиографии.

Сцинтиграфия печени основана на селективном захвате радиофармпрепарата. К наиболее распространенным радиофармпрепаратам относятся: 1) меченная ^{99m}Tc коллоидная сера, которая фагоцитируется купферовскими клетками; 2) меченная ^{99m}Tc 2,6-диметилиминодиуксусная кислота, которая захватывается гепатоцитами и проникает в желчь по аналогии с билирубином; 3) ^{67}Ga , который накапливается в клетках воспаления и злокачественных клетках. Анатомическое разрешение изображения при сцинтиграфии печени обычно ниже по сравнению с КТ, МРТ или УЗИ.

Меченная ^{99m}Tc коллоидная сера позволяет обнаружить очаговые образования (киста, опухоль, абсцесс) размером более 2–3 см. Этот метод позволяет установить наличие цирроза печени — очаговый захват радиофармпрепарата печенью и обнаружение препарата в костном мозге.

Меченная ^{99m}Tc 2,6-диметилиминодиуксусная кислота позволяет дифференцировать внутрипеченочный и внепеченочный холестаз у новорожденных. Исследование более информативно, если за 5–7 дней до него ребенку дают фенобарбитал, который стимулирует секрецию желчи. После внутривенного введения радиофармпрепарата здоровому ребенку он появляется в кишечнике через 1–2 ч. При обструкции внепеченочных протоков экскреция радионуклида замедлена, поэтому повторное исследование следует делать в течение 24 ч после введения радиофармпрепарата. На раннем этапе атрезии желчных протоков функция гепатоцитов обычно сохранена; захват препарата происходит быстро, но экскреция в кишечник не происходит. При паренхиматозном поражении печени (например, гепатит новорожденного) нарушается захват препарата, но экскреция в желчь и кишечник чаще всего не изменена.

Холангиография представляет собой метод прямой визуализации внутри- и внепеченочных желчных протоков после введения рентгеноконтрастного препарата. Исследование может помочь определить у некоторых пациентов причину, локализацию и выраженность обструкции. Методом выбора у новорожденных и детей младшего возраста служит чрескожная чреспеченочная холангиография тонкой иглой. Заполнение материалом желчных путей более вероятно у тех пациентов, у которых по данным КТ, МРТ или УЗИ расширены

желчные протоки. Кроме того, чрескожная чреспеченочная холангиография используется для оценки анатомической структуры желчных протоков.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — альтернативный метод исследования желчных путей у детей. Дуоденальный сосочек канюлируют под прямым контролем зрения с помощью фиброгастроуденоскопа, а затем вводят контраст.

Селективная ангиография чревного ствола, верхней брыжеечной или печеночной артерии позволяет оценить кровоснабжение печени и состояние воротной системы. Метод дает возможность изучить как артерии, так и вены. Ангиографию часто применяют для оценки кровотока в опухоли перед оперативным вмешательством, а также у пациентов с предположительной портальной гипертензией. Можно определить проходимость в системе воротной вены, выраженность коллатерального кровообращения и размер сосудов для проведения шунтирования. Сходную информацию может дать МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Balistreri W. F.* Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573–89.
- Balistreri W. F.* Pediatric hepatology. A half-century of progress. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 191–210.
- Batres L. A., Mailer E. S.* Laboratory assessment of liver function and injury in children. In: *Liver Disease in Children*, 2nd ed. / F. S. Suchy, R. J. Sokol, W. F. Balistreri (eds.). — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. — P. 155–70.
- Bezerra J. A., Balistreri W. F.* Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 54–65.
- Feranchak A. P., Ramirez R. O., Sokol R. J.* Medical and nutritional management of cholestasis. In: *Liver Disease in Children*, 2nd ed. / F. S. Suchy, R. J. Sokol, W. F. Balistreri (eds.). — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. — P. 195–238.
- Garcia-Tsao G.* Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726–48.
- Ryckman F. C., Alonso M. H.* Causes and management of portal hypertension in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 789–818.
- Ryckman F. C., Alonso M. H., Bucuwalas J. C., Balistreri W. F.* Liver transplantation in children. In: *Liver Disease in*

Children, 2nd ed. / F. S. Suchy, R. J. Sokol, W. F. Balistreri (eds.). — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. — P. 949–74.

Squires R. H. End-stage liver disease in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 409–21.

Trauner M., Meier P. J., Boyer J. L. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217.

Глава 438

Холестаз

Хассан Г. А-Кадер (Hassan H. A-Kader), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)

438.1. ХОЛЕСТАЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Холестазом новорожденных называют длительное повышение уровня конъюгированного билирубина в крови по прошествии 14 дней жизни. Желтуха, которая появляется через 2 нед., прогрессирует либо не разрешается до указанного срока служит показанием к оценке уровня прямого билирубина. Причиной холестаза у новорожденного могут быть инфекционный процесс, генетический дефект, нарушение обмена веществ или неопределенные патологические состояния с механической обструкцией тока желчи или функциональным нарушением экскреторной функции печени и секреции желчи (см. бокс 437.3). Препятствовать току желчи может стриктура или обструкция общего желчного протока. Функциональные нарушения секреции желчи возможны из-за врожденного порока, повреждения печеночных клеток или секреторного аппарата желчи. Холестаз новорожденных можно условно разделить на заболевания вне- и внутрипеченочных желчных протоков (рис. 438.1). Клинические проявления любой формы холестаза обычно аналогичны. У ребенка с галактоземией, сепсисом или гипотиреозом определить причину холестаза не составляет труда, но чаще всего она не так очевидна. Особые сложности представляет дифференциальная диагностика атрезии желчных протоков, идиопатического гепатита новорожденных и внутрипеченочного холестаза.

Механизмы. К двум наиболее вероятным механизмам развития холестаза у новорожденных

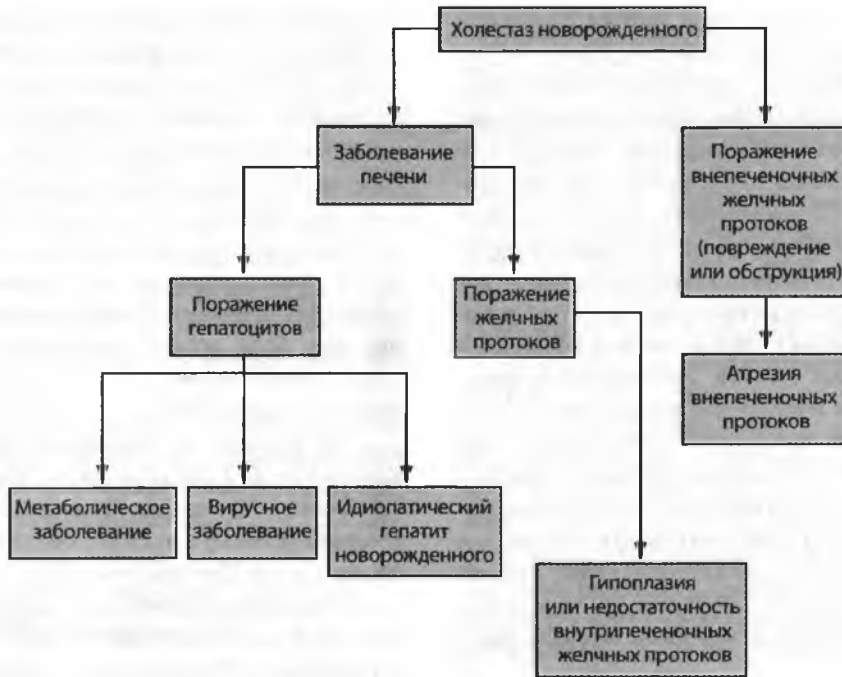


Рис. 438.1. Холестаз у новорожденных. Концепция подхода к группе заболеваний, проявляющихся в виде холестаза у новорожденных. Поражение внутри- и внепеченочных желчных путей иногда сочетается: так, у пациентов с атрезией внепеченочных желчных протоков могут страдать в какой-то мере внутрипеченочные протоки. У пациентов с идиопатическим гепатитом новорожденных позднее возможно первичное метаболическое или вирусное заболевание

относится вирусное поражение и метаболическое заболевание печени. Метаболические заболевания, вызванные врожденным нарушением обмена желчных кислот, сопровождаются накоплением токсичных примитивных желчных кислот и неспособностью синтезировать нормальные желчные кислоты. Клинические проявления и гистологическая картина неспецифичны и сходны с другими поражениями печени и желчных путей у новорожденных. Возможно, что в отдельных непонятных случаях причина сводится к аутоиммунному процессу, но такой механизм до настоящего времени не изучен. Некоторые гистологические поражения печени у новорожденных в более позднем возрасте практически не встречаются. У новорожденных с холестазом нередко развивается гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, возможная при любом патологическом процессе в печени у них. Вместе с тем самая тяжелая гигантоклеточная трансформация гепатоцитов отмечается при внутрипеченочном холестазе (гепатит новорожденных или недостаточность внутрипеченочных желчных протоков). Клинические и гистологические признаки при этом аналогичны таковым при атрезии

желчных путей, что свидетельствует о едином патологическом процессе. Неизвестный до настоящего времени провоцирующий стимул вызывает воспаление гепатоцитов или клеток желчных путей. Если основной процесс развивается в эпителии желчных путей, может развиваться холангит, который ведет к прогрессирующему склерозу и сужению желчных путей с последующей их полной облитерацией (*атрезия желчных путей*). Поражение клеток печени может привести к клиническим и гистологическим проявлениям *гепатита новорожденных*. Эта концепция не может объяснить все известные патологические состояния, но хорошо согласуется с доказанными случаями неожиданного развития описанного патологического процесса у ребенка после рождения. Сначала этим пациентам ставят диагноз гепатита новорожденных (при этом по данным холангиографии желчные пути проходимы), но позже развивается атрезия желчных путей.

Холестаз новорожденных может быть связан и с функциональным нарушением тока желчи, который напрямую зависит от эффективной секреции печенью желчных кислот. В фазу относительной неэффективности печеночного транспорта и мета-

болизма желчных кислот даже минимальное поражение печени может приводить к дальнейшему ухудшению тока желчи и появлению токсичных желчных кислот. Нарушение первого этапа длинной цепочки печеночной экскреции способно вызвать развитие полного холестатического синдрома. Небольшое число синдромов холестаза имеет наследственную природу. Болезнь Билера (прогрессирующий внутрипеченочный холестаз) и доброкачественный рецидивирующий холестаз предположительно связаны с нарушением мембранного транспорта желчных кислот. У новорожденных с внутрипеченочным холестазом и синдромом Целлевегера обнаружены специфические дефекты синтеза желчных кислот. Тяжелые формы семейного холестаза сочетаются с гемохроматозом новорожденных и патологией сократительных белков, составляющих цитоскелет гепатоцита. Известно, что при сепсисе развивается холестаз, предположительно из-за эндотоксина, который вырабатывает *Escherichia coli*.

Обследование новорожденного с желтухой должно представлять собой логичный многоэтапный процесс, отвечающий оптимальному соотношению цена/эффективность (табл. 438.1). Хотя

холестаз у новорожденного может быть первым проявлением разнообразных заболеваний, их клинические признаки обычно сходны, что не позволяет точно установить его этиологию. Обычно отмечаются темная моча, ахолический кал и увеличение печени; все эти проявления связаны со снижением тока желчи вследствие повреждения гепатоцитов или обструкции желчных путей. Нарушение синтетической функции печени может приводить к гипопроteinемии и повышенной кровоточивости, поэтому всем детям с холестазом для профилактики кровотечения следует сразу назначать препараты витамина К.

В отличие от непрямой гипербилирубинемии, которая может быть физиологической, холестаз у новорожденных всегда свидетельствует о патологическом процессе и требует быстрого установления его причины. Первый этап обследования — определение прямого билирубина, количество которого при холестазе составляет более 20 % общего уровня билирубина. Второй этап — выявление причины холестаза и назначение лечения, позволяющего предупредить дальнейшее повреждение печени и поздние осложнения (*сепсис; эндокринные нарушения* — гипотиреоз или апитуитаризм; *гепатоток-*

Таблица 438.1

Значение некоторых лабораторных исследований у пациентов с подозрением на холестаз новорожденных

Тест	Обоснование
Фракции билирубина в сыворотке крови	Подтверждает холестаз
Оценка цвета стула	Свидетельствует о поступлении желчных кислот в кишечник
Определение желчных кислот в моче/сыворотке крови	Подтверждает холестаз, может свидетельствовать о врожденном нарушении биосинтеза желчных кислот
Синтетическая функция печени (альбумин, показатели свертывания крови)	Отражает тяжесть поражения печени
Уровень α_1 -антитрипсина	Подтверждает или исключает недостаточность α_1 -антитрипсина (обычно гомозигот ZZ)
Тироксин и ТТГ	Подтверждает или исключает эндокринное заболевание
Уровень хлора в поте, исследование специфического гена	Подтверждает или исключает муковисцидоз
Аминокислоты в крови и моче и восстанавливающие вещества в моче	Подтверждает или исключает метаболические заболевания печени
УЗИ	Подтверждает или исключает кисту общего желчного протока; возможно обнаружение треугольного тяжа, который свидетельствует об атрезии желчных протоков
Сцинтиграфия печени и желчных путей	Подтверждает проходимость или обструкцию желчных путей
Биопсия печени	Дифференциальная диагностика атрезии желчных путей и гепатита новорожденных; позволяет определить другую патологию

сическое воздействие пищевых продуктов при некоторых метаболических заболеваниях, например галактоземии; другие *нарушения обмена веществ*, например тирозинемия).

Поражение печени и желчных путей может быть первым проявлением гомозиготной недостаточности α_1 -антитрипсина или муковисцидоза. Поражение печени возможно при врожденном сифилисе и некоторых вирусных инфекциях (преимущественно, вызванных ЕСНО-вирусом, ВПГ, ЦМВ). Вирусный гепатит А, В и С редко вызывает холестаз у новорожденных.

Окончательный этап при обследовании новорожденных с холестазом — дифференциальная диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков и гепатита новорожденных.

Синдром гепатита новорожденных (внутрипеченочный холестаз)

Термин «*гепатит новорожденных*» подразумевает внутрипеченочный холестаз (см. рис. 438.1), который имеет различные формы.

Идиопатический гепатит новорожденных — заболевание с неизвестной этиологией, которое может быть наследственным или спорадическим. Предположительно, у пациентов развивается неустановленное до настоящего времени метаболическое или вирусное заболевание. В прошлом к этой категории относили и пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина, однако после изучения этого метаболического заболевания его выделили в отдельную нозологическую форму.

Инфекционный гепатит новорожденных может быть вызван различными вирусными возбудителями — ВПГ, энтеровирусом, ЦМВ, реже — вирусом гепатита В. На инфекционный гепатит новорожденных приходится малая доля общего числа случаев синдрома гепатита новорожденных.

Внутрипеченочный холестаз — гетерогенная подгруппа холестатических заболеваний, связанная с врожденным нарушением экскреторной функции печени и проявляющаяся в виде холестаза новорожденных.

Уменьшение числа внутрипеченочных желчных протоков

Некоторые синдромы, характеризующиеся морфологически как внутрипеченочный холестаз, могут

клинически проявляться как гепатит новорожденных или холестаз у детей старшего возраста. По мере роста ребенка клинические и гистологические признаки могут объединяться в тот или иной синдром. Некоторые такие случаи связаны с уменьшением числа внутрипеченочных желчных протоков (которое нередко неверно называют их атрезией); этим состоянием называют отсутствие или заметное снижение числа междольковых желчных протоков в составе портальной триады; при этом ветви воротной вены и печеночной артериолы имеют нормальные размеры. Этот необычный гистологический признак может отражать врожденное отсутствие желчных протоков, частичную недостаточность их развития, прогрессирующую атрофию желчных протоков либо их полное исчезновение в результате сегментарного деструктивного процесса. Биопсия на ранних сроках нередко позволяет обнаружить воспалительный процесс с поражением желчных протоков; гистологическое исследование биоптатов в более позднем периоде демонстрирует стихание воспаления, снижение числа и диаметра желчных путей по аналогии с синдромом «исчезающих желчных протоков» у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Последние наблюдения показали, что при уменьшенном количестве внутрипеченочных желчных протоков и сохранении нормальных внепеченочных протоков все же удается выделить отдельные синдромы.

Синдром Алажилля — самый распространенный синдром недостаточности внутрипеченочных желчных протоков. Серийное исследование гистологического материала часто демонстрирует прогрессирующую деструкцию желчных протоков. Клинические проявления синдрома Алажилля различно выражены и часто неспецифичны. Это *необычное лицо*: широкий лоб, глубоко посаженные, широко расставленные глаза, длинный прямой нос, недоразвитая нижняя челюсть. Возможны аномалии *глаз* (задний эмбриотоксон), пороки развития *сердечно-сосудистой системы* (периферический легочной стеноз, иногда тетрада Фалло), дефекты *дуг позвонков* (позвонки по типу бабочки), тубулоинтерстициальная *нефропатия*. Другие признаки (задержка развития, нарушение сперматогенеза) могут быть связаны с недостаточным питанием. Прогноз выживаемости благоприятный; у пациентов часто отмечаются зуд, ксантомы в связи с повышением уровня холестерина крови и осложнения со

стороны нервной системы из-за дефицита витамина Е (при отсутствии лечения). При синдроме Алажилля имеет место мутация гена *Jagged 1 (JAG1)*, кодирующего лиганд для Notch-рецептора.

Несколько форм внутрипеченочного холестаза связано с нарушением специфических транспортных белков, которые принимают участие в выработке желчи (табл. 438.2). **Болезнь Билера** — тяжелая форма прогрессирующего внутрипеченочного холестаза (типа 1) — была впервые описана у детей религиозной общины аманитов Якобом Билером. Заболевание характеризуется уникальными структурными нарушениями в мембране желчных капилляров. У больных детей отмечаются задержка развития, стеаторея, зуд, рахит и низкая активность ГТП. Постепенно развивается цирроз печени. Основное клиническое различие с синдромом Алажилля — отсутствие уменьшения числа внутрипеченочных желчных протоков и внепеченочных проявлений.

Генетический дефект прогрессирующего внутрипеченочного холестаза типа 1 (болезнь Билера) расположен на хромосоме 18q12. У больных отмечаются низкая активность ГТП, нормальное содержание холестерина крови, а также высокие показатели желчных кислот в крови. Механизм развития заболевания среди семей аманитов связан с мутацией мембранной АТФазы Р-типа.

Прогрессирующий внутрипеченочный холестаз типа 2 сходен с болезнью Билера, но обнаружен у жителей стран Ближнего Востока, а генетическая мутация расположена на хромосоме 2q24. Причиной может служить мутация гена *BSEP*, который кодирует АТФ-зависимый переносчик желчных кислот, расположенный в желчных капиллярах.

Прогрессирующий внутрипеченочный холестаз типа 3 характеризуется высокой активностью α -глутамилтрансферазы в крови; гистологически определяются воспаление и пролиферация портальных желчных протоков. При заболевании полностью отсутствует гликопротеид ЗР лекарственной полирезистентности, что сопровождается нарушением переноса фосфатидилхолина через мембрану желчных капилляров. У матерей-гетерозигот по этому гену повышен риск внутрипеченочного холестаза во время беременности.

Синдром Аагенаеса — прогрессирующий внутрипеченочный холестаз с лимфедемой нижних конечностей. Связь между заболеванием печени и лимфедемой неясна, возможны снижение лим-

фотока или гипоплазия лимфатических сосудов в печени. У пациентов нередко возникают эпизоды холестаза с повышением активности аминотрансфераз в крови, ЩФ и уровня желчных кислот. Между приступами симптомы заболевания обычно отсутствуют, а биохимические показатели нормализуются. Мутантный ген при синдроме Аагенаеса был обнаружен на хромосоме 15q, его длина — 6,6 сантиморганид.

Цельвегера (цереброгепаторенальный) синдром представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующей дегенерацией печени и почек (см. т. 2, п. 134.2). Распространенность составляет 1:100 000 новорожденных; в большинстве случаев больные гибнут в первые 6–12 мес. жизни. Заболевание характеризуется тяжелой генерализованной гипотонией, неврологическими нарушениями и задержкой психомоторного развития. У пациентов отмечают измененную форму головы и лица, гепатомегалию, кисты в корковом веществе почек, точечные обызвествления надколенника и большого вертела бедренной кости, нарушения органа зрения. По результатам ультраструктурного исследования гепатоцитов отмечают отсутствие пероксисом.

Гемохроматоз новорожденных — быстро прогрессирующее заболевание с избыточным отложением железа в печени, сердце, эндокринных железах, не связанное с ретикулоэндотелиальной системой. У пациентов развивается полиорганная недостаточность, продолжительность жизни существенно снижена. Описаны семейные случаи; вероятнее всего, гемохроматоз новорожденных передается по аутосомно-рецессивному или кодоминантному типу. К лабораторным признакам относят гипогликемию, гипербилирубинемию, гипоальбуминемию и выраженную гипопротромбинемию. На первом этапе может быть повышена активность аминотрансфераз в крови, но по мере прогрессирования заболевания она нормализуется. Диагноз обычно подтверждают по данным биопсии эпителия слизистой оболочки щеки или МРТ, определяющей внепеченочный гемосидероз. Прогноз неблагоприятный; эффективным методом лечения считается лишь трансплантация печени. Несмотря на обнадеживающий прогноз в связи с применением комплекса антиоксидантов в сочетании с простагландинами и комплексами, это лечение до настоящего времени не позволило

Таблица 438.2

Генетические формы холестаза и гипербилирубинемии

Заболевание	Локализация гена	Ген	Дефект	Проявление
ПСВХ типа I	18q21	<i>FIC1</i> , АТФаза Р-типа, аналог предположительного переносчика аминокислот	Патогенез неясен	Сначала рецидивирующий, затем стойкий и прогрессирующий холестаз. Разрастание желчных протоков отсутствует, нормальная активность ГТП, у некоторых пациентов — внепеченочные проявления
ДРВХ	18q21	<i>FIC1</i>	Неизвестен, но, скорее всего, связан с нарушенной регуляцией секреции желчных кислот	Рецидивирующие приступы тяжелого холестаза с зудом, желтухой, стеатореей, снижением массы тела. Между приступами показатели функции печени в норме
ПСВХ типа II	2q24	<i>BSEP</i> — помпа, выносящая желчные кислоты	Недостаток транспорта желчных кислот в желчных капиллярах	Прогрессирующий холестаз, разрастание желчных протоков отсутствует, отмечается гигантоклеточная трансформация, дольковый фиброз и фиброз портальных трактов, нормальная активность ГТП
ПСВХ типа III	7q21	<i>PGY3</i>	Недостаток транспорта фосфатидилхолина в желчных капиллярах	Холестаз, желтуха выражена менее значительно, выраженное разрастание желчных протоков и фиброз перипортальных полей, повышение активности ГТП
ВХБ	Например, гетерозиготы 7q21	Например, <i>PGY3</i>	Может сочетаться, например, с ПСВХ типа III или другого типа	Холестаз в III триместре беременности, эффект урсодезоксихолевой кислоты, повышен риск гибели плода и преждевременных родов
Нарушение синтеза желчных кислот	Например, 8q2.3	Например, <i>CYP7B1</i>	Дефект синтеза желчных кислот с накоплением токсичных промежуточных продуктов и недостаточностью нормальных желчных кислот	Холестаз с рождения, задержка развития, низкая активность ГТП
Синдром Дабиана-Джонсона	10q24	<i>MRT2/cMOAT</i> , мультиспецифический переносчик органических анионов в желчных капиллярах	Нарушение транспорта органических анионов в желчных капиллярах, включая конъюгаты билирубина	Прямая гипербилирубинемия, повышение содержания в моче изомера I копропорфирина, лизосомного пигмента печени, нормальная продолжительность жизни

Примечание: ПСВХ — прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, ДРВХ — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз; ВХБ — внутрипеченочный холестаз беременных; PGY — Р-гликопротеид; CYP — цитохром P450.

В таблице не указан синдром Аагенаеса (внутрипеченочный холестаз с лимфедемой), поскольку его генетический дефект неизвестен.

Jansen P. L. M., Muller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. Gut 2000; 47: 1–5.

улучшить прогноз при гемохроматозе новорожденных.

В качестве провоцирующего или постоянного фактора при холестатических заболеваниях новорожденных выступает нарушение биосинтеза желчных кислот; полагают, что врожденный дефект биосинтеза желчных кислот ведет к накоплению примитивных гепатотоксичных метаболитов. **Врожденное нарушение биосинтеза желчных кислот** — установленная причина острого и хронического заболевания печени; своевременная диагностика позволяет назначить заместительную терапию желчными кислотами, что препятствует

дальнейшему поражению печени. Описано несколько конкретных врожденных нарушений:

Дефицит Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктазы — фермента четвертого этапа превращения холестерина в первичные желчные кислоты — проявляется тяжелым холестазом и печеночной недостаточностью вскоре после рождения, сопровождается нарушением гемостаза и метаболическим поражением печени, напоминающим тирозинемию. Гистологическое исследование печени демонстрирует нарушение дольковой структуры в результате появления гигантских клеток, псевдоацинарную трансформацию и стаз в желчных капиллярах.

Повышение секреции желчных кислот с мочой и преимущественную выработку оксо-гидрокси- и оксо-дигидроксихоленовой кислот подтверждают масс-спектрометрией. Применение холевой и урсодезоксихолевой кислот сопровождается нормализацией биохимических, гистологических и клинических показателей.

Дефицит 3 β -гидрокси-С₂₇-стероиддегидрогеназы-изомеразы — фермента второго этапа биосинтеза желчных кислот — вызывает **прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз**. Заболевание характеризуется желтухой, повышением активности аминотрансфераз и гепатомегалией; активность ГГПТ и холилглицина в крови в пределах нормы. Гистологические признаки вариабельны и варьируют от гигантоклеточного гепатита до хронического гепатита. Диагноз, который можно заподозрить на основании обнаружения в моче с помощью масс-спектрометрии С²⁴-желчных кислот, сохраняющих структуру 3 β -гидрокси- Δ^5 , подтверждают путем оценки активности 3 β -гидрокси-С₂₇-стероиддегидрогеназы-изомеразы в культуре фибробластов, используя в качестве субстрата 7 α -гидрокси- Δ^5 -холестерол. Назначение внутрь желчных кислот с целью ограничения активности холестерол-7 α -редуктазы приводит к снижению продукции 3 β -гидрокси- Δ^5 желчных кислот, нормализует экскреторную функцию печени и препятствует ее дальнейшему поражению.

Другой метаболический дефект в синтезе желчных кислот — недостаточное 7 α -гидроксилирование вследствие мутации гена микросомного фермента **7 α -гидроксилазы**. Данное патологическое состояние характеризуется тяжелым холестазом, циррозом печени и недостаточностью ее синтетической функции. Диагноз ставят на основании повышенной секреции с мочой сульфатных и глюкосульфатных конъюгатов ненасыщенной моногидроксихоленовой кислоты, определяемой масс-спектрометрией, а также на основании отсутствия первичных желчных кислот. Биохимические признаки соответствуют дефициту 7 α -гидроксилазы (отмечается накопление гепатотоксичных ненасыщенных моногидрокси-желчных кислот).

Атрезия желчных путей

Термин «*атрезия желчных путей*» недостаточно точно отражает суть проблемы, поскольку анатомия измененных желчных путей существенно

разнится. Более точным термином, отражающим патофизиологию, является «*прогрессирующая облитерирующая холангиопатия*». У пациентов возможна облитерация дистального сегмента желчных протоков с сохранной проходимость внепеченочных путей вплоть до ворот печени. Заболевание поддается хирургическому лечению, встречается нечасто. Наиболее распространенной формой атрезии желчных путей (более 85 % случаев) служит облитерация всех внепеченочных протоков до уровня ворот печени или чуть выше. Хирургическое ее лечение более затруднительно.

Распространенность. Атрезия желчных путей отмечают с частотой 1:10 000–1:15 000 живых новорожденных, распространенность идиопатического гепатита новорожденных — 1:5000–1:10 000. Снижение числа внутрипеченочных желчных протоков встречается гораздо реже — примерно 1:50 000–1:75 000 живых новорожденных.

Дифференциальная диагностика идиопатического гепатита новорожденных и атрезии желчных протоков. Иногда бывает довольно затруднительно отличить новорожденных с атрезией желчных протоков, которым показано хирургическое лечение, от пациентов с заболеванием печени (гепатит новорожденных) и проходимыми желчными протоками. Ни один биохимический тест или лучевой метод исследования не позволяет дать точного ответа на этот вопрос. Диагностика в подобных случаях сводится к физикальному обследованию, сбору анамнеза, выполнению биохимических и лучевых методик.

Частота идиопатического гепатита новорожденных в семье со специфическим семейным анамнезом составляет 20 %, тогда как атрезия желчных путей не передается по наследству. У некоторых детей с атрезией желчных протоков повышен риск другой патологии — синдрома полисплении, висцеральной гетеротаксии, незавершенного поворота кишки, левокардии и внутрибрюшных сосудистых аномалий. Гепатит новорожденных более часто бывает у недоношенных либо детей с малой массой тела для своего гестационного возраста. Стойкий ахолический кал свидетельствует об обструкции желчных путей, но у пациентов с тяжелым идиопатическим гепатитом новорожденных может наблюдаться преходящее тяжелое нарушение секреции желчи. Постоянный нормальный цвет кала свидетельствует против атрезии желчных путей. Окрашенное желчью содержимое двенадцати-

перстной кишки, полученное в ходе ее интубации, также исключает атрезию. При пальпации печени у пациентов с атрезией внепеченочных желчных протоков можно обнаружить изменение ее размеров и консистенции, что гораздо реже бывает при гепатите новорожденных.

УЗИ живота — важный метод в диагностике холестаза новорожденных, поскольку позволяет определить желчнокаменную болезнь, перфорацию желчных протоков либо другие структурные нарушения, например кисту общего желчного протока. У пациентов с атрезией желчных протоков УЗИ позволяет обнаружить сопутствующую патологию — полисплению и сосудистую мальформацию. Желчный пузырь обычно не визуализируется либо представлен микроцистисом. У детей с внутрипеченочным холестазом, вызванным идиопатическим гепатитом новорожденных, муковисцидозом или полным парентеральным питанием, в ходе УЗИ определяются сходные признаки. УЗ-признак *треугольного тяжа* в виде фиброзного образования конусовидной формы, расположенного краниально к области бифуркации воротной вены, может наблюдаться у пациентов с атрезией желчных протоков. Эхогенная плотность этого образования, которое представляет собой фиброзные остатки у ворот печени, может быть важным диагностическим признаком при обследовании ребенка с холестазом новорожденного.

Атрезию желчных протоков и необструктивный холестаз дифференцируют с помощью гепатобилиарной сцинтиграфии с производными иминодиуксусной кислоты, меченной радионуклидом технеция. У пациентов с атрезией желчных протоков захват радиофармпрепарата не нарушен, а экскреция в кишечник отсутствует. И хотя захват препарата из кровеносного русла может нарушаться и при гепатите новорожденных, он все же будет экскретироваться. Для оценки проходимости желчных протоков через 24 ч после введения радиофармпрепарата проводят повторное исследование. Исследование более информативно, если за 5 дней до него ребенку назначают фенobarбитал в дозе 5 мг/кг/сут, который стимулирует секрецию препарата с желчью. Гепатобилиарная сцинтиграфия — это чувствительный, но неспецифичный метод исследования атрезии желчных протоков. Он не позволяет обнаружить другие структурные нарушения желчных путей или сосудистые аномалии. Низкая специфичность и необходимость ожидать

результаты на протяжении 5 дней ограничивают применение этого метода для обследования детей с подозрением на атрезию желчных протоков.

Самый информативный метод обследования новорожденного с заболеванием печени и желчных путей — чрескожная биопсия печени. При атрезии желчных протоков отмечают их разрастание, желчные пробки, портальный или междольковый отек и фиброз; при этом основная дольковая архитектура печени остается неизменной. При гепатите новорожденных отмечают тяжелое диффузное поражение гепатоцитов с выраженным нарушением дольковой архитектоники, инфильтрацией клетками воспаления и очаговым некрозом гепатоцитов; поражение желчных протоков при этом минимально. У детей с любым из этих заболеваний возможна гигантоклеточная трансформация, которая не имеет диагностической специфичности.

Гистологические изменения у пациентов с идиопатическим гепатитом новорожденных могут наблюдаться и при других заболеваниях, например дефиците α_1 -антитрипсина, галактоземии и внутрипеченочном холестазе. И хотя снижение числа внутрипеченочных желчных протоков можно обнаружить по данным биопсии печени уже на первых неделях жизни, более характерные гистологические признаки появляются позднее.

Лечение пациентов с подозрением на атрезию желчных протоков. Всем пациентам с подозрением на атрезию желчных протоков следует проводить диагностическую лапаротомию и прямую холангиографию для оценки наличия и зоны обструкции. Если патология поддается хирургическому лечению, следует дренировать протоки. Если конкретного патологического очага не обнаружено, исследуют замороженные срезы, полученные при пересечении ворот печени, на наличие эпителия желчных протоков и определяют размеры и проходимость оставшихся протоков. В некоторых случаях по данным холангиографии желчные пути проходимы, но их диаметр снижен, что свидетельствует не об их облитерации, а об уменьшении их количества либо существенном снижении скорости тока желчи на фоне внутрипеченочного патологического процесса. В подобных случаях пересечения или дальнейшего рассечения ворот печени следует *избегать*.

У пациентов, у которых не обнаружено патологии, которая требует хирургического лечения, возможна гепатохолангиоэнтеростомия по Касаи.

Обоснование этой операции сводится к тому, что мелкие остатки желчных протоков (каналы) могут присутствовать в соединительной ткани ворот печени; эти каналы могут непосредственно сообщаться с внутрипеченочной системой протоков. В подобных случаях пересечение ворот печени с наложением анастомоза между проксимальной поверхностью пересечения и слизистой оболочкой кишки позволит создать адекватный отток желчи. Если отток не восстановить в течение первых месяцев жизни, развиваются прогрессирующая облитерация желчных протоков и цирроз печени. При наличии микроскопических проходных каналов диаметром более 150 мкм вероятность восстановления тока желчи после операции высока. Положительный исход операции Касаи очень высок (90 %), если она выполняется в первые 8 нед. жизни. Таким образом, необходимо еще раз подчеркнуть крайнюю важность своевременного обследования новорожденного с подозрением на атрезию желчных протоков и направления его к соответствующему специалисту.

У некоторых пациентов с атрезией желчных протоков, даже если она не поддается хирургическому лечению, отмечается длительный положительный эффект операции Касаи. Но в большинстве случаев нарушение функции печени сохраняется. У пациентов с атрезией желчных протоков обычно имеется стойкое воспаление внутрипеченочных желчных протоков, что свидетельствует о динамическом патологическом процессе с поражением всей гепатобилиарной системы и объясняет высокую вероятность таких осложнений, как портальная гипертензия. Кратковременный эффект гепатохоледохостомии сводится к декомпрессии и дренированию желчных протоков до такой степени, чтобы предупредить начало цирроза и обеспечить рост и развитие ребенка до выполнения трансплантации печени (см. гл. 450).

Лечение хронического холестаза

При любой форме холестаза у новорожденных независимо от основного заболевания (идиопатический гепатит новорожденного, снижение числа внутрипеченочных желчных протоков, атрезия желчных протоков) у пациентов высок риск поздних осложнений. Представленные ниже обстоятельства обуславливают различную степень остаточной функциональной способности печени

и прямо или косвенно приводят к снижению тока желчи:

1. Любое вещество, которое в норме экскретируется в желчь, возвращается в печень с последующим накоплением в ткани и сыворотке крови. К таким веществам относятся желчные кислоты, билирубин, холестерин и микроэлементы.
2. Сниженное поступление желчных кислот в проксимальные отделы кишки ведет к недостаточному перевариванию и всасыванию длинноцепочечных триглицеридов и жирорастворимых витаминов, поступающих с пищей.
3. Нарушение метаболической функции печени может изменять баланс гормонов и усвоение питательных веществ.
4. Прогрессирующее поражение печени может приводить к билиарному циррозу, портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Лечение пациентов (табл. 438.3) эмпирическое и основано на тщательном мониторинге. В настоящее время не существует лечения, способного остановить прогрессирование холестаза или предотвратить дальнейшее повреждение печени с исходом в цирроз.

Основная забота врачей сводится к устранению задержки роста, которая также связана с нарушением переваривания и всасывания поступающего с пищей жира. Достаточную калорийность питания обеспечивают питательные смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды.

Дети, которые долго живут с хроническим холестазом, могут испытывать дефицит жирорастворимых витаминов (витамины А, D, Е и К). Недостаточное всасывание жира и жирорастворимых витаминов может усиливаться при применении секвестранов желчных кислот, например холестирамина. Довольно часто у пациентов отмечается метаболическое поражение костей.

Нормальную концентрацию витамина А у детей с хроническим холестазом можно поддерживать, назначая внутрь эфиры витамина А, при этом крайне важно постоянно контролировать его содержание.

Дегенеративный нервно-мышечный синдром при хроническом холестазе обусловлен нарушением всасывания и дефицитом витамина Е. У детей развивается прогрессирующая арефлексия, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия, снижается вибрационная чувствительность. Специфические морфологические изменения обнаруживаются в

Таблица 438.3

Возможное консервативное лечение при стойком холестазе

Клиническое состояние	Лечение
Истощение вследствие нарушения всасывания длинноцепочечных триглицеридов пищи	Назначение питательных смесей или продуктов, содержащих среднецепочечные триглицериды
Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов:	
дефицит витамина А (гемералопия — ухудшение сумеречного зрения; утолщение кожи)	Заместительная терапия препаратом аквасол А в дозе 10 000–15 000 МЕ/сут
дефицит витамина Е (поражение нервов и мышц)	Заместительная терапия α -токоферолом для приема внутрь или d-токоферола-полиэтиленгликоля-1000 сукцинатом в дозе 50–400 МЕ/сут
дефицит витамина D (нарушение костного метаболизма)	Заместительная терапия витамином D ₂ в дозе 5000–8000 МЕ/сут или кальцифедиолом в дозе 3–5 мкг/кг/сут
дефицит витамина К (гипопротромбинемия)	Заместительная терапия водорастворимым производным витамина К — метавдионом в дозе 2,5–5,0 мг
Дефицит микроэлементов	Назначение кальция, фосфора, цинка
Дефицит водорастворимых витаминов	Назначение витаминов в удвоенной рекомендованной суточной дозе
Накопление компонентов желчи, например холестерина (зуд, ксантомы)	Назначение желчегонных препаратов и урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг/сут
Прогрессирующее поражение печени, портальная гипертензия (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гиперспленизм)	Временная терапия — контроль кровотечения; ограничение употребления соли; спиронолактон
Терминальная стадия заболевания печени (печеночная недостаточность)	Трансплантация печени

ЦНС, периферических нервах и мышцах. В возрасте до 3–4 лет эти изменения потенциально обратимы. У детей отмечается низкая концентрация витамина Е в крови, повышена чувствительность эритроцитов к гемолизу под действием перекисей, низкое соотношение уровня витамина Е в крови к общему количеству липидов в ней ($< 0,6$ мг/г — у детей до 12 лет и $< 0,8$ мг/г — у более старших). Для коррекции дефицита витамина Е его назначают внутрь в высоких дозах (до 1000 МЕ/сут). Если у пациента не всасывается достаточное количество витамина Е назначают d-токоферола-полиэтиленгликоля-1000 сукцинат внутрь. Для оценки эффективности лечения периодически контролируют уровень этого витамина в крови.

Зуд особенно беспокоит детей при хроническом холестазе, часто сопровождается ксантомами. Оба признака, по всей видимости, связаны с накоплением холестерина и желчных кислот в крови и тканях. Выведение этих веществ на фоне обструкции желчных протоков — сложная задача, однако при сохранении некоторой проходимости протоков урсодезоксихолевая кислота ускоряет ток желчи или может прервать кишечно-печеночный кругооборот желчных кислот, что приводит к исчезновению

ксантом и зуда (см. табл. 438.3). Урсодезоксихолевая кислота позволяет также снизить содержание холестерина в плазме крови. Рекомендованная доза составляет 15 мг/кг/сут.

Прогрессирующий фиброз и цирроз ведут к развитию портальной гипертензии, а затем — к асциту и кровотечению из варикозно расширенных вен пищевода. Асцит — это фактор риска спонтанного бактериального перитонита. Первый этап лечения пациентов с асцитом сводится к тому, чтобы исключить спонтанный бактериальный перитонит и ограничить прием натрия до 0,5 г в день (1–2 ммоль/кг/сут). Необходимость в ограничении жидкости у пациентов с адекватным диурезом отсутствует. Оптимальным диуретиком в данном случае служит спиронолактон (3–5 мг/кг/сут в 4 приема). Если монотерапия спиронолактоном не приводит к разрешению асцита, назначают дополнительно тиазидный диуретик или фуросемид. После назначения диуретиков у пациентов с асцитом, но без периферических отеков повышен риск гиповолемии и снижения диуреза. Напряженный асцит нарушает почечный кровоток и системную гемодинамику. Лапароцентез и внутривенное введение альбумина позволяют улучшить гемодинамику

мику, перфузию почек и снизить симптоматику. На следующем этапе родителей консультируют по вопросам диеты ребенка и контролируют водно-электролитный баланс (содержание электролитов в крови и моче) (см. гл. 446 и 449).

У пациентов с портальной гипертензией довольно часты кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и гиперспленизм. Крайне важно установить природу кровотечения, поскольку желудочно-кишечное кровотечение у пациентов с хроническим заболеванием печени может быть связано с гастритом или язвенной болезнью. Поскольку терапия столь разных осложнений существенно отличается, перед началом лечения следует выполнить эндоскопическое исследование, чтобы убедиться в источнике кровотечения (см. гл. 449). При снижении ОЦК необходимо начать переливание крови, избегая гиперволемии, которая провоцирует повторное кровотечение. Баллонная тампонада у детей не рекомендуется, поскольку она сопряжена с тяжелыми осложнениями. Весьма эффективна склеротерапия и перевязка кровоточащих сосудов, что позволяет избежать хирургического вмешательства.

У пациентов с тяжелым заболеванием печени эффективность трансплантации печени составляет более 85 % (см. гл. 450). При наличии технической возможности выполнить операцию последняя увеличивает выживаемость пациентов и позволяет скорректировать такие нарушения обмена веществ, как, например, дефицит α_1 -антитрипсина, тирозинемия и болезнь Вильсона. Успех зависит от адекватного подготовительного периода, самой операции и послеоперационного периода, а также иммуносупрессивной терапии. Недостаток в донорах детской печени существенно ограничивает применение этой методики у новорожденных и детей более старшего возраста. Использование трансплантатов определенных размеров и привлечение живых доноров повышают вероятность успешного лечения детей младшего возраста.

Прогноз

У пациентов с идиопатическим гепатитом новорожденных прогноз существенно различается, что отражает вариабельность самой болезни. В **спорадических** случаях 60–70 % пациентов выздоравливают без каких-либо остаточных анатомических или функциональных нарушений печени. Пример-

но у 5–10 % сохраняются стойкий фиброз и воспаление, а у еще меньшего числа больных имеется более тяжелое поражение печени, например цирроз. Летальный исход чаще всего развивается на раннем этапе в связи кровотечением или сепсисом. Выздоровление при семейном идиопатическом гепатите новорожденных составляет всего 20–30 %, а у 10–15 % поражение печени хроническое с исходом в цирроз. Лечение сводится к трансплантации печени.

438.2. ХОЛЕСТАЗ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Большинство случаев холестаза с началом по прошествии периода новорожденности связано с острым вирусным гепатитом или обусловлено токсическим воздействием лекарственных препаратов. Большинство состояний, вызывающих холестаз у новорожденных, могут привести к хроническому холестазу у пациентов старшего возраста. У подростков с прямой гипербилирубинемией следует исключать острый и хронический гепатит, дефицит α_1 -антитрипсина, болезнь Вильсона, поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунный гепатит и синдром внутривеночного холестаза (с недостаточностью желчных путей или без таковой). К другим причинам холестаза относят обструкцию, вызванную желчнокаменной болезнью, опухолью живота, увеличенными лимфатическими узлами либо воспалением печени в результате токсического действия лекарственных средств. Лечение холестаза у детей старшего возраста аналогично таковому у новорожденных (см. табл. 438.3).

ЛИТЕРАТУРА

- Aagenaes O.* Hereditary recurrent cholestasis with lymphoedema: Two new families. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 465.
- Alagille D., Estrada A., Hadchovel M.* et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases *J Paediatr* 1987; 110: 195.
- Arrese M., Ananthanarayanan M., Suchy F.J.* Hepatobiliary transport: Mechanisms of development and cholestasis. *Paediatr Res* 1998; 44: 141.
- Bull L. N., Roche E., Song E. J.* et al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphoedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 994–9.

- Bull L. N., van Eijk M. J. T., Pawlikowska L. et al.* A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219.
- Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N. et al.* Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001; 138: 224–8.
- Chen H. L., Chang P. S., Hsu H. C. et al.* Progressive familial intrahepatic cholestasis with high γ -glutamyltranspeptidase levels in Taiwanese infants: Role of MDR3 gene defect? *Pediatr Res* 2001; 50: 50–5.
- Danks D. M., Campbell P. E., Smith A. L. et al.* Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1977; 52: 368.
- Debray D., Pariente D., Gauthier F. et al.* Cholelithiasis in infancy: A study of 40 cases. *J Pediatr* 1993; 122: 385.
- Hoffenberg E. J., Narkewicz M. R., Sondheimer J. M. et al.* Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127: 220.
- Jacquemin E., Hadchouel M.* Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1999; 31: 377–81.
- Jansen P. L. M., Muller M.* The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut* 2000; 47: 1–5.
- Kasai M., Mochizuki I., Ohkohchi N. et al.* Surgical limitations for biliary atresia: Indications for liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 851.
- Kotb M. A., Sheba M., El Koofy N. et al.* Evaluation of the «Triangular Cord Sign» in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001; 108: 416–20.
- Miga D., Sokol R. J., MacKenzie T. et al.* Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291–6.
- Milkiewicz P., Elias E.* Obstetric cholestasis. *BMJ* 2002; 324: 123–4.
- Mowat A. P., Psacharopoulos H. T., Williams R.* Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis: Review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child* 1976; 51: 763.
- Oda T., Blkahloun A. G., Pike B. L. et al.* Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235.
- Ryckman F. C., Fisher R. A., Pedersen S. H. et al.* Improved survival in biliary atresia patients in the present era of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 382.
- Sokol R. J., Heubi J. E., Butler-Simon N. et al.* Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral D-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate. *Gastroenterology* 1987; 93: 975.
- Setchell K. D., Schwarz M., O'Connell N. C. et al.* Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: Mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998; 102: 1690–703.

Stringer M. D., Dhawan A., Davenport M. et al. Choledochal cysts: Lessons from a 20 year experience. *Arch Dis Child* 1995; 73: 528.

Trauner M., Meier P. J., Boyer J. L. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217.

Yoon P. W., Bresee J. S., Olney R. S. et al. Epidemiology of biliary atresia: A population-based study. *Pediatrics* 1997; 99: 376.

Глава 439

Метаболические заболевания печени

Джеффри А. Рудольф (Jeffrey A. Rudolf), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)

См. также т. 2, гл. 132 и т. 1, п. 42.3.

Поскольку печень играет центральную роль в синтезе, распаде и регуляции обмена углеводов, белков, липидов, микроэлементов и витаминов, многие метаболические нарушения или недостаточность отдельных ферментов прямо или косвенно влияют на печень (бокс 439.1). Поражение печени возможно в том случае, если отсутствие того или иного фермента блокирует один из путей метаболизма, что приводит к накоплению субстратов реакции, недостаточности продукта реакции либо синтезу патологического продукта реакции. Спектр патологических изменений включает: 1) *поражение гепатоцитов* с последующей недостаточностью иных метаболических функций, что нередко приводит к циррозу и/или опухоли печени; 2) *накопление* липидов, гликогена и других продуктов, что проявляется гепатомегалией, а иногда и общими метаболическими нарушениями (гипогликемия у больных с гликогенозом); 3) отсутствие структурных изменений, несмотря на выраженные метаболические нарушения (например, нарушения цикла мочевины). Клинические проявления метаболических заболеваний печени напоминают таковые при вирусной патологии, интоксикации, гематологических и иммунных заболеваниях (бокс 439.2). О метаболическом заболевании свидетельствует специфический семейный анамнез, а также временная связь появления симптоматики с изменением режима питания (например, с началом употребления фруктозы). В большинстве случаев диагностика

◆ **Бокс 439.1.** Наследственные нарушения обмена веществ с нарушением функции печени и желчных путей

- I. Нарушения метаболизма углеводов.
- A. Нарушения метаболизма галактозы.
1. Галактоземия (т. 2, п. 135.2)*.
- B. Нарушения метаболизма фруктозы (т. 2, п. 135.3).
1. Наследственная непереносимость фруктозы (недостаточность альдолазы).
 2. Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.
- C. Гликогенозы (т. 2, п. 135.1).
1. Гликогеноз I типа.
 - a. Гликогеноз Ia типа (болезнь Гирке).
 - b. Гликогеноз Ib типа.
 2. Гликогеноз III типа.
 3. Гликогеноз IV типа.
 4. Гликогеноз VI типа.
- D. Нарушения гликозилирования углеводов (т. 2, п. 135.6).
- II. Нарушения метаболизма аминокислот и белков.
- A. Нарушения метаболизма тирозина (т. 2, п. 133.2).
1. Наследственная тирозинемия (I типа).
 2. Тирозинемия II типа.
- B. Наследственная недостаточность ферментов цикла мочевины (т. 2, п. 133.11).
1. Недостаточность карбамоилфосфатсинтазы.
 2. Недостаточность орнитин-карбамоилтрансферазы (тип наследования — X-сцепленный, доминантный).
 3. Цитруллинемия.
4. Аргинин-янтарная аминокислотурия.
 5. Аргининемия.
 6. Недостаточность N-ацетилтрансферазы.
- III. Нарушения метаболизма липидов (т. 2, гл. 134).
- A. Болезнь Вольмана.
 - B. Болезнь накопления эфиров холестерина.
 - C. Болезнь Гоше.
 - D. Болезнь Ниманна–Пика типа C.
- IV. Нарушения метаболизма желчных кислот.
- A. Недостаточность изомеразы.
 - B. Недостаточность редуктазы.
 - C. Синдром Целльвегера (церебροгепаторенальный синдром).
- V. Нарушения метаболизма металлов.
- A. Болезнь Вильсона.
 - B. Синдром отложения избытка меди в печени.
 - C. Индийский детский цирроз.
 - D. Гемохроматоз новорожденных.
- VI. Нарушения метаболизма билирубина
- A. Синдром Криглера–Найяра.
 1. I типа.
 2. II типа.
 - B. Болезнь Жильбера.
 - C. Синдром Дабина–Джонсона.
 - D. Синдром Ротора.
- VII. Прочие заболевания.
- A. Дефицит α_1 -антитрипсина.
 - B. Муковисцидоз.
 - C. Эритропоэтические порфирии.

* В скобках указаны соответствующие главы издания.

◆ **Бокс 439.2.** Клиническая картина, которая предполагает наличие метаболического заболевания печени

- Рецидивирующая рвота, задержка развития, низкорослость, дизморфия
- Желтуха, гепатомегалия (\pm спленомегалия), фульминантная печеночная недостаточность
- Гипогликемия, органическая ацидемия, лактацидоз, гипераммониемия, кровотечения (нарушение свертывания)
- Задержка физического развития/задержка психомоторного развития, гипотония, прогрессирующее нарушение нервно-мышечного проведения, судороги
- Сердечная недостаточность, специфический запах, рахит, катаракта

основана на клинических и лабораторных данных. Биопсия печени позволяет провести морфологическое исследование и ферментный анализ, а также

количественное и качественное исследование других веществ. Эти исследования требуют взаимодействия оснащенных лабораторий, а также тщательного сбора и обработки образцов.

439.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КОНЬЮГАЦИИ БИЛИРУБИНА (НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ НЕПРЯМАЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ)

Снижение активности глюкуронилтрансферазы печени (см. т. 1, п. 42.3) наблюдается при двух генетически и функционально различных заболеваниях — синдроме Криглера–Найяра I и II типа, сопровождающихся врожденной необструктивной

негемолитической непрямой гипербилирубинемией. Молекулярные механизмы различных типов синдрома Криглера–Найяра сложны. Причиной тому служит то обстоятельство, что при различных фенотипах этого синдрома наблюдается недостаточность множества изоформ глюкуронилтрансферазы печени. Низкая активность этого фермента в сочетании с непрямой гипербилирубинемией наблюдается также при *синдроме Жильбера* — доброкачественном заболевании, обусловленном полиморфизмом промотора гена трансферазы.

Синдром Криглера–Найяра (недостаточность глюкуронилтрансферазы I типа). Эта форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу и развивается в результате мутации гена глюкуронилтрансферазы В (*UDP(B)-GT*). У родителей больного ребенка имеется частичный дефект конъюгации, выявляемый в ходе исследования ферментов печени или определения формирования глюкуронида, однако сывороточная концентрация билирубина у них сохраняется в пределах нормы.

Клинические проявления. Тяжелая непрямая гипербилирубинемия развивается у новорожденных в гомозиготном состоянии в течение первых 3 дней жизни; без лечения концентрация билирубина в крови в течение первого месяца достигает 25–35 мг%. Билирубиновая энцефалопатия, непременное осложнение этого заболевания, чаще всего развивается в ранний период новорожденности; в редких случаях при условии адекватного лечения дети доживают до 5–10 лет без клинических последствий. Стул бледно-желтого цвета. Синдром Криглера–Найяра следует заподозрить у новорожденного с сохранением билирубина на уровне более 20 мг% по прошествии первой недели жизни и с отсутствием гемолиза.

Диагностика. Диагноз синдрома Криглера–Найяра основывается на крайне высоких показателях билирубина при отсутствии гемолиза сразу же после рождения. Концентрация билирубина в желчи составляет менее 10 мг%, тогда как в норме этот показатель достигает 50–100 мг%; при этом глюкурониды билирубина отсутствуют. Окончательный диагноз устанавливают, определяя активность глюкуронилтрансферазы в образце печени, полученном при пункционной биопсии. Открытой биопсии следует избегать, поскольку оперативное вмешательство и анестезия могут спровоцировать билирубиновую энцефалопатию. Исследуют также ДНК. Гетерозиготное носительство мутантного гена у родителей четко свидетельствует в пользу

диагноза у ребенка. Дифференциальная диагностика обсуждалась в т. 1, п. 42.3. Синдром Криглера–Найяра II типа отличается от I типа заметно сниженным уровнем билирубина в крови по прошествии 1 нед. лечения фенобарбиталом.

Лечение. Сывороточную концентрацию билирубина следует поддерживать на уровне менее 20 мг% по крайней мере в течение первых 2–4 нед. жизни; у детей с малой массой тела этот показатель должен быть еще ниже. Для достижения этой цели нередко требуется повторное обменное переливание крови и светолечение. Фенобарбитал назначают с пробной целью, чтобы дифференцировать I и II типы синдрома Криглера–Найяра. Риск билирубиновой энцефалопатии сохраняется и у взрослых, хотя уровень билирубина, при котором развивается это тяжелое осложнение по прошествии периода новорожденности, существенно выше и составляет более 35 мг%. Светолечение обычно продолжают несколько первых лет жизни. У детей старшего возраста светолечение обычно проводят во время сна, чтобы не нарушать повседневную деятельность. Однако, несмотря на постепенное увеличение интенсивности светолечения, ее эффективность по мере взросления ребенка снижается. Чтобы препятствовать кишечнo-печеночному кругообороту билирубина, пациентам назначают дополнительные препараты (фосфат кальция, холестирамин или агар), которые связывают продукты деградации билирубина во время светового лечения. Своевременное лечение инфекционных заболеваний, эпизодов лихорадки и прочих патологических состояний позволяет предупредить билирубиновую энцефалопатию, вероятность которой резко повышается при уровне билирубина 45–55 мг%. Несмотря на активное лечение, позволяющее поддерживать нормальный неврологический статус пациентов в детском возрасте, у всех взрослых больных с синдромом Криглера–Найяра I типа развивается тяжелая билирубиновая энцефалопатия. Радикальное лечение требует ортотопической трансплантации печени; ее хороший результат описан у небольшого числа больных. Изолированная трансплантация гепатоцитов описана лишь у одного пациента. К другим методам лечения относят плазмаферез и ограничение выработки билирубина. Последнее сводится к назначению металлопорфиринов, которые блокируют образование билирубина, ингибируя гемоксигеназу. К перспективным методам лечения относят заместительную ферментную терапию с помощью генной инженерии, а также генную терапию.

Синдром Криглера–Найяра (недостаточность глюкуронилтрансферазы II типа). Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью может иметь клинические проявления, аналогичные синдрому I типа, либо протекать менее тяжело, зачастую без клинических проявлений в периоде новорожденности. Синдром Криглера–Найяра II типа вызван гомозиготной миссенс-мутацией в гене изоформы I глюкуронилтрансферазы, что приводит к частичной утрате активности этого фермента.

Клинические проявления. При развитии заболевания в период новорожденности непрямая гипербилирубинемия обычно появляется в первые 3 сут жизни; уровень билирубина может быть сравним с показателями физиологической желтухи новорожденных либо достигать более высоких значений. Повышенная концентрация в диапазоне 1,5–22 мг% сохраняется и по прошествии 3 нед. жизни; значения билирубина на нижней границе диапазона заставляют задуматься, действительно ли у пациента имеет место хроническая гипербилирубинемия. Билирубиновая энцефалопатия встречается редко. Цвет стула нормальный, а у новорожденных клинические симптомы заболевания часто отсутствуют, как и признаки гемолиза.

Диагностика. При синдроме II типа концентрация билирубина в желчи почти не отличается от нормы. У новорожденных и детей старшего возраста с желтухой после назначения фенобарбитала внутрь в дозе 5 мг/кг/сут концентрация билирубина снижается до 2–3 мг% в течение 7–10 дней. При синдроме I типа назначение фенобарбитала не сопровождается подобными изменениями.

Лечение. Долговременное снижение уровня билирубина в крови достигается непрерывным назначением фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут. Косметическую и психосоциальную пользу лечения следует сопоставлять с риском длительной терапии фенобарбиталом, поскольку небольшой риск билирубиновой энцефалопатии долго сохраняется и при отсутствии гемолитического синдрома.

Наследственная прямая гипербилирубинемия

При наследственной прямой гипербилирубинемии (см. также гл. 438) с аутосомно-рецессивным типом наследования отмечается легкая желтуха, обусловленная нарушением переноса билирубина и других

органических анионов из печени в желчь. Хроническая легкая непрямая гипербилирубинемия обычно проявляется в подростковом и раннем зрелом возрасте, однако возможна и на втором году жизни. Показатели обычных печеночных проб не отличаются от нормы. Желтуха может усиливаться при инфекционных заболеваниях, беременности, приеме оральных контрацептивов, употреблении алкоголя, после перенесенного оперативного вмешательства. Осложнения обычно отсутствуют, а продолжительность жизни не изменена. Наследственная прямая гипербилирубинемия может представлять сложности для дифференциальной диагностики с другими, более тяжелыми заболеваниями.

Синдромом Дабина–Джонсона называют наследственное нарушение секреции печенью глюкуронида билирубина с аутосомно-рецессивным типом наследования. Нарушение секреторной функции печени не ограничено конъюгированным билирубином, а касается и некоторых других органических анионов, которые в норме секреторируются печенью в желчь. Отсутствие функции белка лекарственной полирезистентности-2 (MRP-2), АТФ-зависимого переносчика в желчных капиллярах, лежит в основе этого синдрома. Экскреция желчных кислот не изменена, их уровень в крови соответствует норме. Количественная секреция копропорфирина с мочой не изменена, однако из-за нарушения экскреции порфирина на долю копропорфирина I типа приходится до 80 % его общего объема. В норме 75 % общего количества копропорфирина представлено изомером III типа. Холангиография не позволяет визуализировать желчные протоки, а рентгенография желчного пузыря определяет его патологические изменения. Клетки печени содержат черный пигмент, сходный с меланином.

Синдром Ротора. У пациентов с этим синдромом отмечается недостаточность захвата органических анионов. Общая экскреция копропорфирина с мочой повышена, преимущественно за счет изомера I. Желчный пузырь на рентгенограмме нормальный, а клетки печени не содержат черного пигмента. Показатели пробы с сульфобромомфталенином патологически изменены.

439.2. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся дегене-

ративными изменениями в головном мозге и печени, а также появлением колец Кайзера–Флейшера на роговице (см. т. 5, гл. 622). Распространенность болезни Вильсона составляет 1:100 000–1:500 000 живых новорожденных. Без лечения она приводит к смерти, однако в настоящее время доступно ее специфическое эффективное лечение. Быстрое обследование ребенка при подозрении на болезнь Вильсона у пациента с любой формой поражения печени, особенно в возрасте старше 5 лет, позволяет не только назначить своевременное лечение болезни Вильсона и провести соответствующее медико-генетическое консультирование членов семьи, но и обеспечить адекватную терапию других заболеваний печени после исключения интоксикации медью.

Патогенез. В основе полиорганного поражения при болезни Вильсона лежит нарушение высвобождения меди из лизосом клеток печени для ее экскреции с желчью. Постоянное накопление меди в печени приводит в итоге к тому, что резервные возможности печени оказываются истощенными. На этом этапе медь начинает проникать из печени в другие органы, преимущественно головной мозг и почки, а также накапливаться в роговице, что приводит к образованию колец Кайзера–Флейшера. Основным механизмом поражения печени при болезни Вильсона служит окислительное повреждение митохондрий гепатоцитов — органелл-мишеней при отравлении медью. Перекисное окисление липидов в митохондриях, развивающееся вследствие перегрузки медью, ведет к функциональным нарушениям.

Мутантный ген при болезни Вильсона расположен на хромосоме 13 в локусе q14–q21. Этот ген кодирует последовательность аминокислот в белке, связанном с транспортом меди. Ген болезни Вильсона, по аналогии с геном болезни Менкеса, кодирует связывающую ионы меди, транспортирующую катионы АТФазы Р-типа, которая действует в качестве насоса и расходует энергию АТФ. Выявлено более 100 мутаций этого гена, поэтому анализ мутаций ДНК представляет сложную задачу, за исключением тех случаев, когда известны мутации пробанда. Мутации, сопряженные с нефункционирующим геном, обуславливают развитие симптоматики в возрасте 2–3 лет, когда болезнь Вильсона в дифференциальной диагностике заболевания печени обычно не учитывают. Более легкие мутации приводят к развитию неврологических нарушений

и поражения печени в возрасте 50 лет. Клонирование гена болезни Вильсона позволит в будущем точно диагностировать это патологическое состояние до развития клинической симптоматики и своевременно начинать лечение, которое в итоге будет сводиться к генной терапии.

Печень плода и новорожденного в норме содержит довольно большое количество богатых серой белков, связывающих медь (металлотионеины), а также самой меди; показатели церулоплазмина и меди в сыворотке крови сравнительно низкие. Механизмы, которые отвечают за гомеостаз меди в организме, созревают лишь к 2 годам. Характерные для болезни изменения развиваются после 2 лет, однако клинические проявления чаще всего отсутствуют до 5 лет.

Нарушение включения меди в белки печени (например, в церулоплазмин) сопровождается диффузным накоплением меди в цитоплазме гепатоцитов. Затем, по мере переполнения клеток печени, медь перераспределяется в другие ткани, оказывает свое токсическое действие, ингибируя ферментативные процессы. Ионы меди ингибируют активность пируватоксидазы головного мозга и АТФазы мембран, снижая содержание АТФ-фосфокреатина и калия в тканях. Также происходит ингибирование гликолиза и мембранных АТФаз в микросомах.

Клинические проявления. Медь проникает в кровотоки в не связанном с церулоплазмином виде и накапливается в различных органах, что и приводит к развитию симптоматики болезни Вильсона. Клинические проявления разнообразны; отмечается семейная предрасположенность. Чем моложе пациент, тем выше вероятность, что поражение печени будет основным проявлением заболевания. В возрасте старше 20 лет превалирует неврологическая симптоматика. Поражение печени может характеризоваться бессимптомной гепатомегалией (со спленомегалией или без нее), подострым или хроническим гепатитом и фульминантной печеночной недостаточностью. Кроме того, к проявлениям болезни Вильсона относятся криптогенный цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, отеки, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и другие симптомы (задержка полового развития, аменорея или нарушения гемостаза).

Неврологические и психические проявления могут развиваться постепенно или внезапно в виде интенционного тремора, дизартрии, дистонии, сни-

жения успеваемости в школе и поведенческих расстройств. У пациентов младшего возраста с поражением печени кольца Кайзера–Флейшера могут отсутствовать, но они всегда сочетаются с неврологическими проявлениями. Первым признаком болезни может быть гемолиз, который связан с выделением большого количества меди из поврежденных гепатоцитов; такая форма болезни Вильсона без трансплантации печени приводит в итоге к летальному исходу. Во время эпизодов гемолиза существенно повышается экскреция меди с мочой и ее содержание в крови (в не связанном с церулоплазмином виде). Возможно развитие синдрома Фанкони с прогрессирующей почечной недостаточностью и нарушением канальцевого транспорта аминокислот, глюкозы и мочевой кислоты. К редким проявлениям относятся артрит и эндокринные нарушения (например, гипопаратиреоз).

Патоморфология. При болезни Вильсона поражение печени проявляется в виде жировой и баллонной дистрофии, формирования гликогеновых гранул, минимального воспаления и увеличения купферовских клеток. Гистологические изменения могут быть неотличимы от хронического гепатита. К ультраструктурным изменениям относятся увеличенные частые митохондрии и нарушение структуры гладкого эндоплазматического ретикулума.

Диагностика. Болезнь Вильсона следует включать у детей и подростков с острым или хроническим поражением печени неясного происхождения, неврологической симптоматикой неизвестной причины, острым гемолизом, психическими заболеваниями, поведенческими расстройствами, синдромом Фанкони либо необъяснимым поражением костей. Диагноз подтверждают на основании данных лабораторных исследований метаболизма меди.

Оптимальное первое исследование — определение уровня церулоплазмина в крови. У большинства пациентов отмечается снижение этого показателя. На ранней стадии заболевания возможно повышение уровня меди в крови, а ее экскреция с мочой (в норме < 40 мкг/сут) повышается до 100 мкг/сут, а нередко и до 1000 мкг/сут. В сомнительных случаях дополнительную информацию дает использование комплексонов: прием 1 г пенициллина внутрь пациентом с болезнью Вильсона сопровождается выделением меди в количестве 1200–2000 мкг/сут.

Биопсия печени позволяет определить гистологическую структуру и содержание меди (в норме — менее 10 мкг/г сухой ткани печени), при болезни Вильсона содержание меди превышает 250 мкг/г. У гетерозигот без клинических проявлений заболевания эти показатели могут быть различными.

Члены семьи ребенка с доказанным заболеванием должны пройти обследование на предмет болезни Вильсона до развития клинической симптоматики; оно включает определение церулоплазмина в крови и экскреции меди с мочой. При сомнительных или патологических результатах этих исследований выполняют биопсию печени для оценки морфологии и содержания меди. Возможно генетическое исследование (анализ сцепления генов или непосредственный анализ мутаций ДНК), особенно при известной мутации у пробанда.

Лечение. Назначение комплексонов пациентам с болезнью Вильсона приводит к быстрому выведению избытка меди. Лечение также включает ограничение потребления меди — менее 1 мг/сут. Из рациона следует исключать такие пищевые продукты, как печень, моллюски, орехи и шоколад. Если содержание меди в питьевой воде превышает 0,1 мг/л, следует использовать деминерализованную воду. Лечение комплексонами в настоящее время сводится к применению внутрь пенициллина в дозе 1 г/сут в 2 приема до еды для взрослых и в дозе 0,5–0,75 г/сут для пациентов до 10 лет. В ответ на введение пенициллина существенно повышается экскреция меди с мочой, что сопровождается медленным клиническим улучшением. Длительное лечение пенициллинами приводит к нормализации количества меди в моче, улучшению функции печени и нервной системы и исчезновению колец Кайзера–Флейшера. Токсический эффект пенициллина отмечается нечасто и сводится к аллергическим реакциям (синдром Гудпасчера, СКВ, полимиозит), взаимодействию препарата с коллагеном и эластином, недостаточности других микроэлементов (например, цинка), развитию апластической анемии и нефротического синдрома. Поскольку пенициллин является антиметаболитом витамина В₆, пациентам в плановую терапию включают этот витамин. При непереносимости пенициллина назначают трентин (триен, ТЕТА) в дозе 0,5–2 г/сут. Кроме того, пациентам назначают препараты цинка в связи с уникальной способностью этого микроэлемента влиять на всасывание меди в ЖКТ. Ацетат цинка назначают взрослым

в дозе 25–50 мг 3 раза в день. Дозы этого препарата для детей не определены.

Прогноз. При отсутствии лечения пациенты с болезнью Вильсона погибают вследствие печеночных, неврологических, почечных или гематологических осложнений. Прогноз у пациентов, которым назначен пеницилламин, разный в зависимости от начала лечения и индивидуальной его эффективности. При фульминантном поражении печени, декомпенсированном циррозе или прогрессирующих неврологических проявлениях показана трансплантация печени; мнение по поводу последнего показания остается противоречивым. У бессимптомных братьев и сестер больного ребенок ранее назначение комплексонов позволяет предупредить развитие клинических проявлений.

439.3. СИНДРОМ ОТЛОЖЕНИЯ ИЗБЫТКА МЕДИ В ПЕЧЕНИ

Описана другая форма цирроза у детей, которая очевидно связана с генетическим нарушением метаболизма меди. Этот синдром отличается от болезни Вильсона своим более ранним началом. У пораженных детей развиваются прогрессирующая сонливость, вздутие живота и желтуха в возрасте до 6 лет. По данным гистологического исследования биоптатов печени заболевание напоминает индийский детский цирроз. Варианты этого синдрома названы в соответствии с популяцией, где они были описаны, — тиролеанский детский цирроз и североамериканский индийский цирроз.

439.4. ИНДИЙСКИЙ ДЕТСКИЙ ЦИРРОЗ

Индийский детский цирроз — смертельное семейное заболевание, которое отмечено преимущественно у сельских жителей Индии, в семьях с низким достатком. Кроме того, случаи этого заболевания отмечены на Ближнем Востоке, в Западной и Центральной Америке. Оно поражает детей обоего пола, а первые признаки появляются в возрасте 1–3 лет. Зачастую первым признаком служит увеличение печени; также развивается лихорадка, анорексия и желтуха. В большинстве случаев заболевание быстро прогрессирует с развитием цирроза печени и печеночной недостаточности. Сывороточный уровень иммуноглобулинов и концентрация меди

в печени существенно повышены. Эффективная терапия отсутствует.

Высказано предположение, что в качестве причины может быть избыточное поступление меди с пищей в связи с использованием медной и латунной посуды для хранения воды и молока. Вместе с тем у пораженных детей возможна наследственная предрасположенность. Эпидемиологические характеристики заболевания могут объясняться быстрым началом кормления детей молоком, содержащим избыточное количество меди.

439.5. ГЕМОХРОМАТОЗ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемохроматоз новорожденных — редкая форма фульминантного поражения печени неизвестной причины с диффузным отложением железа в печени, поджелудочной железе, сердце и эндокринных железах без повышенного поступления железа в организм (с пищей или в виде трансфузий). В некоторых случаях отмечено наследование по аутосомно-рецессивному типу. Дети могут родиться недоношенными, либо у них отмечается внутриутробная задержка развития. При беременности определяется большая плацента; быстрое прогрессирование заболевания со смертельным исходом характеризуется развитием гепатомегалии, гипогликемии, гипопротромбинемии, гипоальбуминемии и гипербилирубинемии. Симптомы возникают еще у плода либо на первой неделе жизни. Нарушение гемостаза не зависит от назначения витамина К. Диагноз подтверждают наличием внепеченочного гемосидероза (нагруженные железом клетки слизистых желез щеки) либо по данным МРТ (накопление железа во внутренних органах, например в поджелудочной железе).

Гистологическое исследование печени позволяет определить фиброз ткани печени, узлы регенерации, гигантские клетки, очаги некроза и отложение гемосидерина в гепатоцитах; эти признаки не соответствуют таковым при наследственном гемохроматозе у взрослых. Отмечается также гиперферритинемия.

Лечение в виде монотерапии комплексонами (дефероксамин) неэффективно. Предварительные исследования показали эффективность ранней активной антиоксидантной терапии в сочетании с комплексонами. На раннем этапе целесообразно рассмотреть вопрос о трансплантации печени.

439.6. ПРОЧИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Дефицит α -антитрипсина

У небольшого процента людей, гомозиготных по гену дефицита основного ингибитора сывороточных протеаз, α_1 -антитрипсина, отмечается холестаза новорожденных с последующим развитием цирроза в детском возрасте (см. также п. 494.4). На долю α_1 -антитрипсина, синтезируемого в печени ингибитора протеаз, приходится до 80 % сывороточной фракции α_1 -глобулина. Синтез α_1 -антитрипсина регулируется 20 кодоминантными аллелями, некоторые из которых определяют синтез дефектных ингибиторов протеаз. Самый распространенный аллель системы ингибиторов протеаз (Pi) назван M; дети с нормальным фенотипом имеют формулу PiMM. Z-аллель предрасполагает к развитию клинических признаков дефицита; у пациентов с поражением печени обычно генотип PiZZ, а сывороточный уровень α_1 -антитрипсина у них составляет менее 2 мг/мл (примерно 10–20 % нормы). Распространенность генотипа PiZZ в популяции составляет 1:2000–1:4000. Промежуточные генотипы PiMS, PiMZ и PiSZ не имеют четкой связи с поражением печени. При нулевом генотипе отсутствуют ШИК-позитивные включения в клетках и повреждение печени. Среди всех лиц с генотипом PiZZ менее чем у 20 % развивается холестаза новорожденных. Они не отличаются от прочих больных с идиопатическим гепатитом новорожденных, а их доля в этой популяции детей составляет 5–10 %.

Течение заболевания может существенно различаться. В первую неделю жизни обычно уже присутствуют желтуха, ахолический кал и гепатомегалия, но ко 2–4-му месяцу желтуха исчезает. Возможно полное разрешение заболевания, стойкого поражения печени или даже цирроза. У детей старшего возраста развивается картина хронического поражения печени или цирроза с портальной гипертензией.

Тот факт, что поражение печени наблюдается не у всех пациентов, свидетельствует о сложном патогенезе заболевания. Поражение печени может развиваться вторично из-за задержки в ней α_1 -антитрипсина и нарушения его распада.

Диагностика основана на определении генотипа Pi и гистологическом исследовании биоптатов печени. В перипортальных гепатоцитах обнару-

живают цитоплазматические ШИК-позитивные гранулы. Иммунофлюоресцентное и иммуноцитохимические исследования показали, что эти гранулы содержат материал, генетически сходный с α_1 -антитрипсином. Высказано предположение, что нарушение биосинтеза белка или его гликозилирования может влиять на экскрецию продукта из шероховатого эндоплазматического ретикулума во внеклеточное пространство. При электронной микроскопии находят бесформенные отложения гликопротеина в расширенном шероховатом эндоплазматическом ретикулуме.

Поражение печени у новорожденных варьирует в широких пределах: гигантоклеточная трансформация печеночных клеток, минимальное воспаление, стаз желчных кислот, возможен портальный фиброз различной степени с разрастанием желчных протоков.

Трансплантация печени может привести к излечению; другой эффективной терапии пока не предложено, хотя существует перспектива генной терапии.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (см. также гл. 503) представляет собой полиорганное заболевание, обусловленное мутацией гена — регулятора трансмембранной проводимости (*CFTR*), цАМФ-зависимого переносчика ионов хлора в эпителиальных клетках. Холангиоциты, которые выстилают желчные протоки в печени, экспрессируют *CFTR* для обеспечения транспорта электролитов, необходимого для эффективного тока желчи. Таким образом, муковисцидоз связан с нарушением функции холангиоцитов. Поражение печени развивается у 17–25 % больных с муковисцидозом; оно включает холестаза, жировую дистрофию, очаговый билиарный цирроз, мультилобулярный цирроз, а также аномалии желчных путей с формированием микроскопического желчного пузыря и желчнокаменной болезни. Поражение печени при муковисцидозе устанавливают на основании биохимического исследования, УЗИ или биопсии печени у пациентов с положительным потовым тестом или известной мутацией гена *CFTR*. Мнение о целесообразности биопсии печени противоречиво, поскольку эффективной терапии заболевания все равно не существует, а данное исследование позволяет установить лишь стадию фиброза и исключить другую патологию. Лечение,

приводящего к обратному развитию патологических изменений в печени, не существует; для улучшения тока желчи назначают урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10–15 мг/кг/сут.

Неалкогольный жировой гепатоз

Ожирение может сопровождаться неалкогольным жировым гепатозом (см. также гл. 385) — приобретенным метаболическим заболеванием печени с жировой дистрофией, а в некоторых случаях — воспалением и фиброзом. Патогенез болезни до конца не установлен, но может включать активацию окислительных процессов с синтезом в жировой ткани ФНО и активацией звездчатых клеток, что сопровождается увеличенным отложением внеклеточного матрикса с развитием воспаления и фиброза. Неалкогольный жировой гепатоз наблюдается при ожирении, инсулинорезистентности и гиперлипидемии. Заболевание обычно бессимптомное, но печень увеличивается. Диагноз ставят на основании повышенной активности аминотрансфераз (в большей степени АсАТ, чем АлАТ), УЗИ-признаков отложения жира в печени и исключения инфекционных, токсических и метаболических факторов. К другим причинам неалкогольного жирового гепатоза относятся наличие обходного анастомоза на тонкую кишку для лечения ожирения, прием лекарственных препаратов (кортикостероиды, эстрогены, вальпроевая кислота, зидовудин, метотрексат, тетрациклин, аспирин), беременность, нарушения обмена липидов, воздействие гепатотоксичных веществ, а также ВИЧ-инфекция и воспалительные заболевания кишки. При исключении других причин накопления жира в печени биопсия печени необязательна. Лечение включает консультирование по вопросам питания: снижение массы тела и назначение витамина Е приводит к улучшению. При нарушении диеты симптоматика возобновляется.

ЛИТЕРАТУРА

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–31.
- Arias I. M. New genetics of inheritable jaundice and cholestatic liver disease. *Lancet* 1998; 352: 82.
- Balistreri W. F. Nontransplant options for the treatment of metabolic liver disease—Saving livers while saving lives. *Hepatology* 1994; 19: 782.
- Bavdekar A. R., Bhawe S. A., Pradhan A. M. et al. Long term survival in Indian childhood cirrhosis treated with D-penicillamine. *Arch Dis Child* 1996; 74: 32.
- Bove K. E., Daugherty C. C., Tyson W. et al. Bile acid synthetic defects and liver disease. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 1.
- Bull P. C., Thomas G. R., Rommens J. M. et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327.
- Brewer G. J., Dick R. D., Johnson V. D. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264.
- Burchell B., Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 960.
- Feranchak A. P., Sokol R. J. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 471.
- Fox I. J., Chowdhury J. R., Kaufman S. S. et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 1422.
- Grompke M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 563.
- Gu M., Cooper J. M., Butler P. et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet* 2000; 356: 469–74.
- James O. F., Day C. P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495.
- Jansen P. L. M. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S89.
- Kelley A. L., Lunt P. W., Rodrigues F. et al. Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: A study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Genet* 2001; 38: 599.
- Lee W. S., McKiernan P. J., Beath S. V. et al. Bile bilirubin pigment analysis in disorders of bilirubin metabolism in early infancy. *Arch Dis Child* 2001; 85: 38.
- Lefkowitz J. H., Honig C. L., King M. E. et al. Hepatic copper overload and features of Indian childhood cirrhosis in an American sibship. *N Engl J Med* 1982; 307: 271.
- Loudinos G., Gitlin J. D. Wilson's Disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 353.
- Manton N. D., Lipsett J., Moore D. J. et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476.
- Singh I. Biochemistry of peroxisomes in health and disease. *Mol Cell Biochem* 1997; 167: 1.
- Tanner M. S. Indian childhood cirrhosis and Tyrolean childhood cirrhosis. Disorders of a copper transport gene? *Adv Exp Med Biol* 1999; 448: 127.
- Teckman J. H., Qu D. F., Perlmutter D. H. Molecular pathogenesis of liver disease in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1996; 24: 1504.

- van der Veere C. N., Sinaasappel M., McDonagh A. F. et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: Report of a world registry. *Hepatology* 1996; 24: 311.
- Venmarecci G., Gunson B. K., Ismail T. et al. Transplantation for end stage liver disease related to alpha-antitrypsin. *Transplantation* 1996; 61: 1488.

Глава 440

Вирусный гепатит

Джон Д. Снайдер (John D. Snyder),
Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)

Вирусный гепатит представляет собой серьезную проблему в развитых и развивающихся странах. Гепатотропные вирусы имеют следующие обозначения: вирус гепатита А, В, С, D, Е и G (табл. 440.1). Большинство иных вирусов может вызывать гепатит в структуре полиорганного заболевания; к ним относятся ВПГ, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр, varicella-zoster, ВИЧ, вирус краснухи, аденовирусы, энтеровирусы, парвовирус В19 и арбовирусы.

Таблица 440.1

Обозначения антигенов и антител гепатотропных вирусов

Гепатотропный вирус	Антиген	Обнаруженные антитела
Вирус гепатита А	HAV	Анти-HAV*
		IgG анти-HAV
Вирус гепатита В	HBsAg*	Анти-HBsAg*
		IgM анти-HBsAg*
	HBeAg*	Анти-HBeAg*
	HBeAg*	Анти-HBeAg*
Вирус гепатита С		Анти-HCV*
Вирус гепатита D	HDAg	Анти-HDV*
Вирус гепатита Е		Анти-HEV
		IgM анти-HEV
Вирус гепатита G		Анти-HGV

* В продаже имеются соответствующие методы исследования.

Шесть гепатотропных вирусов представляют собой гетерогенную группу, вызывающую сходное острое заболевание; исключение составляет вирус гепатита G, который вызывает легкое поражение печени либо не приводит к болезни вовсе. Вирус

гепатита В — ДНК-содержащий вирус, вирусы гепатита А, С, D, Е и G содержат РНК и относятся к четырем различным семействам (табл. 440.2). Вирусы гепатита А и Е не вызывают хронического поражения печени, тогда как инфицирование вирусами гепатита В, С, D сопряжено с тяжелыми осложнениями и летальным исходом, обусловленным хроническим процессом. Вирус гепатита G способен вызвать хроническую инфекцию, но число осложнений и смертельных исходов при этом минимально. В США основной возбудитель гепатита у детей — вирус гепатита А. На долю вирусного гепатита В, вероятно, приходится около $\frac{1}{3}$ случаев с клинической симптоматикой, на долю гепатита С — около 20 % таких случаев. Вирус гепатита D, который поражает организм только в присутствии вируса гепатита В, определяется лишь у малого числа детей. Вирус гепатита Е не обнаружен у детей, которые живут и путешествуют только в пределах США. Роль вируса гепатита G в настоящее время окончательно не установлена; число случаев вирусного гепатита G минимально.

Дифференциальная диагностика. Вероятные причины гепатита изменяются в зависимости от возраста ребенка. В период новорожденности инфекция является важным условием гипербилирубинемии, но обязательно следует учитывать метаболические и анатомические причины (например, атрезия желчных протоков или киста общего желчного протока). Начало употребления ребенком в пищу пигментированных овощей может сопровождаться каротинемией, которую иногда ошибочно принимают за желтуху.

В позднем периоде новорожденности и детском возрасте развивается гемолитико-уремический синдром, который может быть ошибочно расценен как гепатит (см. гл. 550). Синдром Рейе и сходные синдромы проявляются как острый фульминантный гепатит (см. гл. 443). Желтуха развивается и при малярии, лептоспирозе, бруцеллезе и при тяжелых инфекциях в старшем возрасте, особенно у детей со злокачественными новообразованиями или иммунодефицитом. Обструкция желчных путей камнем может вызывать желтуху у подростков и у детей с хроническим гемолитическим процессом. Гепатит может стать первым проявлением болезни Вильсона, муковисцидоза и ямайской рвотной болезни. Поражение печени наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани, включая СКВ.

Таблица 440.2

Особенности шести гепатотропных вирусов

	А	В	С	Д	Е	Г
Нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК	РНК
Средний инкубационный период	30 дней	100–120 дней	7–9 нед.	2–4 мес.	40 дней	Неизвестен
Путь передачи:						
парентеральный	Редко	Часто	Часто	Часто	Отсутствует	Часто
фекально-оральный	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Часто	Отсутствует
половой	Редко	Часто	Редко	Редко	Редко	Редко
Трансплацентарный	Отсутствует	Часто	Редко	Отсутствует	Вероятно, отсутствует	Редко
Хроническая инфекция	Отсутствует	Да	Да	Да	Отсутствует	Да
Фульминантный гепатит	Редко	Да	Редко	Да	Редко	Вероятно, отсутствует

Лекарственные препараты (вальпроевая кислота, передозировка ацетаминофена) и употребление гепатотоксичных веществ, включая грибные токсины длительного действия, приводят к клинической картине, напоминающей гепатит (см. гл. 445). Лекарственные препараты, которые хорошо переносятся здоровыми детьми, могут вызывать поражение печени у детей с различными заболеваниями.

Вирусный гепатит А

Этиология. Вирус гепатита А принадлежит к семейству РНК-содержащих пикорнавирусов и имеет в диаметре 27 нм. Диагноз острого гепатита ставят на основании обнаружении антител (IgM к вирусу гепатита А) радиоиммунологическим методом, реже — путем обнаружения вирусных частиц в кале.

Эпидемиология. Вирусный гепатит А встречается по всему миру, однако чаще в развивающихся странах, где его распространенность среди детей до 5 лет приближается к 100 %. В США примерно у 30–40 % взрослого населения имеются признаки перенесенного гепатита А, причем заболеваемость одинакова в возрасте 0–10, 10–20 и 20–30 лет. Вирус гепатита А вызывает только острое заболевание; на его долю в США приходится около 50 % случаев острого гепатита с клиническими проявлениями. Большинство случаев гепатита у детей в возрасте до 5 лет бессимптомно либо с легкими неспецифическими проявлениями; чем старше ребенок, тем выше вероятность клинических проявлений.

Передача вирусного гепатита А почти всегда происходит при личном контакте. Механизм передачи — фекально-оральный; передача через кожу редка, а вертикальная трансмиссия от матери к плоду не обнаружена. Инфицирование вирусом во время беременности или родов не приводит к повышенному числу осложнений беременности или ярким клинических проявлений у новорожденного. Заразность слюны, мочи и спермы больного человека неизвестна. В США повышенный риск заражения отмечается у лиц, контактирующих с больными, у детей, посещающих детский сад, и членов их семей, а также среди гомосексуалистов; риск заражения повышается при контакте с зараженной пищей и водой, а также при путешествии в эндемичные регионы. Вместе с тем в 50 % случаев источник заражения выявить не удастся. Довольно часты вспышки вирусного гепатита А, связанные с пищевым и водным путем передачи (нередко источником выступают инфицированные морепродукты, замороженные ягоды и продукты, не подвергающиеся термической обработке). Выделение вируса с калом начинается в конце инкубационного периода и достигает максимума перед появлением клинической симптоматики, а затем снижается до минимума через неделю с момента развития желтухи (рис. 440.1). Средний инкубационный период составляет около 4 нед., варьируя от 15 до 50 дней.

Патогенез. Острая ответная реакция печени на инфицирование вирусом гепатита А аналогична таковой при поражении другими гепатотропными вирусами (В, С, D, E). Некроз, преимущественно



Рис. 440.1. Динамика иммунного ответа на инфицирование гепатитом А

центролобулярный, развивается во всей печени; отмечается повышенная клеточность, в основном в области портальных трактов. Дольковая структура печени сохраняется, хотя на первом этапе отмечаются баллонная дистрофия и некроз отдельных клеток паренхимы либо их групп. Жировая дистрофия нехарактерна. Отмечается диффузная воспалительная инфильтрация лимфоцитами в области портальных трактов; характерна пролиферация желчных протоков, но признаки их повреждения практически отсутствуют. В синусоидах отмечается диффузная гиперплазия купферовских клеток, а также инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами. У новорожденных поражение печени сопровождается формированием гигантских клеток. При фульминантном гепатите происходит полная деструкция паренхимы с сохранением лишь соединительнотканых перегородок. Через 3 мес. после начала гепатита печень приобретает нормальную структуру.

При вирусном гепатите А происходит поражение и других систем органов. Отмечаются увеличение регионарных лимфатических узлов и селезенки, умеренная гипоплазия костного мозга; известны случаи апластической анемии. В тонкой кишке изменяется структура ворсинок, возможны язвы ЖКТ, особенно при летальном исходе. Редко развивается острый панкреатит и миокардит, а образовавшиеся циркулирующие иммунные комплексы могут привести к криоглобулинемии.

Поражение при остром гепатите, вызванном гепатотропными вирусами, развивается по трем основным путям. Первый отражает цитотоксическое повреждение гепатоцитов, которое сопровождается повышением активности АсАТ и АлАТ в крови. АлАТ более специфична для поражения

печени, чем АсАТ, активность последней повышается в большей мере при повреждении миокарда, скелетной мускулатуры и эритроцитов. Степень повышения активности ферментов не соответствует выраженности некроза гепатоцитов и имеет небольшое значение для прогноза. В некоторых случаях снижение активности аминотрансфераз может свидетельствовать о неблагоприятном исходе (чаще всего это сочетается с ростом уровня билирубина и увеличением ПВ). Подобное сочетание признаков свидетельствует о массивном поражении печени и ограничении числа функционирующих гепатоцитов. Другой фермент, ЛДГ, еще менее специфичен для печени по сравнению с АсАТ и обычно не позволяет установить поражение печени. Второй механизм поражения печени при вирусном гепатите связан с развитием холестатической желтухи, при которой повышается уровень прямого и непрямого билирубина. Желтуха развивается из-за обструкции тока желчи и повреждения гепатоцитов. Повышение активности ЩФ, 5'-нуклеотидазы, ГГТП и уровня уробилиногена может отражать поражение желчных путей. Нарушение синтеза белков проявляется увеличением ПВ. Из-за короткого периода полувыведения этого белка он является чувствительным показателем поражения печени. Альбумин крови синтезируется печенью; однако более высокий показатель периода полувыведения ограничивает его применения для контроля динамики острого поражения печени. Холестаз сопровождается снижением содержания желчных кислот в кишечнике и нарушением всасывания жирорастворимых витаминов. Третий механизм поражения печени при вирусном гепатите А связан с нарушением обмена углеводов, аммиака и метаболизма лекарственных препара-

тов. Несмотря на то что при вирусном гепатите А довольно часто обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, их влияния на развитие некроза печени или снижение вирусемии не отмечено.

Клинические проявления. Начало вирусного гепатита А обычно острое, сопровождается системными проявлениями в виде лихорадки, недомогания, тошноты, рвоты, анорексии и ощущения дискомфорта в животе. Продромальный период может быть выражен незначительно, а у новорожденных и детей дошкольного возраста часто проходит незамеченным. У детей часто развивается диарея, тогда как у взрослых отмечена склонность к запору. У детей младшего возраста желтуха может отсутствовать вовсе и лишь в ходе лабораторного исследования удается обнаружить гипербилирубинемия. Явная желтуха и темная моча обычно появляются после начала системной манифестации. В отличие от детей большинство случаев вирусного гепатита А у взрослых сопровождается яркими клиническими проявлениями в виде боли в правом подреберье, темной мочи и желтухи. Длительность симптоматики обычно составляет менее 1 мес.; в это время нормализуются аппетит, переносимость физической нагрузки и самочувствие. Почти все пациенты полностью выздоравливают, но через нескольких месяцев возможен рецидив. Фульминантный гепатит с летальным исходом у детей бывает редко, однако при сопутствующем гепатите С риск такого течения болезни повышается. Инфицирование вирусом гепатита А не вызывает развития хронического процесса, стойкой вирусемии или носительства вируса в кишечнике.

Лечение. Этиотропное лечение вирусного гепатита А отсутствует. У большинства детей он клинически не проявляется. Лечение симптоматическое, при необходимости — инфузионная терапия для восстановления водно-электролитного баланса.

Диагностика. Вирусный гепатит А следует предполагать при развитии желтухи у членов семьи больного ребенка, его друзей, детей или персонала в детском саду либо при посещении ребенком или родителями эндемичных регионов по данному заболеванию. Диагноз основывается на результатах серологического исследования; биопсию печени выполняют редко. Антитела к вирусу гепатита А появляются с началом клинической симптоматики и сохраняются на протяжении всей жизни (см. рис. 440.1). Об острой инфекции свидетельствует

наличие IgM, которые появляются в начале заболевания и исчезают по прошествии 4 мес., реже — 6 мес. После этого появляются антитела IgG. IgM редко обнаруживают у пациентов, перенесших вакцинацию. Вирус начинает выделяться с калом за 2 нед. до появления симптомов и заканчивается через 1 нед. после этого. При биохимическом исследовании в большинстве случаев определяется повышение активности АсАТ, АлАТ, ЩФ, 5'-нуклеотидазы, ГТП и уровня билирубина, но эти признаки не позволяют установить причину поражения печени. Для оценки повреждения печени у детей с гепатитом всегда определяют ПВ; его увеличение служит показанием к госпитализации.

Осложнения. В подавляющем большинстве случаев дети выздоравливают. Изредка развивается фульминантный гепатит, при котором прогрессирующее повышение уровня билирубина сопровождается первоначальным ростом активности аминотрансфераз с последующим ее снижением, несмотря на дальнейшее прогрессирование заболевания. Синтетическая функция печени снижается, а ПВ повышается, нередко сопровождаясь кровоточивостью. Уровень альбумина в крови снижается, вызывая отеки и асцит. Количество аммиака, напротив, увеличивается, что может привести к нарушению сознания вплоть до глубокой комы. Терминальная стадия и смертельный исход возможны менее чем за 1 нед.

Профилактика. Лица с вирусным гепатитом А заразны около 7 дней после появления желтухи, поэтому они подлежат изоляции. Родители должны тщательно мыть руки, особенно после смены подгузников, а также перед кормлением или приготовлением пищи. В стационарных условиях регулярно моют руки больному ребенку на протяжении 1 нед. после развития симптоматики.

Вакцинация. Огромное влияние на профилактику вирусного гепатита А оказало создание двух инактивированных безопасных вакцин, обладающих высокой иммуногенностью. Обе вакцины получили одобрение на применение у детей в возрасте старше 2 лет. Схема введения такова: 2 дозы вводятся внутримышечно с интервалом 6–12 мес. Показатель сероконверсии у детей составляет 90 % после первого введения и достигает 100 % после завершающего этапа вакцинации. Иммунный ответ у пациентов с иммунодефицитом может быть недостаточным. Вакцину против гепатита А можно вводить одновременно с другими вакцинами,

но в другое место на теле. В связи с огромным социальным, клиническим и финансовым влиянием гепатита А на жителей США и само государство в целом (ежегодные убытки в связи с этим заболеванием исчисляются сотнями миллионами долларов) было принято решение о расширении вакцинации в обществе. Основное препятствие сводится к отсутствию одобренной вакцины для детей до 2 лет. В настоящее время в США вакцинацию рекомендуют тем взрослым гражданам, которые путешествуют или работают в эндемичных странах. Для лиц старше 2 лет для профилактики перед возможным контактом более предпочтительно введение вакцины по сравнению с иммуноглобулином (табл. 440.3). Вместе с тем следует уделять большее внимание вакцинации в других группах риска, к которым относятся: 1) дети старше 2 лет в ограниченных сообществах, которые живут в эндемичных зонах или имеют сезонные вспышки гепатита А (например, североамериканские индейцы или эскимосы и алеуты Аляски); 2) пациенты с хроническими заболеваниями печени; 3) мужчины-гомосексуалисты; 4) наркоманы, применяющие инъекционные формы наркотиков; 5) представители профессиональных групп риска; 6) лица с нарушением гемостаза.

Иммуноглобулин. Показания к внутримышечному введению иммуноглобулина включают профилактику перед и после контакта с больным человеком (см. табл. 440.3). Внутривенное введение иммуноглобулина, вероятно, также эффективно для профилактики, однако доза такого препарата и длительность защиты не установлены. Иммуноглобулин рекомендуют для профилактики перед контактом для всех лиц, которые планируют посетить эндемичные страны. Для детей старше 2 лет вакцинация оправдана при условии, если интервал до поездки от времени введения первой дозы составляет более 1 мес. Иммуноглобулин для профилактики после контакта рекомендуют в следующих случаях: 1) наличие бытового или полового контакта с лицом, больным вирусным гепатитом А; 2) новорожденный от инфицированной матери; 3) персонал детских дошкольных учреждений, а также дети и их родители во время вспышки вирусного гепатита В; 4) вспышки в лечебных учреждениях. Применение иммуноглобулина по прошествии более 2 нед. с момента контакта не оправдано.

Иммуноглобулин не рекомендуют применять при случайных бытовых контактах (например, для защиты персонала больниц или одноклассников вне вспышки). Массовую иммунизацию школьни-

Таблица 440.3

Профилактика вирусного гепатита А

Возраст	Вариант контакта	Доза
<i>Профилактика перед контактом (путешествие в эндемичные районы)</i>		
< 2 лет	Ожидаемый контакт в течение < 3 мес.	0,02 мл/кг иммуноглобулина
	Ожидаемый контакт в течение 3–5 мес.	0,06 мл/кг иммуноглобулина
	Ожидаемый длительный контакт	0,06 мл/кг иммуноглобулина перед отпавкой, а затем каждые 5 мес
2 года и старше	Ожидаемый контакт в течение < 3 мес.	Вакцина против вирусного гепатита А* или 0,02 мл/кг иммуноглобулина
	Ожидаемый контакт в течение 3–5 мес.	Вакцина против вирусного гепатита А* или 0,06 мл/кг иммуноглобулина
	Ожидаемый длительный контакт	Вакцина против вирусного гепатита А*
<i>Профилактика после контакта</i>		
	Дальнейший контакт вероятен	
2 года и старше	2 нед. и менее с момента контакта	0,02 мл/кг иммуноглобулина и вакцина против гепатита А
	Более 2 нед. с момента контакта	Вакцина против гепатита А
Все возрасты	2 нед. и менее с момента контакта	0,02 мл/кг иммуноглобулина и вакцина против гепатита А (вакцину вводят в возрасте 2 лет и старше)
	Более 2 нед. с момента контакта	Профилактика не проводится

* Доступны две живые инактивированные вакцины для использования у лиц в возрасте 2 лет и старше.

ков проводят только во время эпидемий гепатита А с преимущественным заражением детей в школе. В настоящее время нет убедительных данных, чтобы рекомендовать изолированное применение вакцины против гепатита А для профилактики после контакта.

Вирусный гепатит В

Этиология. Вирус гепатита В (диаметр 42 нм) принадлежит к семейству гепаднавирусов — нецитопатогенных гепатотропных ДНК-содержащих вирусов, содержит кольцевую двухцепочечную спираль ДНК примерно из 3200 нуклеотидов. Выделено четыре гена — S (поверхностный), С (ядерный), X и Р (полимерный). Поверхность вируса имеет две частицы, названные *поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg)*; они представляют собой сферическую частицу диаметром 22 нм и трубчатую частицу шириной 22 нм и различной длины вплоть до 200 нм. Внутренняя часть вириона содержит *ядерный антиген вируса гепатита В (HBcAg)* — нуклеокапсид, который содержит вирусную ДНК, а также неструктурный антиген, названный *e-антигеном вируса гепатита В (HBeAg)* — растворимый антиген, образующийся в результате протеолитического саморасщепления HBcAg. HBeAg выступает в качестве маркера активного вирусного гепатита. Репликация вируса происходит преимущественно в печени, а также в лимфоцитах, селезенке, почках и поджелудочной железе.

Эпидемиология. Регионами наибольшей распространенности вирусного гепатита В в мире считаются африканские страны южнее Сахары, Китай, некоторые страны Ближнего Востока и бассейна Амазонки, а также острова Тихого Океана. В США максимальная заболеваемость отмечается среди эскимосов Аляски. В США гепатит В диагностирован у 6 млн человек; каждый год регистрируется около 300 тыс. новых случаев; максимальная заболеваемость отмечается у людей в возрасте 20–39 лет. Полагают, что число новых случаев гепатита В у детей невелико, однако достоверно оценить этот показатель непросто, поскольку у большинства инфицированных отсутствуют клинические проявления заболевания. Риск хронической инфекции находится в обратной зависимости от возраста, и хотя на долю детей приходится менее 10 % всех случаев вирусного гепатита В, хронической инфекции составляет 20–30 %.

Самым важным фактором риска заражения гепатитом В у ребенка считается контакт с HBsAg-положительной матерью во время родов. Риск передачи повышается, если у матери обнаружен также HBcAg (у 70–90 % детей без лечения развивается хронический гепатит В). В период новорожденности антиген гепатита В обнаруживается в крови 2,5 % детей, рожденных от инфицированных матерей, что свидетельствует о возможности внутриутробного заражения. В большинстве же случаев антигены в крови появляются позднее, что свидетельствует о передаче инфекции в момент родов: источником может быть вирус, содержащийся в околоплодных водах, а также фекалиях и крови матери. И хотя у большинства детей, рожденных от инфицированных матерей, антигены в крови появляются в 2–5 мес., у некоторых из них заболевание отсутствует и в гораздо более позднем возрасте. Из 22 000 детей, рождаемых ежегодно HBsAg-положительными матерями в США, более 98 % получают иммунопрофилактику и приобретают защиту от инфекции.

HBsAg периодически определяется в грудном молоке инфицированных матерей. Вместе с тем кормление грудью инфицированной матерью неиммунизированного ребенка не повышает риск заражения гепатитом по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Исключение составляют случаи кровотечения из соска, когда к молоку примешивается инфицированная материнская кровь. Плановая иммунопрофилактика новорожденных HBsAg-положительных матерей вакциной против гепатита В и иммуноглобулином против гепатита В устраняет даже теоретический риск инфицирования.

К другим важным факторам заражения детей и подростков вирусным гепатитом В относятся внутривенное введение лекарственных препаратов и препаратов крови, половые контакты, стационарное лечение в медицинских учреждениях и контакт с носителями вируса. В 40 % случаев факторов риска выявить не удастся.

Риск хронического гепатита В (сохранение HBsAg на протяжении более 6 мес. либо отсутствие IgM анти-HBc в сочетании с наличием HBsAg) имеет обратную зависимость от возраста; чем старше ребенок во время заражения, тем меньше риск хронического гепатита. Хроническая инфекция сопровождается хроническим поражением печени и развитием первичного печеночно-

клеточного рака, который является ведущей причиной смерти от рака в странах Азии.

Вирус гепатита В присутствует в высокой концентрации в сыворотке крови, серозном экссудате и в умеренном количестве в слюне, влагалищном секрете и сперме, поэтому эффективная передача вируса возможна при половом контакте и через кровь. Инкубационный период варьирует от 45 до 160 дней, в среднем — 120 дней.

Патогенез. Острый ответ печени на вирус гепатита В аналогичен таковому при всех гепатотропных вирусах. Сохранение гистологических изменений печени у пациентов с гепатитом В, С или D свидетельствует о хроническом поражении печени (см. гл. 444).

Вирус гепатита В в отличие от других гепатотропных вирусов не обладает цитопатогенными свойствами; повреждение печени связано с аутоиммунным процессом. Тяжесть поражения гепатоцитов обусловлена выраженностью иммунного ответа: чем она выше, тем сильнее повреждение гепатоцитов и больше вероятность эрадикации вируса из организма. Первый этап в патогенезе остро вирусного гепатита В связан с поражением гепатоцитов вирусом и появлением вирусных антигенов на поверхности клеток. Самые важные вирусные антигены — нуклеокапсидные антигены НВсAg и НВеAg; в комбинации с белками HLA I класса они превращают клетки печени в мишень для цитотоксических Т-лимфоцитов.

Механизм развития хронического гепатита менее понятен. Для продолжения инфицирования гепатоцитов ядерный антиген и белки HLA I класса могут не распознаваться, цитотоксические лимфоциты могут не активироваться, а поражение гепатоцитов может быть связано с иными, неизвестными пока механизмами. Для продолжения инфицирования от клетки к клетке некоторые содержащие вирус гепатоциты должны быть жизнеспособными.

Аутоиммунные механизмы принимают участие в развитии внепеченочных проявлений вирусного гепатита В. Циркулирующие иммунные комплексы, содержащие НВсAg, могут образовываться у пациентов с узелковым полиартериитом, мембранозной нефропатией или мезангиокапиллярным гломерулонефритом, ревматической полимиалгией, аллергическим васкулитом кожи и синдромом Гийена–Барре.

Мутации вируса гепатита В происходят более часто, чем обычных ДНК-содержащих вирусов;

в настоящее время выявлено несколько мутантных штаммов. Самая важная мутация, которая не влияет на репликацию, приводит к нарушению экспрессии НВеAg, что сопровождается развитием тяжелого гепатита и обострением хронического гепатита В. Другие мутации, связанные с ядерным антигеном, сопровождаются сходными проявлениями.

Клинические проявления. Большинство случаев вирусного гепатита В имеет бессимптомное течение; это подтверждается частым носительством сывороточных маркеров у пациентов, которые не имеют в анамнезе сведений об остром гепатите. Острый эпизод гепатита В с клиническими проявлениями аналогичен таковому гепатита А или С, но может иметь более тяжелое течение и нередко сопровождается поражением кожи и суставов. Первое клиническое проявление вирусного гепатита В — это повышение активности АлАТ, которая начинает расти незадолго до развития сонливости, анорексии и недомогания (обычно через 6–7 нед. после инфицирования). В продромальном периоде у некоторых детей возникают симптомы, напоминающие сывороточную болезнь, — артралгия и поражение кожи (крапивница, геморрагическая, пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь), иногда развивается папулезный акродерматит и синдром Джанотти–Крости. Другие внепеченочные проявления у детей с вирусным гепатитом В включают узелковый полиартериит, гломерулонефрит и апластическую анемию. Желтуха, которая бывает у 25 % инфицированных детей, обычно появляется через 8 нед. после заражения и сохраняется 4 нед. При обычном течении гепатита В симптоматика разрешается через 6–8 нед. Процент детей с клиническими проявлениями гепатита при инфицировании вирусом гепатита В существенно выше, чем при вирусном гепатите А, равно как и количество случаев фульминантного гепатита. Возможна и хроническая форма заболевания, а хронический активный гепатит приводит к циррозу печени и печеночноклеточному раку. Последнее осложнение в большинстве случаев развивается на фоне цирроза, примерно через 25–30 лет после инфицирования.

При физикальном обследовании детей с клиническими проявлениями заболевания отмечается желтушность кожи, склер и видимых слизистых оболочек, особенно под языком. Печень обычно увеличена и болезненна при пальпации. Если печень не выступает из-под реберного края, ее болезненность можно проверить, слегка постукивая краем

ладони по реберной дуге в проекции печени. Часто отмечается спленомегалия и лимфаденопатия.

Диагностика. Серологические проявления вирусного гепатита В более сложны, чем вирусного гепатита А, и различаются в зависимости от течения инфекционного процесса (острая, подострая и хроническая инфекция) (рис. 440.2). Для подтверждения диагноза острого гепатита В используют ряд антигенов и антител (см. табл. 440.1). Плановое обследование на вирусный гепатит В требует оценки по меньшей мере двух серологических маркеров. НВsAg — это первый серологический маркер, который появляется в сыворотке крови; его обнаруживают у подавляющего числа инфицированных больных, а повышение его концентрации тесно соотносится с началом симптоматики. НВеAg часто определяется во время острой фазы заболевания и свидетельствует о высокой заразности пациента. Поскольку уровень НВsAg снижается до разрешения симптоматики, необходима оценка и НВсAg класса IgM, уровень этого антигена повышается вскоре после инфицирования и сохраняется на протяжении нескольких месяцев. Затем этот антиген сменяется на НВсAg класса IgG, который сохраняется в течение многих лет. Заражение в перинатальном периоде обычно не приводит к появлению НВсAg класса IgM. Антитела к НВсAg — самый информативный серологический маркер острой инфекции, поскольку он появляется почти одновременно с НВsAg и продолжает сохраняться на поздних этапах заболевания, когда НВsAg уже исчезает. У пациентов, иммунизированных вакциной против гепатита В, присутствует только

анти-НВsAg, тогда как сочетание анти-НВsAg и анти-НВсAg определяется у пациентов с разрешившейся инфекцией.

Лечение. У большинства пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, существующие методы лечения неэффективны. Лечение хронического гепатита В у взрослых старше 18 лет с компенсированным поражением печени и репликацией вируса проводят интерфероном- $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$) и ламивудином. ИФН- $\alpha 2b$ применяют и у детей, а показатель долговременной эрадикации составляет всего 25 %, что примерно соответствует таковому взрослой популяции. Рекомбинантные ИФН обладают иммуномодулирующим и противовирусным свойством, тогда как ламивудин, относящийся к группе аналогов нуклеозидов, ингибирует вирусную обратную транскриптазу. Наиболее вероятно успешное лечение у недавно инфицированных пациентов с низким титром вирусной ДНК в крови, наличием НВеAg и активного воспаления. Изолированное или комбинированное назначение этих препаратов в большинстве случаев не приводит к стойкому ответу. Современные исследования направлены на разработку методов стимуляции иммунного ответа, который обусловил бы долговременную эрадикацию вируса и позволил отказаться от поддерживающей терапии. В терминальной стадии вирусного гепатита В показана трансплантация печени.

Осложнения. Острый фульминантный гепатит с нарушением гемостаза, энцефалопатией и отеком головного мозга развивается чаще при гепатите В, чем при поражении другими гепатотропными вирусами; коинфекция или суперинфекция вирусом гепатита D повышает этот риск еще больше. Летальность при фульминантном гепатите превышает 30 %. Единственное эффективное лечебное мероприятие — трансплантация печени; в противном случае проводят симптоматическую терапию, направленную на обеспечение достаточного времени для регенерации клеток печени.

Инфицирование вирусом гепатита В может приводить и к хроническому гепатиту, циррозу печени и первичному печеночноклеточному раку (см. гл. 597). Мембранозная нефропатия с отложением компонентов комплемента и НВеAg в капиллярах клубочка — редкое осложнение вирусного гепатита В. Иммунизация, направленная на снижение числа носителей вируса, привела к существенному снижению распространенности печеночноклеточного рака на Тайване.

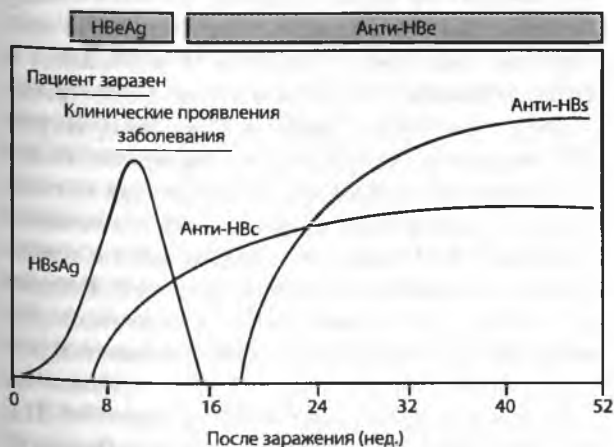


Рис. 440.2. Динамика серологических маркеров вирусного гепатита В

Профилактика. Для профилактики вирусного гепатита В используют вакцину и иммуноглобулин против гепатита В. В настоящее время в США доступны две рекомбинантные вакцины, которые обладают у детей высокой иммуногенностью. Иммунизация вакциной против гепатита В всех новорожденных рекомендуется как до, так и после контакта с возбудителем, обеспечивая длительную защиту. Те дети, которые не прошли иммунизацию раньше, должны обязательно получить вакцину к возрасту 11–12 лет; для выявления неиммунизированных подростков и взрослых людей из групп высокого риска необходимо внедрять специальные программы. Во многих штатах США вакцинация является обязательным требованием при поступлении ребенка в среднюю школу; такие правила повышают охват вакцинацией популяции детей. Иммуноглобулин против гепатита В используют только в особых случаях после контакта с возбудителем, поскольку он обеспечивает лишь временную защиту.

Детей, рожденных HBsAg-положительными матерями, следует вакцинировать сразу после рождения, в возрасте 1–2 и 6 мес. (см. табл. 282.4). Первую вакцинацию сочетают с введением 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита В сразу же после рождения, поскольку чем позже вводят иммуноглобулин, тем ниже его эффективность. Серологическое исследование вакцинированных детей на HBsAg и антитела к HBsAg следует проводить в возрасте 9–15 мес. Если у ребенка обнаружены только антитела к HBsAg, это свидетельствует о развитии иммунитета к вирусу. При выявлении только HBsAg следует объяснить результаты родителям и направить ребенка к детскому гепатологу. При отсутствии в сыворотке антител к HBsAg и самого антигена проводят повторную вакцинацию, после чего повторяют серологические исследования и оценивают эффективность иммунного ответа.

Детей, рожденных HBsAg-негативными матерями, следует вакцинировать в возрасте 0–2, 1–4 и 6–18 мес. Планового серологического исследования иммунизированных детей, рожденных матерями без HBsAg или с антителами к HBsAg, не требуется. Серию из 3 введений вакцины следует завершить даже в том случае, если интервал между ними больше, чем рекомендуется.

Рекомендации по профилактике вирусного гепатита В после контакта с возбудителем зависят от конкретных условий контакта (табл. 440.4).

Гепатит С

Этиология. Вирус гепатита С является причиной почти всех случаев гепатита с парентеральным заражением, которые раньше относили к группе вирусных гепатитов ни-А ни-В. Вирус не был выделен, но его удалось клонировать в 1988 г. по технологии рекомбинантной ДНК. Вирус гепатита С содержит одноцепочечную РНК, относится к отдельному роду в семействе флавивирусов и характеризуется значительной генетической гетерогенностью. Вирус гепатита С имеет шесть основных генотипов, а также многочисленные подтипы и псевдовиды, что позволяет им избегать иммунного ответа. Генетические различия частично объясняют неодинаковое клиническое течение заболевания.

Эпидемиология. Вирусный гепатит С — самая распространенная причина хронического поражения печени в США; ежегодно он служит причиной 8000–10 000 смертельных исходов. Установлено, что около 4 млн американцев инфицированы гепатитом С, а 85 % зараженных людей становятся хроническими носителями вируса даже при отсутствии биохимических признаков заболевания. За последние 20 лет факторы риска заражения вирусом гепатита С в США существенно изменились. Ранее основной риск был связан с трансфузией крови, теперь он снижен до 0,001 %. Более 50 % случаев инфицирования гепатитом С в настоящее время связаны с инъекционным применением наркотиков и контактом с кровью инфицированных людей. Половой контакт, особенно при множестве партнеров, — второй наиболее распространенный путь заражения вирусом, хотя этот риск между постоянными половыми партнерами очень мал. К другим факторам риска относят пребывание в местах лишения свободы и контакт с источниками инфекции во время работы. И все же примерно 10 % впервые выявленных случаев нельзя объяснить этими факторами. Известны случаи внутриутробного заражения, но они редки; исключение составляют ВИЧ-инфицированные матери, имеющие высокий титр РНК вируса гепатита С. Генотип вируса является фактором риска для прогноза: эффективность рибавирина и ИФН у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 2 или 3, выше по сравнению с таковой при генотипе 1 типа. В США наиболее распространен вирус генотипа 1b. Инкубационный период составляет 7–9 нед. (варьирует от 2 до 24 нед.).

Таблица 440.4

Показания и схемы иммунизации детей вакциной против гепатита В и иммуноглобулином против гепатита В

Группы	Вакцины			Иммуноглобулин	
	Рекомбивакс НВ (мкг)	Энжерикс-В (мкг)	Схема	Доза (мкг)	Схема
Новорожденные					
Дети HBsAg-положительных матерей	5	10	После рождения, в возрасте 1 и 6 мес.	0,5	В течение 12 ч после рождения
Дети HBsAg-негативных матерей	5	10	После рождения, в возрасте 1–2 и 6–18 мес.	—	
Дети и подростки (11–19 лет)	5	10	0, 1, 6-й месяцы	—	
Лица, контактировавшие с больным острым гепатитом В					
Сексуальная связь					
лица до 19 лет	5	10	После контакта, через 1 и 6 мес.	0,06/кг	При контакте
лица старше 19 лет	10	20	После контакта, через 1 и 6 мес.	0,06/кг	При контакте
Бытовой контакт	—	—	—	—	
Случайный контакт	—	—	—	—	
Лица, контактировавшие с больным хроническим гепатитом В					
Сексуальная связь, бытовой контакт					
лица до 19 лет	5	10	После контакта, через 1 и 6 мес.	—	
лица старше 19 лет	10	20	После контакта, через 1 и 6 мес.	—	
Случайный контакт	—	—	—	—	
Пациенты с иммунодефицитом либо находящиеся на гемодиализе	40	40	После контакта, через 1 и 6 мес.	—	

Патогенез. Характер острого поражения печени аналогичен таковому при поражении другими гепатотропными вирусами. При хроническом гепатите С обнаруживают скопления лимфоидных клеток или фолликулов в области портальных трактов, изолированно либо в составе общей воспалительной инфильтрации. Основной механизм поражения печени вирусом гепатита С связан с его цитотоксическим действием, но возможно иммуно опосредованное повреждение. Цитотоксическое действие вируса выражено незначительно, поскольку острый вирусный гепатит С протекает легче по сравнению с острым поражением другими гепатотропными вирусами, за исключением вируса гепатита G.

Клинические проявления. Клиническая картина острой инфекции аналогична таковой при поражении другими гепатотропными вирусами. Острое поражение у детей и взрослых чаще всего имеет

легкое незаметное начало. Фульминантный гепатит развивается редко. Гепатит С наиболее склонен к хронизации: около 85 % случаев приобретает хроническое течение с периодическим повышением активности сывороточных аминотрансфераз. По прошествии 20–30 лет у 25 % пациентов развиваются цирроз печени, печеночная недостаточность, а иногда и печеночноклеточный рак. Вирусный гепатит С протекает у детей легче, а развитие цирроза требует более продолжительного времени, чем у взрослых. Вместе с тем известны случаи цирроза у детей на фоне гепатита С. Печеночноклеточный рак развивается при гепатите С реже, чем при гепатите В; в подавляющем большинстве случаев он появляется у пациентов с циррозом печени, а причиной злокачественного перерождения служит скорее хроническое воспаление и некроз, а не онкогенное действие вируса.

Хронический гепатит С может сопровождаться васкулитом мелких сосудов и эссенциальной смешанной криоглобулинемией. К другим внепеченочным проявлениям относятся периферическая невропатия, менингоэнцефалит, мезангиокапиллярный гломерулонефрит и нефротический синдром. Осложнения вирусного гепатита С — одно из самых распространенных показаний к трансплантации печени у взрослых.

Диагностика. Диагностика вирусного гепатита С основана на определении антител к антигенам вируса либо вирусной РНК и ДНК. Эти тесты позволяют лишь установить диагноз заболевания, но не тяжесть поражения печени. Наиболее широкое распространение получил иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием диагностикумов III поколения, которые характеризуются более высокой чувствительностью. Предсказательная ценность этих исследований наиболее велика в популяции высокого риска, но в группах низкого риска частота ложноположительных результатов может достигать 50–60 %. Причиной ложноотрицательных результатов служит то обстоятельство, что антитела могут отсутствовать на протяжении 1–3 мес. после возникновения симптомов заболевания. Антитела к вирусу гепатита С не являются защитными, не обеспечивают развитие иммунитета и в большинстве случаев присутствуют одновременно с вирусом. К другим серологическим тестам относится высокочувствительный метод иммуноблоттинга с рекомбинантными антигенами, который используется преимущественно для подтверждения положительных результатов ИФА у пациентов группы низкого риска.

Вирус определяют с помощью ПЦР и метода разветвленной ДНК, позволяющих обнаружить минимальное его количество в сыворотке крови и тканях через несколько дней после инфицирования. Качественное ПЦР-исследование обладает высокой чувствительностью и особенно важно у пациентов с недавним или внутриутробным инфицированием, при наличии гипогаммаглобулинемии и иммунодефицита. Количественное ПЦР-исследование и метод разветвленной ДНК в настоящее время используются в научных целях, но в будущем смогут применяться для оценки эффективности лечения. Поражение печени вирусом гепатита С диагностируют на основании повышенной активности АЛАТ и подтверждают в ходе гистологического исследо-

вания биоптата печени. О хроническом вирусном гепатите С у пациентов с антителами к этому вирусу свидетельствует стойкое повышение активности АЛАТ на фоне фиброза печени либо обнаружение вирусной РНК в крови. В настоящее время выделить пациентов, у которых заболевание будет прогрессировать, не представляется возможным; биопсия печени — единственный способ оценить наличие и выраженность фиброза. Большинство пациентов с хроническим гепатитом С имеют 10^{5-7} копий вирусной РНК в 1 мл сыворотки крови.

Лица, относящиеся к группе риска заражения вирусом гепатита С, должны проходить периодическое обследование. В эту группу входят наркоманы, использующие инъекционные формы наркотиков (даже однократно); больные, получавшие концентраты факторов свертывания до 1987 г. (с этого времени начали применять инактивацию вируса); пациенты, получавшие процедуры гемодиализа; пациенты со стойким (даже незначительным) повышением активности АЛАТ; лица, которым известно о трансфузии крови от инфицированного пациента, а также больные, которым проводили трансфузию крови и ее компонентов либо перенесшие операцию трансплантации тканей до 1992 г. Лиц с клиническими проявлениями гепатита после исключения вирусного гепатита А и В необходимо обследовать на антитела к вирусу гепатита С. Обязательное обследование всех беременных женщин не рекомендуется. Детей, рожденных инфицированными гепатитом С матерями, необходимо обследовать на антитела к вирусу с помощью ИФА в возрасте 1 года, но качественное ПЦР-исследование можно выполнить и в грудном возрасте. Приемные дети имеют повышенный риск инфицирования, но их обследование показано лишь в том случае, если известно, что мать относилась к группе риска.

Лечение. В большинстве случаев эффективная терапия с целью профилактики прогрессирования вирусного гепатита С в цирроз печени, печеночную недостаточность и печеночноклеточный рак отсутствует. Одобренная FDA монотерапия ИФН- $\alpha 2b$ приводит к стойкому ответу лишь у 10–15 % пациентов (стойкий ответ определяется как нормальная активность АЛАТ и отрицательные результаты ПЦР в течение 6 мес. после завершения терапии). Комбинированное лечение рибавирином и ИФН дает стойкий ответ у $1/3$ больных и в настоящее

время рассматривается как терапия первой линии. К факторам которые лучшего прогноза относятся незначительные гистологические изменения в печени, низкий уровень вирусной РНК в сыворотке крови и все генотипы вируса, за исключением генотипа 1 (последний наиболее широко распространен в США). Предварительные результаты по использованию пэгилированного ИФН показали, что он имеет некоторые преимущества перед ИФН- $\alpha 2b$, однако показатель стойкого ответа на лечение все равно достаточно низок. Большинство исследований по лечению выполнено у взрослых; ограниченные данные свидетельствуют о том, что эффективность лечения этими препаратами у детей аналогична. Перспективы лечения вирусного гепатита С связывают с созданием более эффективных препаратов из группы ингибиторов протеазы и геликазы, а также лекарственных средств, нарушающих геном вирусной РНК.

Осложнения. Фульминантные формы вирусного гепатита С редки, тогда как риск хронического гепатита самый высокий по сравнению с таковым при иных гепатотропных вирусах. К факторам риска прогрессирования заболевания с развитием фиброза печени относятся пожилой возраст, мужской пол и даже умеренное употребление алкоголя (2 унции, или около 55 г, крепких алкогольных напитков в день). Инфицированные лица должны воздерживаться от приема алкоголя и пройти иммунизацию против гепатита А и В для снижения риска дополнительного поражения печени и фульминантного гепатита. Обычно течение хронического гепатита С довольно легкое, даже на фоне цирроза печени; длительное диспансерное наблюдение свидетельствует о том, что общая смертность у лиц, инфицированных гепатитом С при переливании крови, не отличается от здорового контингента.

Профилактика. Вакцина для профилактики гепатита С в настоящее время отсутствует, а эффективность иммуноглобулина не доказана. Иммуноглобулин, выпускаемый в США, не содержит антитела к вирусу гепатита С, поскольку доноры крови и плазмы обязательно обследуются на антитела к вирусу, а при их обнаружении эти лица исключаются из числа доноров.

Для снижения риска передачи гепатита С инфицированные лица должны использовать презервативы, иметь индивидуальные зубные щетки и бритвы и не быть донорами крови или органов.

Гепатит D

Этиология. Вирус гепатита D, самый мелкий из известных у животных вирусов, имеет дефектную структуру, поскольку не может вызвать заболевание без сопутствующего вируса гепатита В. Диаметр частицы вируса гепатита D 36 нм, он не может самостоятельно синтезировать белки своей оболочки; последняя имеет избыточное количество HBsAg. Геном вируса представлен одноцепочечной кольцевой РНК, которая экспрессирует антиген вируса гепатита D.

Эпидемиология. Вирус гепатита D не может вызвать заболевание в отсутствие вируса гепатита В. Заражение гепатитом D возможно одновременно с гепатитом В (коинфекция) либо позднее, когда у пациента уже развился гепатит В (суперинфекция). Передача обычно осуществляется внутри семьи или при телесном контакте в регионах с высоким распространением вируса, преимущественно в развивающихся странах. В странах с низким распространением вируса гепатита D (например, в США) гораздо чаще наблюдается парентеральное заражение. Вирусный гепатит D нечасто встречается у детей в США, но его наличие следует предполагать при фульминантном гепатите. В США вирусный гепатит D наиболее распространен среди наркоманов, применяющих инъекционные формы наркотиков, среди умственно отсталых, пациентов с гемофилией, а также эмигрантов из южной Италии, некоторых регионов Восточной Европы, Южной Америки, Африки и Ближнего Востока. Вирус гепатита D редко встречается на Дальнем Востоке, хотя вирусный гепатит В там довольно распространен. Инкубационный период при суперинфекции вирусом гепатита D составляет около 2–8 нед.; при коинфекции он аналогичен таковому вирусного гепатита В.

Патогенез. Поражение печени при вирусном гепатите D не имеет отличительных черт, но оно более тяжелое. В отличие от вируса гепатита В, поражение печени при вирусном гепатите D обусловлено его цитотоксическим действием. Большинство наиболее тяжелых случаев вирусного гепатита В были обусловлено коинфекцией вирусным гепатитом D. Суперинфекция вирусом гепатита D у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В более распространена в развитых странах.

Клинические проявления. Симптомы вирусного гепатита D аналогичны, но тяжелее по срав-

нению с поражением иными гепатотропными вирусами. Исход заболевания зависит от механизма заражения. Коинфекция довольно часто приводит к развитию острого гепатита более тяжелого течения по сравнению с острым вирусным гепатитом В, однако риск хронического гепатита невысок. При суперинфекции, напротив, острое поражение нечасто, а хроническое поражение печени распространено. Вместе с тем риск фульминантного гепатита наиболее высок именно при суперинфекции. У любого ребенка с острой печеночной недостаточностью следует исключить вирусный гепатит D.

Диагностика. Вирус гепатита D не выделен, как и его антиген в сыворотке крови. Диагностика основана на обнаружении антител класса IgM к вирусу гепатита D. Эти антитела развиваются через 2–4 нед. после коинфекции и примерно через 10 нед. после суперинфекции. В настоящее время имеется тест для определения антител к вирусу гепатита D. ПЦР вирусной РНК проводят лишь с научной целью.

Осложнения. Вирус гепатита D следует исключать во всех случаях фульминантного гепатита.

Профилактика. Вакцина против гепатита D не создана. Однако, поскольку репликация вируса гепатита D невозможна без вируса гепатита В, иммунизация против вирусного гепатита В обеспечивает защиту от обоих возбудителей. Вакцины и иммуноглобулин против гепатита В применяют по тем же показаниям, что и при изолированном вирусном гепатите В.

Гепатит E

Этиология. Вирус гепатита E не выделен, но его удалось клонировать с помощью молекулярных технологий. Этот РНК-содержащий вирус не имеет внешней оболочки и обладает шаровидной формой с выступами. По структуре вирус гепатита E аналогичен калицивирусам.

Эпидемиология. Гепатит E представляет собой эпидемическую форму заболевания, которое раньше называли гепатитом ни-А ни-В. Передача осуществляется посредством вирусных частиц диаметром 27–34 нм, которые содержатся в кале. Наиболее распространен вирусный гепатит E на полуострове Индостан, Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии и Мексике, особенно в регионах с неблагоприятными санитарно-гигиеническими

условиями. В США единственные известные случаи были у лиц, которые посещали эндемичные регионы или эмигрировали из них. Средний инкубационный период составляет 40 дней (от 15 до 60 дней).

Патогенез. Активность вируса гепатита E связана с его цитопатогенными свойствами. Патоморфологические признаки аналогичны таковым при других вирусных гепатитах.

Клинические проявления. Клиническая картина вирусного гепатита E аналогична проявлениям гепатита A и других вирусных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи, хотя течение заболевания нередко более тяжелое. Вирусы гепатита A и E вызывают только острый гепатит. К характерным особенностям вирусного гепатита E относится не только более тяжелое течение заболевания, но и частое поражение пациентов более старшего возраста (пик заболеваемости приходится на лиц в возрасте 15–34 лет), а также большое число смертельных исходов при поражении беременных.

Диагностика. Методы генной инженерии дали возможность получить антитела к вирусу гепатита E, а обнаружение IgM и IgG позволяют дифференцировать острую инфекцию и состояния после перенесенного заболевания. Антитела класса IgM появляются в крови примерно через 1 неделю после инфицирования. Вирусную РНК можно выявить в кале и сыворотке крови с помощью ПЦР.

Осложнения. Вирусный гепатит E часто приводит к летальному исходу у беременных.

Профилактика. Вакцина против гепатита E отсутствует; применение иммуноглобулина для профилактики вирусного гепатита E неэффективно. Иногда для профилактики целесообразно использовать иммуноглобулин, полученный от жителей эндемичных регионов.

Гепатит F

В 1994 г. французские исследователи сообщили о выделении кишечного вируса, ответственного за развитие спорадических случаев гепатита, не связанных с вирусами A–E, и назвали его вирусом гепатита F (французский вирус гепатита). Однако эти данные не были подтверждены другими исследователями, и в настоящее время термин «вирус гепатита F» не используется.

Гепатит G

Этиология. Вирус гепатита G, который объединяет собственно вирус гепатита G и вирус GBV-C, был обнаружен с помощью ПЦР в плазме пациентов с хроническим гепатитом. Возбудитель вирусного гепатита G представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству флавивирусов и на 27 % соответствующий вирусу гепатита C. Вирус гепатита G еще не выделен, но ПЦР-исследования показали, что он распространен по всему миру, способен вызывать хроническую инфекцию и сопровождаться вiremией.

Эпидемиология. О случаях вирусного гепатита G среди детей и взрослых были сообщения по всему миру; РНК вируса GBV-C обнаружена примерно у 1,5 % доноров крови и у 15–20 % наркоманов, применяющих инъекционные формы наркотиков, в США. Серологические исследования показали еще большую распространенность вирусного гепатита G. Эту инфекцию обнаружили у многих ВИЧ-инфицированных и у 20 % пациентов с вирусными гепатитами B и C, что свидетельствует о высокой распространенности коинфекции. Основной путь передачи связан с трансфузией крови и ее компонентов, но заражение вирусом гепатита G возможно и при трансплантации органов. К другим важным факторам риска относятся инъекционное введение лекарственных препаратов, гемодиализ, гомо- и бисексуальные половые связи (последнее обстоятельство свидетельствует о возможности передачи вируса половым путем). Известны случаи трансплацентарной передачи возбудителя от матери к плоду.

Патогенез. У большинства инфицированных лиц отмечается стойкая вiremия, но гистологические проявления вирусного гепатита G редки, а активность АлАТ часто в пределах нормы. По ограниченным данным, инфицирование вирусом гепатита G может сопровождаться клиническими проявлениями. Выявление вируса в лимфоцитах свидетельствует о его возможном сходном поведении с вирусом Эпштейна–Барр или ЦМВ. Изолированное поражение вирусом гепатита G не привело к развитию хронического процесса.

Клинические проявления. На вирусный гепатит G приходится лишь небольшая доля случаев гепатита, не связанных с вирусами А–Е. Большинство случаев этой инфекции не сопровожда-

ется воспалением печени, а коинфекция, по всей видимости, не ухудшает течение сопутствующего вирусного гепатита В или С. В связи с широким распространением этого вируса и отсутствием клинически значимых проявлений до настоящего времени остается неясным, обладает ли он патогенными свойствами.

Диагностика. Единственный метод диагностики вируса гепатита G — ПЦР, которая позволяет выявить вирусную РНК. Создание специальных серологических методов существенно расширит наше представление об этом заболевании.

Осложнения. Убедительных данных о развитии фульминантного или хронического гепатита, вызванного данным вирусом, не получено. По последним данным, пациенты, инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита G, имеют более благоприятный прогноз, а развитие СПИДа у них замедлено.

Профилактика. Методов профилактики вирусного гепатита G в настоящее время нет.

440.1. ГЕПАТИТ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Развитие гепатита у новорожденных связано с воздействием как бактерий, так и вирусов. Специфический гепатит новорожденных обычно разделяют с термином «*неонатальный гепатит*», которым обозначают воспалительный процесс в печени неизвестной природы.

Этиология. Шесть гепатотропных вирусов, первыми клиническими проявлениями которых служит гепатит, редко вызывают его у новорожденных. Трансплацентарная передача вирусов гепатита А, D и E встречается нечасто. Самый большой риск внутриутробного заражения связан с вирусом гепатита В, однако все его случаи имеют бессимптомное течение. Возможна трансплацентарная передача и гепатита С, особенно при высоком титре вирусной РНК у матери либо инфицировании ВИЧ; клинические проявления вирусного гепатита С у новорожденного нечасты. Известны случаи инфицирования новорожденных вирусом гепатита G, но клинические проявления этой инфекции отсутствуют.

Чаще всего гепатит у новорожденных связан с системным заболеванием. Сепсис, вызванный системной внепеченочной бактериальной или вирусной инфекцией, следует исключать у любого новорожденного ребенка с клиническими призна-

ками гепатита. Особое значение при этом имеют грамотрицательные бактерии, которые требуют немедленного адекватного лечения. Патогенез поражения печени до конца неясен; полагают, что основную роль играют бактериальные токсины, вызывающие холестаза. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями и вирусами, также может привести к гепатиту. У большинства новорожденных скорее поражается обмен билирубина, преимущественно прямой его фракции, по сравнению с активностью аминотрансфераз. Врожденный сифилис также может сопровождаться гепатитом новорожденных, как и врожденный токсоплазмоз.

В качестве этиологического фактора гепатита у новорожденных могут также выступать другие вирусы, включая энтеровирусы, ЦМВ, ВПГ и ВИЧ; в подобном случае гепатит является частью системного заболевания.

Клинические проявления. Гепатит у новорожденных может проявляться желтухой, рвотой, вялым сосанием и повышением активности печеночных ферментов. Если заболевание вызвано не гепатотропными вирусами, то в большинстве случаев имеются внепеченочные проявления заболевания — поражение кожи, головного мозга, сердечно-сосудистой, дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата. Любой возбудитель может вызвать широкий спектр клинических проявлений — от легкого до фульминантного гепатита. Последний характеризуется быстрым прогрессированием с очень высокой активностью аминотрансфераз печени, сниженной выработкой факторов свертывания, ростом содержания аммиака в крови, развитием шока, комы и смертью. Показатели билирубина и аминотрансфераз сыворотки крови не позволяют определить прогноз. В связи с коротким периодом полувыведения факторов свертывания крови ПВ является чувствительным фактором для прогноза.

Вирус гепатита В — самый распространенный гепатотропный вирус, который инфицирует новорожденных, обычно приводит к бессимптомному течению заболевания. Самые важные последствия вирусного гепатита В у новорожденных — высокая вероятность хронической инфекции и наличие HBsAg в сыворотке крови; при этом активность аминотрансфераз печени обычно находится в нормальных пределах или слегка повышена. В биоптате печени на ранних этапах заболевания обычно нет патологических признаков, но хронический

процесс приводит к циррозу печени в возрасте 20–40 лет и существенно повышает риск печеночно-клеточного рака.

Дифференциальная диагностика гепатита у новорожденных должна включать инфекционные причины, многие из которых поддаются лечению, и неинфекционные причины (пороки развития — атрезия внутри- и внепеченочных желчных путей, киста общего желчного протока, метаболические заболевания — муковисцидоз, нарушения метаболизма желчных кислот, галактоземия, тирозинемия, дефицит α_1 -антитрипсина, а также токсическое воздействие на печень — прием лекарственных препаратов, ожирение).

Лечение. Эффективную антибактериальную терапию проводят при бактериальном гепатите, инфицирование ВПГ и varicella-zoster требует назначения ацикловира, при ЦМВ-инфекции показан ганцикловир и фоскарнет. Плеконарил эффективен при энтеровирусной инфекции.

Профилактика. Плановое обследование беременных включает исследование на HBsAg, а детей, рожденных от HBsAg-позитивных матерей, следует вакцинировать и вводить им иммуноглобулин против гепатита В (см. табл. 440.4) в первые 12 ч жизни. Повторно вакцинируют в возрасте 1–2 и 6 мес. Вакцину против гепатита В начинают вводить всем остальным детям в возрасте 2 мес. Повторная доза вакцины ребенку, рожденному HBsAg-негативной матерью, вводится через 1 мес. после 1-й, а 3-я — по крайней мере через 4 мес. после 1-й дозы и через 2 мес. после 2-й, но не раньше 6-месячного возраста. Плановой оценки иммунитета после вакцинации для обнаружения антител к HBsAg не требуется. Исключение составляют дети, рожденные HBsAg-позитивными матерями, которых необходимо обследовать через 1–2 мес. после 3-й дозы вакцины.

ЛИТЕРАТУРА

- Aach R. D., Yomtovian R. A., Hack M. Neonatal and pediatric posttransfusion hepatitis C: A look back and a look forward. *Pediatrics* 2000; 105: 836–42.
- Abiad H., Ramani R., Currie J. B. et al. The natural history of hepatitis D virus infection in Illinois state facilities for the developmental disabled. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 534–40.
- Alter M. J., Gallagher M., Morris T. T. et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. Sentinel counties viral hepatitis study team. *N Engl J Med* 1997; 336: 741–6.

- Alter M. J., Kruszon-Moran D., Nainan O. V. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556–62.
- Alter M. J., Mast E. E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437–55.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A infections: Guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. *Pediatrics* 1996; 98: 1207–15.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101: 481–5.
- Armstrong G., Alter M. J., McQuillan G. M. et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31: 777–82.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1–39.
- Fishman L. N., Jonas M. M., Lavine J. E. Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 57–74.
- Francaavilla R., Mieli-Vergani G. Treatment of hepatitis C virus infection in children. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 41B–4B.
- Hochman J. A., Balistreri W. F. Viral hepatitis: Expanding the alphabet. *Adv Pediatr* 1999; 46: 207–43.
- Hoofnagle J. H., di Bisceglie A. M. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347–56.
- Hutin Y. J., Pool V., Cramer E. H. et al. A multistate foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 1999; 340: 595–602.
- Jacobs R. J., Margolis H. S., Coleman P. J. The cost-effectiveness of adolescent hepatitis A vaccination in states with the highest disease rates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 763–70.
- Lee W. M. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45.
- McHutchison J. G., Gordon S. C., Schaff E. R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interferon Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
- Ohto H., Terazawa S., Sasaki N. et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–50.
- Pianko S., McHutchison J. Chronic hepatitis B: New therapies on the horizon? *Lancet* 1999; 354: 1662–3.
- Polish L. B., Gallagher M., Fields H. A. et al. Delta hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 211–29.
- Rizetto M., Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections: Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: S116–8.
- Rosenberg P. M. Hepatitis C: Hepatologist's approach to an infectious disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1728–32.
- Shamoun D. K., Anania F. A. Which patients with hepatitis C virus should be treated? *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11: 84–95.
- Sjogren M. H. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 929–56.
- Thomas D. L., Astemborski J., Rai R. M. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450–6.
- Tung J., Hadzic N., Layton M. et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 557–61.
- Wilson M. E. Travel-related vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 231–51.
- Zwiener R. J., Fielman B. A., Cochran C. et al. Interferon- α -2b treatment of chronic hepatitis C in children with hemophilia. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 906–8.

Глава 441

Абсцесс печени

Джеффри Швиммер (Jeffrey Schwimmer), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)

Абсцесс печени развивается у грудных детей на фоне сепсиса, инфекции печеночной вены и катеризации сосудов. В более старшем возрасте он бывает преимущественно у детей с иммунодефицитом. Крупное исследование детей с абсцессом печени показало, что 40 % из них имели хроническую гранулематозную болезнь, а 20 % — иммунодефицит (например, лейкоз). Источник инфекции при абсцессе печени может располагаться в системе воротной вены (пилефлебит, аппендицит, ВЗК); абсцессы печени развиваются на фоне сепсиса, холангита в сочетании с обструкцией желчных путей (желчнокаменная болезнь) у пациентов с ВЗК, после перенесенной гепатохолангиоэнтеростомии по Касаи или с кистой общего желчного протока. Распространение инфекции из очагов в брюшной полости может быть гематогенным либо контактным. Иногда встречается криптогенная инфекция желчных путей. Мелкие абсцессы (микроабсцессы) печени, как правило, являются следствием бактериемии, кандидемии или болезни кошачьих царапин. Часто всего возбудители — *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и анаэробы.

Симптомы неспецифичны и могут свидетельствовать о системном характере процесса; к ним относятся лихорадка, боль в правом подреберье, увеличение печени и ее болезненность при перкуссии. Желтуха нехарактерна; активность АсАТ, АлАТ и ЩФ может быть лишь слегка повышена; характерны увеличение СОЭ и лейкоцитоз. Посев крови не всегда дает положительные результаты. На рентгенограмме грудной клетки возможно высокое стояние правого купола диафрагмы и снижение ее подвижности. Область абсцесса можно оценить с помощью УЗИ или сцинтиграфии. В большинстве случаев лечение сводится к чрескожному пункционному дренированию абсцесса под контролем УЗИ или КТ либо открытому дренированию в ходе оперативного вмешательства. Выбор антибиотика основывается на результатах посева и гистологического исследования окрашенных по Граму мазков содержимого абсцесса. У пациентов с амебиазом возбудителем абсцесса печени может быть *Entamoeba histolytica*; при этом его симптомы могут отсутствовать. При болезни кошачьих царапин или грибковой инфекции в печени возможны множественные очаги гранулематозного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Chambon M., Delage C., Bailly J. L. et al. Fatal hepatic necrosis in a neonate with echovirus 20 infection: Use of the polymerase chain reaction to detect enterovirus in liver tissue. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 523.
- Pineiro-Carrero V. M., Andres J. M. Morbidity and mortality in children with pyogenic liver abscess. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1424.

Глава 442

Поражение печени при системных болезнях

Джеффри Швиммер (Jeffrey Schwimmer), Уильям Ф. Балистрери (William F. Ballistreri)

Воспалительные заболевания кишечника. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона могут осложняться поражением печени и желчных путей (см. гл. 418). Тяжесть поражения и клинические проявления варьируют в широких пределах.

При ВЗК возможно развитие жировой дистрофии печени, холангита, лекарственного поражения печени, хронического гепатита, фиброза поргальных трактов, цирроза, абсцесса печени, инфаркта, тромбоза воротной вены, склерозирующего холангита, рака желчных путей и желчнокаменной болезни. Эти осложнения наиболее вероятны при внекишечных проявлениях ВЗК, однако связи между тяжестью поражения кишки и вероятностью осложнений не отмечено. Причина нарушения функции печени у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона неясна. Колопроктэктомия при неспецифическом язвенном колите не позволяет избежать осложнений со стороны печени и желчных путей или снизить выраженность их клинических проявлений.

ВЗК, особенно на фоне недостаточности питания или инвалидности, сопровождаются выраженной жировой дистрофией печени. В большинстве случаев симптомы поражения печени отсутствуют; единственным проявлением служит гепатомегалия. Биохимические показатели функции печени лишь незначительно повышены. Лечение обычно приводит к разрешению жировой дистрофии печени.

У пациентов с ВЗК дифференциальная диагностика *склерозирующего холангита* и хронического гепатита может представлять определенные трудности. Симптомы заболевания при склерозирующем холангите могут отсутствовать; иногда развиваются желтуха, зуд и боли в животе. В большинстве случаев повышена активность ЩФ, 5'-нуклеотидазы, ГТП. Склерозирующий холангит может развиваться на любом этапе ВЗК. Это осложнение, в основе которого лежит воспаление с фиброзом различных сегментов желчных протоков, может приводить к облитерации их просвета. Клиническая и биохимическая картина характерна для холестаза; частые приступы острого холангита (лихорадка, желтуха, боль в правом подреберье, анорексия, снижение массы тела и зуд) ведут к портальной гипертензии у 1–3% пациентов с неспецифическим язвенным колитом.

Первичный склерозирующий холангит (несвязанный с ВЗК) встречается у детей нечасто. Холангиография выявляет четкообразное расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков. Лечение направлено на улучшение оттока желчи и попытку остановить прогрессирование облитерирующего процесса. При зуде, истощении или инфекционных осложнениях показано симптоматическое лечение.

Радикальное лечение отсутствует. Урсодезоксихолевая кислота в дозе 15 мг/кг/сут может ослаблять зуд и снижать патологические биохимические показатели. Назначение ванкомицина внутрь также способствует снижению активности сывороточной АлАТ и ГГТП. В большинстве случаев заболевание имеет медленное прогрессирующее течение, а без трансплантации печени ведет к летальному исходу.

Бактериальный сепсис (см. т. 1, гл. 49 и т. 3, гл. 231). Сепсис может осложняться поражением печени. Самые частые возбудители сепсиса — *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Доказано, что бактериальные эндотоксины непосредственно тормозят образование желчи, нарушая структуру и функцию мембраны желчных капилляров. Клинические проявления неспецифичны и напоминают таковые при холестазах другого происхождения. Уровень билирубина сыворотки крови повышен, преимущественно за счет прямой фракции. Активность ЩФ и аминотрансфераз также может быть повышена. В биоптате печени проявления внутрипеченочного холестаза и незначительный некроз гепатоцитов (этот признак может отсутствовать), а также гиперплазия купферовских клеток и повышенное число клеток воспаления. Сходные данные отмечают и при уросепсисе.

Заболевания сердца. Венозный застой в печени и сопутствующее ее поражение может быть следствием тяжелой *хронической* или *острой сердечной недостаточности* (см. гл. 535) или врожденных *цианотических пороков сердца* (см. гл. 523–525). Причинами нарушения функции печени служат гипоксия, застой в большом круге кровообращения и низкий сердечный выброс. Проявления лево- и правожелудочковой недостаточности со стороны печени аналогичны. Снижение сердечного выброса сопровождается ограничением кровотока в печени и центрлобулярной гипоксией. Некроз печени ведет к лактат-ацидозу, повышению активности аминотрансфераз печени, желтухе, увеличению ТВ, а в ряде случаев и к гипогликемии. При правожелудочковой недостаточности повышение давления в правом предсердии и печеночных венах вызывает центрлобулярное растяжение синусов, что препятствует диффузии кислорода. Затем развиваются кровоизлияния, центрлобулярная атрофия и некроз, которые сопровождаются желтухой и гепатомегалией. Хроническая правожелудочковая недостаточность может вызвать асцит. У па-

циентов с ишемическим гепатитом нормализация перфузии печени и восстановление сердечного выброса быстро приводят к снижению активности аминотрансфераз. Коарктация аорты — нередкая причина острой печеночной недостаточности. Некроз печени возможен у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца.

Гемоглобинопатии. У пациентов с *серповидноклеточной анемией* (см. п. 555.1) и *талассемией* (см. п. 555.1) возможно нарушение функции печени в связи с острым или хроническим вирусным гепатитом, отложением железа в печени, печеночным кризом вследствие тяжелого внутрипеченочного холестаза, секвестрационным кризом и ишемическим некрозом. Иногда поражение печени может быть при желчнокаменной болезни или доброкачественной формы крайне выраженной гипербилирубинемии. Болевой криз при серповидноклеточной анемии может сопровождаться сильной болью в правом подреберье, лихорадкой, лейкоцитозом, болезненностью при пальпации в правом подреберье и желтухой. Уровень билирубина бывает существенно повышен; увеличение активности ЩФ обычно менее значительно.

Иногда у детей с серповидноклеточной анемией уровень билирубина достигает 20 мг/мл; при этом боль и лихорадка отсутствуют. Такие эпизоды не сопровождаются изменением гематокрита, количества ретикулоцитов и не связаны с гемолитическим кризом, а их клиническое течение в целом благоприятное.

Холестаз, обусловленный полным парентеральным питанием. Самым распространенным метаболическим осложнением *полного парентерального питания* у недоношенных новорожденных служат различные нарушения функции печени. Самой тяжелой формой, способной привести к летальному исходу, является холестаз. Это обстоятельство — главный фактор, ограничивающий длительное применение полного парентерального питания (см. т. 1, п. 42.3).

У *детей с малой массой тела* частота холестаза, связанного с полным парентеральным питанием, находится в обратной зависимости от массы тела ребенка при рождении. При массе тела менее 1000 г холестаз развивается в 50 % случаев, при 1000–1500 г — в 20 %, а при 1500–2000 г — у 5–10 % детей. Вероятность холестаза также зависит от длительности полного парентерального питания: риск этого осложнения начинает повышать-

ся с 2 нед. такого питания. Вероятность и тяжесть холестаза повышаются при болезни гиалиновых мембран новорожденных, ацидозе, гипоксии, некротическом энтероколите, синдроме короткой кишки и сепсисе. Риск холестаза зависит также от сопутствующих заболеваний, факта полного исключения энтерального питания, а также природы основного заболевания, которое привело к переходу на парентеральное питание.

Начало заболевания обычно постепенное с медленным развитием желтухи, гепатомегалии или спленомегалии. У детей с малой массой тела начало желтухи может совпадать с физиологической непрямой гипербилирубинемией новорожденных. При развитии желтухи у любого новорожденного, который получает полное парентеральное питание более 1 нед., необходимо исследовать уровень билирубина и его фракций. Нередко холестаз впервые обнаруживают при плановом обследовании ребенка, получающего полное парентеральное питание. Характерно медленное увеличение биохимических показателей печени; возможен рост концентрации желчных кислот в сыворотке крови. Одним из последних признаков является повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови. Повышение активности ЩФ может наблюдаться при рахите — распространенном осложнении полного парентерального питания новорожденных с малой массой тела.

Помимо холестаза к осложнениям полного парентерального питания относятся желчнокаменная болезнь и формирование желчной замазки (густого содержимого желчного пузыря). Клинические проявления такого осложнения могут отсутствовать.

В каждом случае следует отличать поражение печени при полном парентеральном питании и доброкачественную гепатомегалию, например, вследствие отложения гликогена или жира, что встречается при таком питании довольно часто. В последнем случае показатели билирубина и желчных кислот в сыворотке крови сохраняются в пределах нормальных значений. Кроме того, следует исключить иные причины холестаза. Группе пациентов, у которых чаще всего развивается связанный с полным парентеральным питанием холестаз (т. е. дети в отделении реанимации новорожденных), часто назначают трансфузии препаратов крови и различные лекарственные средства, поэтому следует иметь в виду возможность лекарственного токсического поражения печени.

Самый заметный гистологический признак поражения печени при полном парентеральном питании — это холестаз в желчных капиллярах, который может появиться уже через 2 нед. такого питания. Разрастание желчных протоков напоминает атрезию желчных путей. Фиброз портальных полей — поздний признак этого состояния; возможно развитие цирроза. Легкие гистологические изменения обратимы при условии перехода на энтеральное питание.

Патогенез холестаза, связанного с полным парентеральным питанием, скорее всего, многофакторный. Обычно страдают дети с малой массой тела, которые не могут питаться самостоятельно, у которых нередко имеется тяжелое заболевание ЖКТ, а возможно, и другие системные осложнения. Вводимые внутривенно питательные растворы обладают потенциальной токсичностью и могут вызывать дефицит тех или иных питательных веществ. Отсутствие энтерального питания и содержимого в просвете кишки тормозит выброс гормонов ЖКТ, которые служат физиологическими стимуляторами тока желчи и развития печени с желчными путями. К потенциальным гепатотоксичным веществам относят бактериальные эндотоксины, некоторые аминокислоты, продукты деградации или метаболизма некоторых веществ, алюминий, медь и марганец (последние два иона оказывают особенно выраженное токсическое действие на печень).

Цель лечения детей с холестазом, обусловленным полным парентеральным питанием, сводится к профилактике прогрессирования поражения печени. Начало естественного питания постепенно приводит к разрешению поражения печени. Естественное питание небольшим объемом либо введение нутриентов через назогастральный зонд стимулирует ток желчи и моторику кишечника, препятствуя проникновению патогенных микроорганизмов в кровь. Таких положительных эффектов можно добиться даже в том случае, если энтеральное питание не обеспечивает общей энергической потребности организма. Современные питательные растворы соответствуют погрешностям новорожденного, что предотвращает развитие дефицита тех или иных питательных веществ и позволяет избежать токсического воздействия на печень. При решении вопроса о продолжении полного парентерального питания следует соотнести риск дальнейшего поражения печени и риск истощения.

У детей старшего возраста холестаза, связанный с полным парентеральным питанием, встречается гораздо реже, а протекает легче. Зачастую единственным проявлением со стороны печени служит ее жировая дистрофия без холестаза. Вместе с тем и у детей старшего возраста, которые длительное время находятся на полном парентеральном питании (дома или в стационаре), возможны биохимические проявления поражения печени. Пациенты с хроническим заболеванием кишечника, которое может осложняться кишечной инфекцией, имеют особый риск поражения печени. В большинстве таких случаев частичное энтеральное питание сопровождается нормализацией функции печени. Повышение активности ЩФ или аминотрансфераз у ребенка любого возраста может потребовать биопсии печени.

Трансплантация костного мозга. Поражение печени довольно часто у пациентов, которые перенесли *трансплантацию костного мозга*. В основе этого явления лежат разнообразные причины, к которым относят: 1) инфекционное (бактериальное, вирусное или грибковое) поражение, воздействие лекарственных препаратов, парентеральное питание, химио- или лучевую терапию; 2) веноокклюзионную болезнь; 3) реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также любую комбинацию этих причин. У пациентов, которым планируют трансплантацию костного мозга, нередко уже имеется заболевание печени, например вирусный или токсический гепатит, опухолевая инфильтрация печени. Чрескожная биопсия может определить обширное повреждение желчных протоков при РТПХ, вирусные включения при ЦМВ-инфекции либо характерные изменения эндотелия при веноокклюзионной болезни, однако чаще всего гистологические признаки не позволяют дифференцировать эти состояния. Данное обстоятельство представляет большую сложность, так как лечение одного осложнения (например, начало иммуносупрессивной терапии при РТПХ) может оказать неблагоприятное воздействие на течение другого (например, грибковой или вирусной инфекции).

Веноокклюзионная болезнь обычно начинается через 1–3 нед. после трансплантации костного мозга, но известно ее развитие и через 6 нед. Самые типичные признаки — начало быстрого снижения массы тела, развитие асцита, гепатомегалии, боль в правом подреберье, желтуха и олигурия. Затем может последовать печеночная энцефалопатия

и фульминантная печеночная недостаточность. Менее тяжелые формы характеризуются желтухой и асцитом; легкие формы проявляются только гистологически. Диагноз основан на исключении других заболеваний — дилатационной кардиомиопатии, констриктивного перикардита и тромбоза печеночных вен (синдром Бадда–Киари).

Патологические изменения в биоптатах у пациентов с веноокклюзионной болезнью легче всего обнаружить с помощью специальной трехцветной окраски, которая выделяет центральные вены. Ранним признаком является концентрическое сужение просвета мелких центральных вен вследствие отека субэндотелиальной зоны. В центральных венах обнаруживают плотные волнистые пучки коллагеновых волокон, отмечается центрлобулярный геморрагический некроз. Поражение может быть очаговым. Изменения вен способны прогрессировать с развитием их полной облитерации. Причины веноокклюзионной болезни после трансплантации костного мозга неясны; они могут быть связаны с лучевой и/или химиотерапией. К факторам риска веноокклюзионной болезни относят высокодозную предтрансплантационную подготовку, лейкоз, пожилой возраст пациента и ранее существовавшее заболевание печени.

Синдром Бадда–Киари включает окклюзию нижней поллой вены или печеночных вен и ее притоков вследствие утолщения интимы вен, объемного образования или тромба, у детей встречается нечасто. К факторам риска относят травму, нарушения гемостаза, серповидноклеточную анемию, лейкоз, истинную полицитемию, абсцесс печени, лучевую терапию и РТПХ. Этот синдром рассматривают отдельно от веноокклюзионной болезни (в последнем случае поражаются лишь центральные и поддольковые вены, а тромбоз отсутствует).

РТПХ с поражением печени может быть острой или хронической и сочетаться с поражением других органов (см. т. 3, гл. 195). Развиваются холестаза и поражение печени различной тяжести; возможна болезненность печени при пальпации, появление темной мочи, ахолического стула, зуда и анорексии. К лабораторным признакам относят рост сывороточного уровня билирубина и активности ЩФ; менее выражено увеличение активности АсАТ. РТПХ характеризуется гистологическими изменениями в виде дегенерации и исчезновения мелких желчных протоков и редкими признаками воспаления, а также холестазом.

Диффузные болезни соединительной ткани. Поражение печени у пациентов с *диффузной болезнью соединительной ткани* встречается нечасто, за исключением СКВ. Возможны реактивный и хронический гепатит, жировая дистрофия печени. В каждом случае следует дифференцировать поражение печени в связи с системной болезнью соединительной ткани или как следствие применения лекарственных средств, например салицилатов.

Ожирение. Неалкогольный жировой гепатоз — это хроническое поражение печени, которое развивается у людей с ожирением и характеризуется жировой дистрофией, воспалением или фиброзом; при этом пациент совсем не употребляет либо употребляет незначительные количества этанола (см. гл. 439).

Литература

- Balistreri W. F.* The liver — the next frontier in the treatment of patients with cystic fibrosis. In: Pregnancy, Sex Hormones, and the Liver / H. B. Reyes, U. Leuschner, I. Arias (eds.). Proceedings of the 89th Falk Symposium. — Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers, 1996. — P. 114–35.
- Buchanan G. R., Glader B. E.* Benign course of extreme hyperbilirubinemia in sickle cell anemia: Analysis of six cases. *J Pediatr* 1977; 91: 21.
- Cohen J. A., Kaplan M. M.* Left sided heart failure presenting as hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 74: 583.
- Colombo C., Battezzati P. M., Podda M.* et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484.
- Duthie A., Doherty D. G., Donaldson P. T.* et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 23: 532.
- El-Shabrawi M., Wilkinson M. L., Portmann B.* et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987; 92: 1226.
- Gentile-Kocher S., Bernard O., Brunelle F.* et al. Budd Chiari syndrome in children: Report of 22 cases. *J Pediatr* 1988; 113: 30.
- Hofmann A. F.* Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: Probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 376.
- Kawasaki T., Hashimoto N., Kikuchi T.* et al. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 317.
- Lavine J. E.* Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–8.
- McDonald G. B., Sharma P., Matthews D. E.* et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: Diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4: 116.
- Moseley R. H.* Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997; 112: 302.
- Mullick F. G., Moran C. A., Ishak K. G.* Total parenteral nutrition: A histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Mod Pathol* 1994; 7: 190.
- Narkewicz M. R., Sokol R. J., Beckwith B.* et al. Liver involvement in Alpers disease. *J Pediatr* 1991; 119: 260.
- Nemeth A., Ejderhamm J., Glaumann H.* et al. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease. *Liver* 1990; 10: 239.
- Sale G. E., Shulman H. M.* Liver disease after marrow transplantation. In: The Pathology of Bone Marrow Transplantation / G. E. Sale, H. M. Shulman (eds.). — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1984.
- Sisto A., Feldman P., Garel L.* et al. Primary sclerosing cholangitis in children: Study of five cases and review of the literature. *Pediatrics* 1987; 80: 818.
- Snover D. C., Weisdorf S. A., Ramsay N. K.* et al. Hepatic graft-versus-host disease: A study of the predictive value of the liver biopsy in diagnosis. *Hepatology* 1984; 4: 123.
- Strauss R. S., Barlow S. E., Dietz W. H.* Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136: 727.

Глава 443

Синдром Рейе и митохондриальные гепатопатии

Джеффри А. Рудольф (Jeffrey A. Rudolf), Уильям Ф. Балистрери (William F. Balistreri)

Синдром Рейе характеризуется острой энцефалопатией и жировой дистрофией печени. Исследование этого синдрома позволило выявить большое разнообразие прежде неизвестных метаболических заболеваний со сходной клинической картиной, которые должны учитываться при дифференциальной диагностике (бокс 443.1). В основе заболевания лежит утрата функции митохондрий, что сопровождается нарушением метаболизма жирных кислот и карнитина. Существует целый класс митохондриальных гепатопатий — наследственных

заболеваний с нарушением окисления жирных кислот, окислительного фосфорилирования и общим нарушением функции митохондрий.

◆ **Бокс 443.1.** Заболевания, сходные по клиническому/патоморфологическим проявлениям с синдромом Рейе

Метаболические заболевания

- Органические ацидурии
- Нарушения окислительного фосфорилирования
- Нарушения цикла мочевины (дефицит карбамоил-фосфатсинтазы, орнитин-карбамоилтрансферазы)
- Нарушение окисления жирных кислот
- Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы
- Дефицит карнитина, генерализованная форма
- Недостаточность карнитиниальмитоилтрансферазы
- Недостаточность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, 3-метилглутарил-КоА-лиазы
- Фруктоземия

Инфекционные заболевания или интоксикации ЦНС (менингит, энцефалит, токсическая энцефалопатия)

Геморрагический шок с энцефалопатией

Прием лекарственных препаратов (салицилаты, вальпроевая кислота) и интоксикации

Классический синдром Рейе

Эпидемиология. Сообщения об отдельных случаях синдрома Рейе были спорадическими до 1974 г., когда в США сообщили почти о 400 его случаях, 40 % из них закончилось летальным исходом. Распространенность синдрома повышалась в регионах и в периоды вирусных эпидемий (особенно вызванных вирусом гриппа В и varicella-zoster). К 1988 г. частота синдрома значительно снизилась (было отмечено лишь 20 случаев); в настоящее время он встречается редко.

Синдром Рейе чаще всего развивается у детей 6 лет (от 4 до 12 лет). Половых различий отмечено не было, но жители сельских районов страдают чаще, чем горожане. Вполне вероятно, что легкие случаи разрешаются самостоятельно, будучи незамеченными врачами. В конце 1970-х годов в США синдром Рейе был самой распространенной, связанной с вирусом энцефалопатией, которая могла привести к летальному исходу.

Клинические проявления. Классический синдром Рейе имеет характерное двухфазное течение

и обычно развивается у прежде здорового ребенка. Продромальный период в виде лихорадки, острог респираторного заболевания (90 % случаев) или ветряной оспы (5–7 % случаев) сопровождается интервалом, когда ребенок кажется выздоравливающим. В течение 5–7 дней после начала вирусного заболевания возникает неукротимая рвота. Одновременно или через несколько часов после рвоты появляются делирий, агрессивное поведение, а затем сопор. Неврологические симптомы могут быстро прогрессировать с развитием судорог, комы и смертельным исходом; очаговые неврологические признаки отсутствуют. Клиническую картину лучше описывать с учетом предложенных клинических стадий (бокс 443.2): I–III стадии отражают легкое или умеренное заболевание, тогда как стадии IV и V — тяжелое поражение. В большинстве случаев у детей поражение бывает легким без прогрессирования. Отмечается небольшое или умеренное увеличение печени с нарушением ее функции; желтуха отсутствует. СМЖ не изменена, за исключением повышения ее давления.

◆ **Бокс 443.2.** Клинические стадии синдрома Рейе

Симптомы при поступлении

I. Ребенок обычно спокоен, сонлив. Характерна рвота, лабораторные признаки поражения печени.

II. Глубокая сонливость, спутанность сознания, делирий, агрессивное поведение, гипервентиляция и гиверрефлексия.

III. Оглушенность, легкая кома ± судорожные припадки, декортикационная ригидность, нормальная зрачковая реакция на свет.

IV. Судороги, более глубокая кома, **децеребрационная ригидность**, утрата вестибулоокулярных рефлексов, отсутствие зрачковых реакций.

V. Кома, утрата глубоких сухожильных рефлексов, остановка дыхания, расширенные зрачки без зрачковых реакций, **снижение мышечного тонуса/децеребрация** (перемежающиеся), отсутствие электрической активности на ЭЭГ.

Диагностика. Отмечается резкое повышение активности таких печеночных и мышечных ферментов как, аминотрансферазы, крaтинфосфокиназа и ЛДГ, а также митохондриального фермента глутаматдегидрогеназы. У пациентов, у которых содержание аммиака крови повышено в 3 раза и более, высок риск развития комы по сравнению с пациентами с гипопротромбинемией и отсутствием эффекта приема витамина К. У пациентов младше-

го возраста возможна гипогликемия, но в подобных случаях следует исключать метаболическое заболевание (см. бокс 443.1).

Патоморфология. Макроскопически характерно изменение цвета печени на желто-белый, что отражает высокое содержание в ней триглицеридов. При световой микроскопии определяется пенистость цитоплазмы клеток печени с микровезикулярной жировой инфильтрацией (это видно и при обычной окраске препаратов). Данные электронной микроскопии показывают уникальные изменения морфологии митохондрий. В настоящее время биопсию выполняют для исключения метаболического или токсического поражения печени, особенно у пациентов до 1–2 лет. Гистологическое исследование ткани мозга демонстрирует сходное поражение; при макроскопическом исследовании выражен отек.

Патогенез. Основная зона поражения печени — это митохондрии. Нередко более чем в 2 раза снижается активность митохондриальных ферментов — орнитин-карбамоилтрансферазы, карбамоилфосфатсинтазы, пируватдегидрогеназы. Гипераммониемия может быть следствием приобретенного снижения активности орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоилфосфатсинтазы.

Причины нарушения функций митохондрий неизвестны. Не выявлено достоверных токсических факторов, но в ряде исследований возможным этиологическим фактором синдрома Рейе считается аспирин и/или противорвотные препараты и вирусные инфекции. **Не следует применять аспирин в качестве жаропонижающего средства у детей с гриппом и ветряной оспой.**

Лечение. Успешное лечение синдрома Рейе предполагает полноценное обследование пациента для исключения заболеваний, которые напоминают по течению этот синдром; к наиболее распространенным из них относятся нарушения окисления жирных кислот, окислительного фосфорилирования и другие метаболические нарушения, которые проявляются в виде острой печеночной недостаточности (см. бокс 443.1). Кроме того, у таких детей проводят контроль за возможным повышением ВЧД из-за отека мозга — основной причины летального исхода.

При малейшем подозрении следует оценивать функциональное состояние печени, что позволяет своевременно поставить диагноз. О синдроме Рейе свидетельствует существенное повышение

активности аминотрансфераз, ПТ и содержания аммиака. Крайне важно поддерживать аэробный метаболизм. При развитии отека мозга начинают немедленную терапию.

Лечение зависит от тяжести состояния. У пациентов с I стадией синдрома Рейе можно ограничиться лишь наблюдением; при более тяжелых неврологических проявлениях необходима более активная терапия. На первом этапе всем пациентам вводят внутривенно 10–15% раствор глюкозы в связи с истощением запасов гликогена. При отеке количество инфузионных растворов не должно превышать 1500 мл/м². Следует избегать гипертермии. При нарушении гемостаза вводят витамин К, свежезамороженную плазму, тромбоцитную массу.

При более тяжелом состоянии (кома тозное состояние) проводят эндотрахеальную интубацию для адекватной оксигенации; гипервентиляция вызывает гипокапнию, которая снижает кровоток в головном мозге из-за вазоспазма. Выбор лечения должен основываться на мониторинге ВЧД. Необходимо ограничить стимуляцию пациента, поскольку такие процедуры, как аспирация содержимого желудка, сопровождаются повышением ВЧД. Установка постоянного артериального катетера позволяет постоянно оценивать церебральное перфузионное давление. ВЧД следует поддерживать на уровне менее 20 мм рт. ст., а церебральное перфузионное давление — более 50 мм рт. ст. Контроль давления СМЖ позволяет выбрать то или иное направление терапии. Применение пентобарбитала в дозе 2,5 мг/кг для поддержания уровня барбитуратов в крови 20–30 мкг/мл обеспечивает защиту ЦНС, снижая потребности головного мозга и вызывая сужение сосудов мозга. Избыточное количество пентобарбитала может оказать неблагоприятное воздействие на функцию печени, снизить АД, а следовательно, и церебральное перфузионное давление. Ортотопическая трансплантация печени не показана из-за обратимого поражения печени.

Прогноз. Длительность нарушения функции мозга в острой стадии заболевания позволяет спрогнозировать его исход. При I стадии синдрома Рейе наблюдается быстрое и полное выздоровление. При более тяжелом поражении отмечаются последствия в виде скрытых нейропсихологических дефектов (снижение интеллекта, успеваемости в школе, нарушение зрительно-пространственной координации и формирования сложных представлений).

Митохондриальные гепатопатии

По мере достижений в диагностике недостаточности специфических ферментов в рамках сложных метаболических заболеваний стало понятно, что функциональные нарушения митохондрий — органелл, которые отвечают за обеспечение клеток энергией, — могут вести к развитию заболеваний. Гепатоциты, которые содержат много митохондрий для обеспечения энергией активных метаболических процессов, являются мишенью при подобных заболеваниях. Митохондриальные гепатопатии можно грубо разделить на три категории: нарушения окисления жирных кислот (см. т. 2, гл. 134), нарушения окислительного фосфорилирования и синдромы уменьшения количества митохондрий.

Нарушения окислительного фосфорилирования. Окислительное фосфорилирование включает окисление молекул — источников энергии кислородом с последующим сохранением энергии в виде АТФ. В процессе окисления происходит перенос восстанавливающих эквивалентов от дыхательных субстратов к кислороду с образованием АТФ посредством пяти полиферментных комплексов: восстановленный никотинамидадениндинуклеотидкофермент Q-редуктаза (*комплекс I*), кофермент Q-сукцинат-дегидрогеназа (*комплекс II*), кофермент Q-H₂-цитохром C-редуктаза (*комплекс III*), цитохром c-оксидаза (*комплекс IV*) и АТФ-синтаза (*комплекс V*). Описаны изолированные генетические нарушения окислительного фосфорилирования либо их сочетание с нарушением комплексов I, III, IV и V. К примеру, синдром Пирсона с поражением костного мозга и поджелудочной железы характеризуется панцитопенией, фиброзом поджелудочной железы, жировой дистрофией печени и циррозом; развитие этого синдрома связано с существенными нарушениями комплекса I. Поскольку митохондриальные заболевания наследуются только по материнской линии, а пораженные и нормальные митохондрии могут беспорядочно сочетаться друг с другом (феномен гетероплазии), проявления нарушенного окислительного фосфорилирования могут наблюдаться в одном органе (например, печени) либо в различных органах. Кроме того, заболевания возможны в любом возрасте. Чаще всего они вызывают быстро развивающуюся печеночную недостаточность у новорожденных со смертельным исходом. В более позднем возрасте развиваются гепатомегалия и желтуха, неврологические проявления. Дефекты митохондриальной ДНК — самые

распространенные мутации при заболеваниях, связанных с нарушением окислительного фосфорилирования. Нарушения того или иного ферментного комплекса окислительного фосфорилирования развиваются в результате мутаций ядерной и митохондриальной ДНК. К примеру, причиной недостаточности III комплекса ферментов служит дефект гена *BCS1L* ядерной ДНК; он проявляется поражением почечных канальцев, энцефалопатией и печеночной недостаточностью. Диагностика мутаций генов окислительного фосфорилирования основана на анализе ферментов или оценке митохондриального дыхания в свежих и свежемороженых образцах печени (применение последних методов весьма ограничено). Лечение симптоматическое. Трансплантация печени показана лишь в том случае, если заболевание ограничено лишь в пределах гепатоцитов.

Синдром уменьшения количества митохондрий. Это редкое нарушение, которое характеризуется желтухой новорожденных и печеночной недостаточностью, обусловлено очень низким содержанием мтДНК в гепатоцитах. Оно вызывает изолированное поражение печени в периоде новорожденности. У детей с синдромом уменьшения количества мтДНК в первые несколько недель жизни развиваются лактат-ацидоз, прямая гипербилирубинемия и общие нарушения обмена веществ. Количество митохондрий в гепатоцитах не изменено либо даже повышено, но очень низкий уровень мтДНК (< 10 %) ведет к снижению активности окислительного фосфорилирования. Нейрогепатопатия навахо — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, описанное только среди чистокровных индейцев навахо, также характеризуется снижением количества мтДНК и, вероятно, имеет сходный патогенез. Диагностика основана на выявлении ультраструктурных изменений в биоптате печени, включая изменения количества и размеров митохондрий, внешнего вида крист внутренней мембраны, а также на подсчете количества копий мтДНК. Лечение симптоматическое; трансплантация печени показана только при ее изолированном поражении.

ЛИТЕРАТУРА

Belay E., Bresee J. S., Holman R. C. et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340: 1377.

- Bougneres P. F., Rocchiccioli F., Koluraa S. et al.* Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in two siblings with a Reye-like syndrome. *J Pediatr* 1985; 106: 918.
- Brivet M., Boutron A., Slama A. et al.* Defects in activation and transport of fatty acids. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 428.
- Casteels-Van Daele M., Van Geet C., Wouunter C. et al.* Reyes syndrome revisited: A descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 641.
- Cormier-Daire V., Chretien D., Rustin P. et al.* Neonatal and delayed-onset liver involvement in disorders of oxidative phosphorylation. *J Pediatr* 1997; 130: 817.
- de Lonlay P., Valnot I., Barrientos A. et al.* A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex in deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 2001; 29: 57.
- Duduzeau P. H., Lachaux A., Bouvier R. et al.* Depletion of mitochondrial DNA associated with infantile cholestasis and progressive liver fibrosis. *J Hepatol* 1999; 30: 149.
- Hardie R. M., Newton L. H., Bruce J. C. et al.* The changing clinical pattern of Reye syndrome 1982–1990. *Arch Dis Child* 1996; 74: 400.
- Hurwitz E. S., Barrett M. J., Bergman D. et al.* Public health service study of Reye syndrome and medications: Report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905.
- Mandd H., Hartman C., Berkowitz D. et al.* The hepatic mitochondrial DNA depletion syndrome: Ultra structural changes in liver biopsies. *Hepatology* 2001; 34: 776.
- Mazzella M., Cerone R., Bonacci W. et al.* Severe complex I deficiency in a case of neonatal-onset lactic acidosis and fatal liver failure. *Acta Pediatr* 1997; 86: 326.
- Treem W. R., Sokol R. J.* Disorders of the mitochondria. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 237.
- Vu T. H., Tanji K., Holve S. A. et al.* Navajo neurohepatopathy: A mitochondrial DNA deletion syndrome? *Hepatology* 2001; 34: 116.

Глава 444

Аутоиммунный хронический гепатит

Бенджамин Л. Шнайдер (*Benjamin L. Schneider*), Фредерик Дж. Суши (*Frederick J. Suchy*)

Аутоиммунный гепатит — это хронический воспалительный процесс в печени с повышенной активностью аминотрансфераз в крови, наличием печеночных аутоантител в крови и гипергам-

маглобулинемией. Воспаление может поражать как гепатоциты, так и эпителий желчных протоков. Хроническое поражение — длительное (более 3–6 мес.) с выраженными изменениями в печени или физикальными признаками ее хронического заболевания (симптом барабанных палочек, паучообразные гемангиомы, гепатоспленомегалия). Тяжесть поражения различна: у одних детей имеются лишь биохимические признаки заболевания, у других — физикальные проявления хронического поражения печени или печеночная недостаточность.

Хронический гепатит возможен на фоне стойкой вирусной инфекции, приема лекарственных веществ, метаболических заболеваний либо вследствие неизвестных факторов (бокс 444.1). Примерно 15–20 % случаев связано с вирусным гепатитом В (см. гл. 500); тяжелое поражение возможно при коинфекции или суперинфекции вирусом гепатита D (дефектный РНК-содержащий вирус, для репликации которого требуется наличие вируса гепатита В). Более 90 % случаев вирусного гепатита В в первый год жизни приобретает хроническое течение, тогда как у детей старшего возраста и взрослых — всего лишь 5–10 %. Хронический гепатит развивается у 50 % пациентов с острым вирусным гепатитом С. Высок риск заражения у пациентов, которые получали препараты крови и которым переливали большой объем цельной крови. Вирусы гепатитов А и Е не вызывают хронический гепатит. Хроническое поражение печени возможно при использовании таких распространенных препаратов в педиатрической практике, как изониазид, метилдофа, пемолин, нитрофурантоин, дантролен, миноциклин и сульфаниламиды. Хронический гепатит вызывают и метаболические заболевания, например дефицит α_1 -антитрипсина, врожденные нарушения синтеза желчных кислот, болезнь Вильсона. Жировая дистрофия печени при ожирении — еще одна распространенная причина хронического гепатита; она имеет сравнительно доброкачественный характер и разрешается при снижении массы тела и/или назначении витамина Е. У взрослых описаны случаи цирроза. И все же чаще всего причина хронического гепатита неизвестна, а его развитие связывают с аутоиммунным механизмом (наличие сывороточных антиядерных антител, антител к гладким миоцитам и полиорганное поражение — артропатия, тиреоидит, сыпь, гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса).

◆ **Бокс 444.1.** Заболевания, сопровождающиеся хроническим гепатитом

Хронический вирусный гепатит

- Гепатит В
- Гепатит С
- Гепатит D

Аутоиммунный гепатит

- Гепатит с антителами к актину
- Гепатит с антителами к микросомным антигенам печени и почек
- Гепатит с антителами к растворимому антигену печени
- Гепатит с иными антителами (например, к печеночным липопротеидам или асиалогликопротеиду)
- Гепатит с признаками склерозирующего холангита и аутоантителами
- СКВ

Лекарственный гепатит

Метаболические заболевания, ассоциированные с хроническим поражением печени

- Болезнь Вильсона
- Дефицит α_1 -антитрипсина
- Тирозинемия
- Болезни Ниманна–Пика IV типа
- Муковисцидоз
- Галактоземия

Нарушения синтеза желчных кислот

Гистологическое исследование позволяет определить вид хронического гепатита. Разделение хронического гепатита на хронический персистирующий и хронический активный гепатит по данным гистологического исследования не имеет столь важного клинического значения, как это представлялось ранее. Воспаление в пределах портальных трактов (хронический персистирующий гепатит) и отсутствие фиброза/цирроза свидетельствуют о более благоприятном течении. Признаки активности по данным биопсии служат критерием диагностики аутоиммунного гепатита и могут свидетельствовать об эффективности противовирусной терапии при инфицировании вирусом гепатита В. Гистологические данные позволяют установить этиологию: при дефиците α_1 -антитрипсина характерны ШИК-позитивные, устойчивые к амилазе гранулы, крупные и мелкие капли жира в цитоплазме гепатоцита — признак жировой дистрофии печени. Возможно аутоиммунное поражение желчных протоков. Ультраструктурное исследование позволяет определить тип болезни накопления.

Аутоиммунный гепатит — сочетание клинических признаков аутоиммунного характера; назначе-

ние иммунодепрессантов приводит к улучшению. Аутоиммунный гепатит обычно рассматривают как процесс с первичным поражением гепатоцитов, тогда как аутоиммунный и склерозирующий холангит развиваются вторично на фоне начального поражения вне- или внутривнутрипеченочных желчных протоков. Известны случаи повторного развития гепатита после трансплантации печени, хотя первичный патологический процесс не был аутоиммунным.

Этиология. Причина аутоиммунного гепатита неизвестна. Полагают, что в основе может лежать дисбаланс активности CD4 и CD8 Т-лимфоцитов. Важное значение в развитии этого заболевания может иметь генетическая предрасположенность, хотя провоцирующим фактором нередко бывают вирусная инфекция или токсическое лекарственное воздействие.

Патоморфология. При отсутствии лечения к типичным гистологическим признакам аутоиммунного гепатита относятся: 1) воспалительные инфильтраты из плазматических и лимфоцитов в портальных трактах, часто проникающие в дольки; 2) умеренный или тяжелый ступенчатый некроз гепатоцитов, которые распространяются в направлении от пограничной пластинки; 3) разнообразные зоны некроза, фиброза и коллапса паренхимы в области триад или между портальными триадами и центральной веной (мостовидный некроз); 4) различная степень поражения эпителия желчных протоков. Возможно серьезное нарушение архитектоники печени; при постановке диагноза у ребенка уже может сформироваться цирроз.

Клинические проявления. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита весьма разнообразны. При первом обследовании больного возможно как полное отсутствие симптоматики, так и острое, даже фульминантное начало. У 25–30 % больных, особенно у детей, заболевание может напоминать острый вирусный гепатит. Но чаще всего начало постепенное: развиваются слабость, недомогание, поведенческие расстройства, анорексия, аменорея, и лишь спустя несколько месяцев появляются желтуха или физикальные признаки хронического заболевания печени. К внепеченочным проявлениям относятся артрит, васкулит, гломерулонефрит, тиреоидит, анемия с положительной реакцией Кумбса и сыпь. У некоторых пациентов первые клинические проявления обусловлены циррозом (асцит, кровотечение из варикозно рас-

ширенных вен пищевода или печеночная энцефалопатия).

Желтуха обычно легкая или умеренно выраженная. Возможны паукообразные гемангиомы или пальмарная эритема. Печень часто болезненна при пальпации и слегка увеличена, при циррозе ее чувствительность может отсутствовать. Иногда отмечается увеличение селезенки, в тяжелых случаях — периферические отеки и асцит, а также поражение иных систем органов.

Лабораторные исследования. Лабораторные признаки отражают тяжесть заболевания. У пациентов с бессимптомным течением активность аминотрансфераз печени может варьировать в диапазоне 100–300 МЕ/л, при наличии симптомов — более 1000 МЕ/л. Концентрация билирубина в крови (преимущественно за счет прямой фракции) составляет 2–10 мг%. Активность ЩФ соответствует норме либо слегка повышена; при аутоиммунном холангите этот показатель растет более значительно. Характерна поликлональная гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. ПВ увеличено, чаще всего в связи с дефицитом витамина К, а в ряде случаев — как отражение нарушения печеночно-клеточной функции. В общеклиническом анализе крови отмечают нормохромную нормоцитарную анемию, лейкопению и тромбоцитопению; по мере развития портальной гипертензии и гиперспленизма эти проявления усиливаются.

У большинства пациентов с аутоиммунным гепатитом развивается гипергаммаглобулинемия. Сывороточный уровень IgG обычно превышает 16 г/л. В зависимости от характера сывороточных аутоантител выделяют несколько подгрупп аутоиммунного гепатита. Чаще всего образуются неспецифичные для печени антитела, например к актину (гладким мышцам), антинуклеарные и антимиохондриальные антитела. Около 50 % этих пациентов в возрасте 10–20 лет. Высокий уровень антител к микросомным антигенам печени и почек бывает при другой форме аутоиммунного гепатита, который развивается в 2–14 лет. У молодых девушек встречаются случаи образования аутоантител к растворимому антигену печени, но не к ядерным и микросомным белкам. Антитела к цитоплазме нейтрофилов чаще обнаруживают при аутоиммунном холангите. У здоровых детей аутоантитела редки, поэтому титр 1:40 уже свидетельствует о патологическом процессе. У 20 % пациентов с признаками аутоиммунного гепатита аутоантител может вооб-

ще не быть. Антитела к цитохрому P450 микросомных антигенов печени и почек чаще определяются у взрослых с хроническим гепатитом С в связи с гомологией антигенных эпитопов вируса гепатита С и цитохрома P450. К менее распространенным аутоантителам относят ревматоидный фактор, антитела к париетальным клеткам, анти tireоидные антитела. Иногда развивается гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса.

Диагностика. Аутоиммунный гепатит — это клинический диагноз, который основан на определенных критериях; подобный диагноз нельзя устанавливать на основании данных одного исследования. Диагностические критерии балльной системы разработаны для взрослых и с некоторыми изменениями применимы для детей. К важным позитивным признакам относят женский пол, первичное повышение активности аминотрансфераз, а не ЩФ, гипергаммаглобулинемию, наличие аутоантител (чаще всего — антинуклеарных антител, антител к гладким миоцитам и к микросомным антигенам печени и почек), а также характерные гистологические проявления. Важные негативные признаки — отсутствие маркеров вирусного гепатита (В, С и D), отсутствие в анамнезе сведений о приеме лекарственных препаратов или переливания компонентов крови, минимальное потребление алкоголя.

Все другие состояния, которые могут вести к хроническому гепатиту, должны быть исключены (см. бокс 444.1). Дифференциальную диагностику проводят с дефицитом α_1 -антитрипсина (см. п. 439.6), болезнью Вильсона (см. п. 439.2). Для исключения первого проводят фенотипирование α_1 -антитрипсина, второго — определяют уровень церулоплазмينا в крови, суточную экскрецию меди с мочой и содержание меди в печени. Хронический активный гепатит может развиваться у пациентов с ВЗК, но чаще всего в таких случаях развивается перихолангит или склерозирующий холангит. Для исключения кисты общего желчного протока или иных структурных нарушений желчных путей проводят УЗИ. Расширенные или облитерированные вены по данным УЗИ свидетельствуют о возможном синдроме Бадда-Киари.

Лечение. Назначение кортикостероидов, которые иногда сочетают с низкими дозами азатиоприна, улучшает клинические, гистологические и биохимические проявления аутоиммунного гепатита, повышая выживаемость большинства пациентов

с тяжелым поражением печени. При поражении желчных путей показаны холеретики (урсодезоксихолевая кислота).

Цель лечения — подавить или ограничить воспалительный процесс в печени с минимальным побочным эффектом. Лечение преднизолоном в начальной дозе 1–2 мг/кг/сут продолжают до тех пор, пока активность aminотрансфераз не снизится по крайней мере до показателя, вдвое превышающего норму. Затем начинают снижение дозы на 5 мг каждые 4–6 нед. до достижения поддерживающей дозы, равной 0,2–0,3 мг/кг/сут. При низкой эффективности терапии, тяжелом побочном эффекте либо невозможности сохранить низкую поддерживающую дозу преднизона лечение дополняют азатиоприном в дозе 1,5 мг/кг/сут (доза может достигать 100 мг/сут); при этом необходим контроль возможного угнетения кроветворения. Монаотерапию кортикостероидами через день следует проводить с большой осторожностью; она может приводить к улучшению состояния и даже нормализации активности aminотрансфераз, но разрешения заболевания по гистологическим данным не происходит. У пациентов с легким и бессимптомным течением некоторые специалисты рекомендуют начинать лечение с низких доз преднизона (10–20 мг) в сочетании с ранним назначением меркаптопурина (1,0–1,5 мг/кг/сут) или азатиоприна (1,5–2,0 мг/кг/сут). Имеются единичные сообщения о целесообразности назначения циклоспорина и такролимуса при неэффективности стандартной терапии. Это лечение должны проводить только опытные врачи, поскольку терапевтический диапазон этих препаратов очень узкий.

Для оценки гистологической динамики вообще требуется регулярной биопсии печени, хотя биохимическая ремиссия далеко не всегда свидетельствует о гистологическом разрешении болезни. Повторную биопсию печени выполняют, когда врач сомневается в необходимости дальнейшей терапии кортикостероидами. У пациентов с исчезновением симптоматики, биохимических проявлений, а также признаков некроза и воспаления по данным биопсии следует попытаться постепенно отменить кортикостероиды. Вместе с тем прекращение терапии нередко приводит к рецидиву.

Лечение хронического вирусного и аутоиммунного гепатита различается (см. также гл. 440). Хронический гепатит В диагностируют на основа-

нии стойкого повышения уровня вирусной ДНК и HBeAg в сыворотке крови с наличием или отсутствием HBeAg. При нем стойко повышены активность aminотрансфераз в крови и гистологические проявления хронического гепатита. Лечение ИФН- α (подкожно по 5–10 млн МЕ/м² площади тела 3 раза в неделю) в течение 4–6 мес. вызывает ремиссию у 25–40 % пациентов с исчезновением из сыворотки HBeAg, побочные эффекты лечения включают системные гриппоподобные проявления, нарушения поведения и когнитивной сферы, появление аутоантител и повышение восприимчивости к бактериальной инфекции. Ламивудин, противовирусный препарат из группы аналогов нуклеозидов, менее токсичен, но и менее эффективен.

Хронический гепатит С определяют на основании обнаружения вирусной РНК в крови. У некоторых детей отмечено прогрессирование гепатита с развитием терминальной стадии, поэтому длительное повышение активности aminотрансфераз в крови и гистологические признаки активности служат показанием для лечения: ИФН- α (подкожно по 3 000 000 МЕ/м² площади тела 3 раза в неделю) на протяжении 6–12 мес. Стойкое исчезновение вируса из крови произошло менее чем у 25 % детей, которые получали такое лечение. Более эффективным методом лечения у взрослых пациентов служит комбинация пэгинтерферона- $\alpha 2$ длительного действия и рибавирина для приема внутрь.

Прогноз. Первичный ответ на лечение аутоиммунного гепатита развивается обычно довольно быстро, а вероятность достижения ремиссии составляет 75 %. Уровень билирубина и активность aminотрансфераз снижается почти до нормы в течение первых 1–3 мес.; нормализация сывороточного альбумина и ПВ происходит в более продолжительный срок (3–9 мес.). Из общего числа пациентов, которые удовлетворяли условиям постепенного снижения доз лекарственных препаратов, в 50 % случаев удалось отменить все лечение. У остальных больных развился рецидив в различные сроки после начала снижения доз. Возобновление лечения обычно приводит к разрешению рецидива. Состояние многих детей не удовлетворяет критериям отмены иммуносупрессивной терапии и требует минимальной дозы преднизона для ограничения биохимической активности процесса. В каждом случае следует непрерывно оценивать риск длительной иммуносупрессии и активации гепатита. Это требует непрерывного контроля ме-

дикаментозной терапии (осмотр офтальмологом, определение плотности кости и измерение АД). Возможно периодическое обострение гепатита, что требует возобновления терапии преднизолом. У некоторых детей гепатит обладает устойчивостью к терапии кортикостероидами. В подобных случаях следует как можно точнее определить этиологию заболевания, в том числе исключая скле-розирующий холангит и болезнь Вильсона. Даже при условии хорошего ответа на медикаментозную терапию и увеличения продолжительности жизни пациента аутоиммунный гепатит может привести к циррозу печени.

Пациентам с терминальной стадией аутоиммунного гепатита целесообразна ортотопическая трансплантация печени (см. гл. 450); известны случаи рецидива после перенесенной трансплантации. Таким образом, показаниями к трансплантации служат декомпенсация печени и отсутствие резистентности к стандартной иммуносупрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Bahar R., Yanni G., Martin M. et al.* Orthotopic liver transplantation for autoimmune hepatitis and cryptogenic cirrhosis in children. *Transplantation* 2001; 72: 829.
- Birnbaum A. H., Benkov K. J., Pittman N. S. et al.* Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 20.
- Fried M. W., Shiftman M. I., Reddy R. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- Gow P. J., Mutimer D.* Treatment of chronic hepatitis. *BMJ* 2001; 323: 1164–6.
- Gregorio G. V., Portmann B., Reid F. et al.* Autoimmune sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544.
- Herzog D., Rasquin-Weber A. M., Debray D. et al.* Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: An unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997; 27: 578.
- Johnson P. J., McFarlane I. G. et al.* Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998.
- Jonas M. M., Kelley D. A., Mizerski J. et al.* Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706–13.
- McHutchinson J., Gordon S., Schiff E. et al.* Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485.
- Mieli-Vergani G., Vergani D.* Immunological liver disease in children. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 271.
- Sokal E., Conjeevaram H., Roberts E. et al.* Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988.

Глава 445

Лекарственное и токсическое поражение печени

Фредерик Дж. Суши
(*Frederick J. Suchy*)

Печень — основной орган, метаболизирующий лекарственные препараты; он обладает особой восприимчивостью к энтеральному, парентеральному и ингаляционному поступлению химических веществ, лекарственных препаратов, растительных средств и токсинов окружающей среды в организм, что сопровождается структурным и функциональным нарушением печени. У каждого ребенка с поражением печени следует исключать возможность контакта с лекарственными препаратами или токсическими веществами в домашних условиях и на рабочем месте у родителей. Спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомных отклонений биохимических показателей функции печени до фульминантной печеночной недостаточности.

Метаболизм лекарственных препаратов и токсинов в печени обусловлен последовательностью ферментативных реакций, которые в большинстве случаев приводят к трансформации гидрофобных крупных молекул в менее токсичные гидрофильные вещества, которые легко выводятся с мочой или желчью. *I фаза* процесса включает ферментативную активацию субстрата с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов, содержащих карбоксильную, фенольную, эпоксидную и гидроксильную группы. В этом процессе принимают участие монооксигеназа, цитохром с-редуктаза, разнообразные гидролазы и система цитохрома P450. Неспецифическая активация этих ферментных путей под действием определенных препаратов (например, противосудорожных средств) может влиять на метаболизм других препаратов и повышать вероятность токсического поражения печени. Один и тот же препарат

может подвергаться метаболизму по нескольким биохимическим реакциям. Во *II фазе* процесса реакционноспособные промежуточные продукты, которые способны повреждать клетку, вступают в ферментативное взаимодействие с остатками глюкуроновой кислоты, серной кислоты или глутатиона. Метаболизм некоторых препаратов напрямую связан со вторым этапом, минуя *I фазу* активации. Пути биотрансформации ксенобиотиков развиваются в самом начале жизни ребенка; исключения составляют ферменты окисления полициклических ароматических углеводородов и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой. В раннем возрасте возможна также недостаточность механизмов захвата и экскреции органических ионов. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты *I* и *II фазы*, может сопровождаться нарушением метаболизма лекарственных средств и повышением риска гепатотоксичности. В некоторых случаях возможно развитие идиопатической гепатотоксичности из-за нарушения процессов метаболизма *I фазы*, что сопровождается формированием токсичных промежуточных продуктов, а также из-за возрастной, приобретенной или относительной недостаточности реакций конъюгации *II фазы*. Таким образом, восприимчивость детей к гепатотоксичным реакциям может быть выражена как более, так и менее значительно по сравнению с взрослыми людьми. К примеру, у детей нечасто встречается поражение печени при использовании анестетика галотана, а отравление ацетаминофеном новорожденных практически отсутствует. Вместе с тем большинство смертельных случаев при поражении печени вальпроевой кислотой отмечено именно у детей. Высокодозное или длительное назначение ацетаминофена на фоне энергетической или белковой недостаточности у детей может привести к поражению печени. Полагают, что в подобных условиях метаболизм ацетаминофена нарушается из-за ограничения синтеза метаболитов, связанных с остатками серной и глюкуроновой кислот, и снижения запасов глутатиона. В некоторых случаях нарушение деградации токсического вещества обусловлено незрелостью метаболических путей в печени; в других случаях такая незрелость имеет положительное значение, ограничивая формирование токсичных метаболитов.

Токсические поражения печени подразделяются на 1) *предсказуемые* (истинно токсические) и 2) *идиосинкразические*. Первый вариант характери-

зуется высокой вероятностью поражения печени у человека, который принял то или иное токсическое вещество, причем степень поражения будет зависеть от дозы вещества. Такие ксенобиотики оказывают непосредственное токсическое воздействие на гепатоциты в результате активации перекисного окисления липидов либо денатурации белков; к этим веществам относятся четыреххлористый углерод и трихлорэтилен. Прямое поражение печени может развиваться из-за нарушения метаболических путей, имеющих важное значение для поддержания целостности клеток печени либо из-за повреждения отдельных клеточных фрагментов под действием реактивных метаболитов. Примером последних служит гепатотоксическое действие ацетаминофена или антиметаболитов (метотрексат, меркаптопурин).

Идиосинкразическая реакция встречается нечасто и является непредсказуемой. Вероятность поражения печени не зависит от дозы; токсический эффект может развиваться в любое время после контакта с ксенобиотиком. Идиосинкразические реакции могут быть обусловлены иммунными механизмами вследствие предварительной сенсибилизации (аллергические реакции). К внепеченочным проявлениям аллергии относят лихорадку, сыпь, артралгию и эозинофилию. Длительность лечения препаратом перед развитием такой симптоматики обычно составляет 1–4 нед.; повторное назначение ксенобиотика сопровождается быстрым рецидивом.

Научные исследования показали, что формирование продуктов окисления ароматических противосудорожных препаратов с участием системы цитохрома P450 (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) может быть первым этапом в патогенезе аллергических реакций. Образующиеся в организме продукты окисления, содержащие ароматическую группу, могут связываться с клеточными макромолекулами, нарушая функцию гепатоцитов и запуская иммунный механизм поражения печени. Идиосинкразическая реакция на лекарственные препараты у некоторых пациентов бывает связана с аномальным путем их метаболизма и образованием токсичных промежуточных веществ (пример таких препаратов — изониазид и вальпроат натрия). Длительность приема препарата до развития поражения печени варьирует от нескольких недель до года и больше, а ответная реакция на повторное назначение препарата может быть отсроченной.

Спектр *патологических состояний*, связанных с поражением печени лекарственными препаратами, необычайно широк; нередко эти состояния могут напоминать другие заболевания печени (табл. 445.1). Препараты с предсказуемым гепатотоксичным действием (например, ацетаминофен) вызывают центрлобулярный некроз. Жировая дистрофия печени — важный признак токсического действия тетрациклина (микровезикулярная жировая дистрофия) и этанола (макровезикулярная жировая дистрофия). Холестатический гепатит может развиваться на фоне лечения эритромицина эстолом и хлорпромазином. Холестаз без воспаления может явиться следствием токсического действия эстрогенов и анаболических стероидов. Применение оральных контрацептивов и андрогенов сопряжено с высоким риском доброкачественных и злокачественных опухолей печени. Некоторые идиосинкразические лекарственные реакции сопровождаются поражением печени смешанного варианта, например диффузным холестазом и некрозом гепатоцитов. Ряд противоопухолевых лекарственных средств и фитопрепаратов может вызвать веноокклюзионную болезнь печени. Известны случаи хронического гепатита на фоне лечения метилдофой и нитрофурантоином.

Таблица 445.1

Варианты лекарственного поражения печени

Вариант поражения	Лекарственный препарат
Центрлобулярный некроз	Ацетаминофен
	Галотан
Мелкокапельная жировая дистрофия печени	Вальпроевая кислота
Острый гепатит	Изониазид
Общая аллергическая реакция	Сульфаниламидные препараты
	Фенитоин
Фиброз	Метотрексат
Холестаз	Хлорпромазин
	Эритромицин
	Эстрогены
Веноокклюзионная болезнь	Лучевая терапия + бусульфан
	Циклофосфамид
Тромбоз воротной и печеночной вен	Эстрогены
	Андрогены
Образование желчной закладки	Цефтриаксон
Аденома печени или печеночноклеточный рак	Оральные контрацептивы
	Анаболические стероиды

Клинические проявления могут быть легкими и неспецифичными (например, лихорадка и недомогание). В случае аллергической реакции на первый план выходит лихорадка, сыпь и артралгия. У пациентов с тяжелым состоянием, которые требуют госпитализации, проявления токсического поражения печени могут быть неотличимы от заболеваний печени. При дифференциальной диагностике следует рассматривать острый и хронический вирусный гепатит, заболевания желчных путей, сепсис, гипоксическое поражение печени, ее злокачественную инфильтрацию или наследственное метаболическое заболевание печени.

Лабораторные проявления поражения печени под действием лекарственных препаратов и токсических веществ крайне разнообразны. Поражение гепатоцитов может сопровождаться повышением активности аминотрансфераз и уровня билирубина сыворотки крови, а нарушение синтетической функции печени — падением уровня факторов свертывания и альбумина. При печеночной недостаточности или селективном ингибировании цикла мочевины возможна гипераммониемия (например, под действием вальпроата натрия). Химикотоксикологическое исследование крови и мочи позволяет выявить то или иное лекарственное вещество либо токсикант, которые вызвали поражение печени. Чрескожную биопсию печени применяют в дифференциальной диагностике лекарственного поражения и осложнений основного заболевания печени либо сопутствующей инфекции.

Легкое повышение активности аминотрансфераз (обычно менее чем в 2–3 раза по сравнению с нормой) возможно на фоне обычного лечения некоторыми препаратами, особенно противосудорожными средствами, которые обладают способностью стимулировать микросомные пути метаболизма лекарственных средств. Биопсия печени позволяет определить пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикулума, однако четкие признаки поражения печени отсутствуют. Продолжение лекарственной терапии нередко сопровождается нормализацией биохимических показателей печени.

Лечение токсического поражения печени в большинстве случаев симптоматическое. Важно избегать контакта с провоцирующим фактором. При аутоиммунном процессе иногда показаны кортикостероиды. Назначение ацетилцистеина для стимуляции синтеза глутатиона целесообразно с целью

профилактики поражения печени в первые 16 ч после острого отравления ацетаминофеном. Назначение ацетилцистеина даже в течение 36 ч после отравления повышает выживаемость пациентов с тяжелым поражением печени (см. также т. 1, п. 67.2). Иногда при токсической печеночной недостаточности применяют ортотопическую трансплантацию печени.

Прогноз при лекарственном и токсическом поражении печени зависит от его типа и тяжести. Печеночные изменения обычно полностью разрешаются после устранения действия провоцирующего фактора. Вместе с тем летальность при выраженном некрозе гепатоцитов с фульминантной печеночной недостаточностью составляет около 50 %. Длительный прием гепатотоксичного препарата, например метотрексата, может привести к постепенному развитию цирроза. Новообразование печени возможно на фоне длительной терапии андрогенами. Повторное применение препарата, заподозренного в токсическом поражении печени, обычно не оправдано и может привести к некрозу печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Bessmertny O., Hatton R. C., Gonzalez-Peralta R. P. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 533–8.
- Heubi J. E., Baracci M. B., Zimmerman H. J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998; 132: 22.
- Keams G. L. Pharmacogenetics and development: Are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 220.
- Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118–27.
- Leeder J. S. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Amer* 2001; 48: 765–81.
- Roberts E. A. Drug-induced liver disease in children. In: *Liver Disease in Children*, 2nd ed. / F. J. Suchy, R. J. Sokol, W. F. Balistreri (eds.). — Philadelphia, 2001. — P. 463–92.
- Sztajnkryeer M. J., Bond G. R. Chronic acetaminophen overdosing in children: Risk assessment and management. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 177–82.

Глава 446

Фульминантная печеночная недостаточность

Фредерик Дж. Суши
(Frederick J. Suchy)

Фульминантная печеночная недостаточность строго определена как клинический синдром на фоне массивного некроза гепатоцитов или их тяжелого функционального поражения у пациента, у которого не было заболевания печени. Фульминантная печеночная недостаточность обычно развивается до 8 нед. Происходит тяжелое нарушение синтетической, экскреторной и детоксикационной функций печени; диагностическим критерием является развитие печеночной энцефалопатии. Столь узкое определение не соответствует заболеванию у новорожденных, поскольку печеночная недостаточность может развиваться на фоне заболевания печени плода и сопровождаться циррозом. В качестве примера можно привести гемохроматоз новорожденных, тирозинемия и некоторые врожденные вирусные инфекции. При этих заболеваниях поражение печени проявляется уже в периоде новорожденности (иногда у ребенка в возрасте нескольких дней после периода видимого благополучия). Фульминантная болезнь Вильсона также возможна у детей без клинических симптомов, однако печени у них по определению должно быть предшествовавшее поражение. Кроме того, в некоторых случаях печеночной недостаточности, особенно не связанных с вирусными гепатитами А, В и С, энцефалопатия может развиваться позднее, через 8–28 нед. после появления желтухи.

Этиология. Фульминантная печеночная недостаточность — самое распространенное осложнение вирусного гепатита (А, В, D, Е и, возможно, С). Очень высока ее у молодых людей с сочетанием вирусных гепатитов В и D. Мутация в участке пре-С и в области промотора ДНК вируса гепатита В приводит к тяжелому течению заболевания, нередко — фульминантному гепатиту. Иногда вирусный гепатит В сопровождается фульминантной печеночной недостаточностью в отсутствие серологических маркеров инфекции; при этом в печени все

же обнаруживают вирусную ДНК. Вирусы гепатита С и Е редко вызывают эту недостаточность в США. Пациенты с хроническим гепатитом С имеют риск этого осложнения в случае суперинфекции вирусом гепатита А. Кроме того, большинство случаев заболевания, которое прежде называли фульминантным ни-А, ни-В, ни-С гепатитом, обусловлено пока не установленным вирусом. Такая форма заболевания может наиболее часто сопровождаться фульминантной печеночной недостаточностью у детей. Заболевание развивается спорадически; при этом факторы риска у родителей в виде вирусного гепатита В или С отсутствуют. Фульминантный гепатит у детей вызывают также вирус Эпштейна–Барр, ВПГ, аденовирусы, энтеровирусы, ЦМВ, парвовирус В19 и вирус varicella-zoster. Фульминантная печеночная недостаточность может быть также вызвана аутоиммунным гепатитом.

Различные гепатотоксичные лекарственные препараты и химические вещества могут также привести к фульминантной печеночной недостаточности. Предсказуемое поражение печени отмечают после контакта с тетрахлористым углеродом, грибами *Amanita phalloides* (зеленая поганка) и при передозировке ацетаминофена. Идиосинкразическое поражение печени возможно после применение галотана или вальпроата натрия. Ишемия и гипоксия на фоне окклюзии сосудов печени, сердечной недостаточности, цианотических врожденных пороков сердца или шока может также привести к печеночной недостаточности. К метаболическим заболеваниям печени, которые могут дать подобные осложнения, относят болезнь Вильсона, острую жировую дистрофию печени при беременности, галактоземию, наследственные тирозинемии и непереносимость фруктозы, гемохроматоз новорожденных, нарушение β -окисления жирных кислот, недостаточность митохондриальных ферментов дыхательной цепи.

Патоморфология. В биоптате печени определяется очаговый или сливной массивный некроз гепатоцитов. Мультилобулярный или мостовидный некроз может сочетаться с коллапсом ретикулиновой стромы. Регенерация гепатоцитов минимальна либо отсутствует. При некоторых видах интоксикации развивается зональный некроз (например, центрлобулярный некроз под действием ацетаминофена и при шоке). Иногда основным гистологическим проявлением служат выраженные

нарушения функции гепатоцитов, а не их некроз (микровезикулярная жировая инфильтрация печени при синдроме Рейе, нарушение β -окисления жирных кислот, интоксикация тетрациклином).

Патогенез. Механизм развития фульминантной печеночной недостаточности изучен мало. Известно, что лишь у 1–2 % пациентов с вирусным гепатитом развивается печеночная недостаточность. К массивной деструкции гепатоцитов может приводить как прямое цитотоксическое действие вируса, так и иммунный ответ на вирусные антигены. У 33–50 % пациентов с печеночной недостаточностью на фоне вирусного гепатита В HBsAg исчезает из сыворотки крови в течение нескольких дней; часто не определяются другие вирусные антигены либо вирусная ДНК в крови. Эти данные предполагают наличие гипериммунного ответа в отношении вируса, который сопровождается массивным некрозом печени. Прием ацетаминофена или изониазида ведет к образованию гепатотоксичных метаболитов, которые ковалентно связываются с макромолекулами клетки и вызывают поражение печени. Фульминантная печеночная недостаточность обуславливает дальнейшее истощение внутриклеточных субстратов, которые принимают участие в детоксикации (например, глутатион). Независимо от исходной причины в патогенезе печеночной недостаточности могут принимать участие различные факторы, например нарушение регенерации гепатоцитов и паренхиматозной перфузии, эндотоксемия и угнетение функции ретикулоэндотелиальной системы печени.

Патогенез печеночной энцефалопатии может быть связан с повышением в крови уровня аммиака, ложных медиаторов, аминов, активацией рецепторов ГАМК и ростом концентрации эндогенных веществ, напоминающих по структуре бензодиазепины. Нарушение захвата этих веществ печенью может приводить к заметному угнетению функции ЦНС.

Клинические проявления. Фульминантная печеночная недостаточность может осложнять имеющееся острое поражение печени либо быть первым проявлением заболевания печени. Сведения из анамнеза о задержке развития и/или нервно-мышечных заболеваниях могут свидетельствовать о лежащих в основе заболеваниях, связанных с нарушением функции митохондрий и β -окисления жирных кислот. Чаще всего у ребенка с фульминантной

печеночной недостаточностью ранее не было симптомов заболевания и факторов риска поражения печени (гепатит, переливание компонентов крови). Характерны прогрессирующая желтуха, печеночный запах изо рта, лихорадка, анорексия, рвота и боль в животе. Тревожным признаком является быстрое уменьшение печени без клинического улучшения. Возможно развитие геморрагического диатеза и асцита. Печеночная энцефалопатия сначала может проявляться минимальным нарушением сознания и моторных функций. Признаками ее у новорожденных зачастую служат раздражительность, вялое сосание и нарушение характера сна; в более старшем возрасте иногда возникает астериксис (сосудистые звездочки). Больные обычно сонливы, а при пробуждении становятся агрессивными; в итоге нарушение сознания достигает такой степени, когда ребенок реагирует лишь на болевые стимулы, затем развиваются симптом Бабинского, децеребрационная или декортикационная ригидность. На раннем этапе развивается тахипноэ; IV стадия комы характеризуется дыхательной недостаточностью (табл. 446.1).

Лабораторные исследования. Сывороточный уровень прямого и непрямого билирубина, а также аминотрансфераз печени может быть существенно повышен. Вместе с тем активность аминотрансфераз не соответствует тяжести состояния, а прогрессирование заболевания может сопровождаться снижением данного показателя. Уровень аммиака крови обычно повышен, но печеночная кома мо-

жет развиваться и на фоне нормального содержания аммиака. Протромбиновое время увеличено и обычно не нормализуется после парентерального назначения витамина К. Возможна гипогликемия, особенно у новорожденных, а также гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз или дыхательный алкалоз.

Лечение симптоматическое. Терапия, которая бы привела к обратному развитию поражения печени или способствовала бы ее регенерации, на данный момент отсутствует.

Новорожденного или ребенка старшего возраста с глубокой печеночной комой госпитализируют в отделение неотложной помощи, где возможен непрерывный мониторинг показателей жизненно важных функций. Для профилактики аспирации, снижения отека мозга вследствие гипервентиляции и санационной бронхоскопии может потребоваться интубация трахеи. При глубокой коме ребенка переводят на ИВЛ. Для поддержания диуреза, коррекции или профилактики гипогликемии и поддержания нормокалиемии показана инфузия растворов глюкозы и электролитов. Довольно часто встречается гипонатриемия, которая, впрочем, связана с разведением и не отражает истинного недостатка натрия. Возможно необходимость инфузии препаратов кальция, фосфора и магния. При нарушении гемостаза парентерально вводят витамин К или свежезамороженную плазму; иногда развивается ДВС-синдром. Для терапии геморрагического диатеза используют плазмаферез, который не приво-

Таблица 446.1

Стадии печеночной энцефалопатии

	Стадии			
	I	II	III	IV
Симптомы	Периоды сонливости, эйфории, нарушение цикла сон-бодрствование, возможна тревожность	Сонливость, поведенческие расстройства, возбуждение, эмоциональная лабильность, дезориентация	Ступор, но возможна пробуждение, бессвязная речь	Кома IVa — болевая чувствительность сохранена IVb — болевая чувствительность отсутствует
Признаки	С трудом рисует фигуры, выполняет умственные задачи	Сосудистые звездочки, печеночный запах, недержание кала и мочи	Сосудистые звездочки, гиперрефлексия, патологические разгибательные рефлексы, ригидность мускулатуры	Арефлексия, отсутствие сосудистых звездочек, атония
Данные ЭЭГ	Норма	Общее замедление электрической активности, тета-ритм	Выраженные нарушения, трехфазные волны	Выраженное двустороннее замедление электрической активности, дельта-ритм, «электрическое молчание»

дит к гиперволемии. При гиперволемии на фоне острой почечной недостаточности проводят непрерывный гемодиализ. Из-за высокого риска желудочно-кишечного кровотечения с профилактической целью назначают антациды и/или блокаторы H_2 -рецепторов. Следует избегать гиповолемии и назначать инфузионную терапию, а также препараты крови. Поражение почек возможно на фоне дегидратации либо в связи с острым канальцевым некрозом и функциональной почечной недостаточностью (гепаторенальный синдром). Следует проводить контроль инфекционных осложнений, включая сепсис, пневмонию, перитонит и инфекцию мочевых путей. Их возбудителями выступают грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*), но возможно поражение и грамотрицательными бактериями и грибами. Для профилактики крайне тяжелого осложнения — отека мозга, поддержания церебрального перфузионного давления и для определения возможности трансплантации печени необходимо контролировать ВЧД.

Энцефалопатию провоцируют желудочно-кишечные кровотечения, инфекции, запор, седативные средства, нарушение водно-электролитного баланса и гиповолемию; их следует выявлять и устранять. Потребление белков следует ограничить или прекратить; назначают очистительные клизмы. Лактулозу назначают внутрь или через назогастральный зонд в дозе 10–50 мл каждые 2–4 ч, что приводит к развитию диареи. Затем дозу подбирают таким образом, чтобы вызвать несколько актов дефекации в течение суток; реакция кала — кислая. Сироп лактулозы разводят водой в 2–4 раза, его можно назначать в клизме каждые 6 ч. Невсасываемый дисахарид лактулоза метаболизируется бактериями толстой кишки с образованием органических кислот, вероятно, снижая уровень аммиака в крови вследствие ограничения его выработки бактериями, а также связывания с кислым содержимым кишки. Назначение невоссасываемого антибиотика неомицина (внутри или ректально) приводит к снижению количества кишечной флоры, вызывающей образование аммиака. Антагонист бензодиазепинов флумазенил (анексат) может приводить к обратному развитию печеночной энцефалопатии на ранних этапах.

Контролируемые исследования показали, что кортикостероиды ухудшают исход фульминантной печеночной недостаточности. Вместе с тем

при фульминантном аутоиммунном гепатите иммуносупрессивная терапия может быть эффективна. Предприняты попытки для того, чтобы способствовать метаболизму в печени нейротоксичных веществ (например, плазмаферез или плазмасорбция активированным углем или ионообменными смолами). Несмотря на улучшение течения энцефалопатии, сведений о влиянии этих методов на выживаемость не получено. Проведены экспериментальные работы по использованию культур гепатоцитов и линий печеночных клеток с целью регенерации печени или обеспечения достаточного времени перед трансплантацией для поиска подходящего донора. Ортотопическая трансплантация печени позволяет спасти жизнь пациентов с тяжелой печеночной комой. Важное достижение в лечении детей грудного возраста с печеночной недостаточностью — использование аллотрансплантатов ограниченных размеров и трансплантации от живого донора. Частичная вспомогательная ортотопическая или гетеротопическая трансплантация печени оказалась эффективной лишь у немногих детей, иногда она приводила к регенерации собственной печени и отказу от иммуносупрессивной терапии (см. гл. 450). Ортотопическую трансплантацию печени не следует проводить у пациентов с печеночной недостаточностью и нарушением нервно-мышечной передачи на фоне митохондриальных заболеваний, поскольку прогрессирующее угнетение функции нервной системы отмечают и после трансплантации.

Прогноз. Прогноз у детей с печеночной недостаточностью несколько лучше, чем у взрослых, и все же летальность при ней превышает 70 %. Прогноз существенно варьирует в зависимости от причины печеночной недостаточности и стадии печеночной энцефалопатии. При активном лечении выживаемость у пациентов с печеночной недостаточностью, развившейся после передозировки ацетаминофена, а также на фоне фульминантного вирусного гепатита А или В, составляет 50–60 %. В случае печеночной недостаточности, связанной с вирусными гепатитами ни-А, ни-В, ни-С, а также при остром начале болезни Вильсона выживаемость ограничена 10–20 %. У пациентов с комой IV стадии (см. табл. 446.1) прогноз крайне неблагоприятен. Летальность повышают такие тяжелые осложнения, как сепсис, тяжелое кровотечение или почечная недостаточность. Прогноз особенно неблагоприятен

у детей с некрозом печени и полиорганной недостаточностью. Независимо от начальной стадии печеночной комы сохранение желтухи более 7 дней до начала энцефалопатии, увеличение ПВ более 50 с и уровня билирубина сыворотки крови более 17,5 мг% (300 мкмоль/л) свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Ортопическая трансплантация печени даже у пациентов с самым плохим прогнозом позволила повысить выживаемость до 50–75 %. Разрешение фульминантной печеночной недостаточности лишь на фоне симптоматической терапии обычно не сопровождается развитием цирроза печени или хронического гепатита. Апластическая анемия — распространенное и, как правило, смертельное осложнение фульминантной печеночной недостаточности, связанной с гепатитом ни-А, ни-В, ни-С.

Литература

- Anand A. C., Nightengale P., Neuberger J. M. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62.
- Dubem B., Broue P., Dubuisson C. et al. Orthotopic liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorders: A study of 5 children. *Transplantation* 2001; 71: 633–7.
- Emre S., Schwartz M. E., Shneider B. et al. Living related liver transplantation for acute liver failure in children. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 161–5.
- Lee W. M. Management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 369.
- Nora D. B., Amaral O. B., Busnello J. V. et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1386–92.
- Rivera-Penera X., Moreno J., Skaff C. et al. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 128.
- Schioldt F. V., Atillasoy E., Shakil A. O. et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 29–34.
- Singer A. L., Olthoff K. M., Kim H. et al. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001; 234: 418–24.
- Teo E. K., Ostapowicz G., Hussain M. et al. Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 972–6.
- Ting P. P., Demetriou A. A. Clinical experience with artificial liver support systems. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 79D–84D.

Глава 447

Кистозные заболевания желчных путей и печени

Фредерик Дж. Суши
(Frederick J. Suchy)

Кистозные заболевания паренхимы печени и желчных путей можно впервые обнаружить в грудном или более старшем детском возрасте. Существующая в настоящее время их классификация не удовлетворяет предъявляемым к ней требованиям. Некоторые из этих заболеваний имеют единые патоморфологические признаки, однако различный характер наследования свидетельствует о гетерогенной этиологии.

Кисты общего желчного протока. Кисты общего желчного протока представляют собой врожденные его расширения, которые могут приводить к прогрессирующей обструкции желчных путей и билиарному циррозу печени. Чаще всего встречаются цилиндрические и сферические кисты внепеченочных желчных протоков; возможна сегментарная или диффузная дилатация. В качестве вариантов этого патологического состояния рассматривают дивертикул общего желчного протока или расширение его части внутри двенадцатиперстной кишки (холедохоцеле). Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков может также сочетаться с кистами общего желчного протока.

Патогенез кист общего желчного протока остается неясным. Некоторые авторы считают, что объединение общего желчного протока и протока поджелудочной железы выше сфинктера Одди приводит к рефлюксу ферментов железы в общий желчный проток с развитием воспаления, местной слабости соединительной ткани и расширения протока. По данным других авторов, кисты являются пороком развития протока либо вариантом инфекционного заболевания (по аналогии с гепатитом новорожденных и атрезией желчных протоков). В подтверждение этой теории в печени и тканях желчных протоков у некоторых детей с кистой общего желчного протока была обнаружена реовирусная РНК.

Примерно 75 % случаев появляется в детском возрасте. Чаще всего развивается холестатическая желтуха; непроходимость желчных протоков бы-

стро приводит к тяжелому нарушению функции печени, включая асцит и нарушение свертывания. При пальпации живота нередко определяется объемное образование. У детей старшего возраста классическая триада в виде боли в животе, желтухи и объемного образования отмечается менее чем в 33 % случаев. Возможно развитие острого холангита (лихорадка, боль в правом подреберье, желтуха, лейкоцитоз). Диагноз устанавливают на основании УЗИ, которое позволяет выявить кисты общего желчного протока еще у плода. Магнитно-резонансная холангиография информативна для оценки анатомии кисты при подготовке к операции.

Метод выбора при лечении кисты общего желчного протока — ее первичное иссечение с холедохоеюностомией по Ру. Наложение простого соустья с тонкой кишкой менее целесообразно из-за риска развития рака в остаточной ткани кисты. Послеоперационный период осложняется рецидивирующим холангитом или стриктурой в месте анастомоза.

Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков (болезнь Кароли). Это заболевание характеризуется врожденным мешотчатым расширением нескольких сегментов внутрипеченочных желчных протоков; расширенные протоки выстланы кубовидным эпителием и сообщаются с системой основного протока, которая обычно не изменена. В действительности Кароли описал два варианта этого патологического состояния: *болезнь Кароли* — расширение внутрипеченочных желчных протоков без иных патологических проявлений и *синдром Кароли* — врожденное расширение протоков в сочетании с врожденным фиброзом печени и поражением почек по типу их поликистоза с аутосомно-рецессивным наследованием. Болезнь Кароли нередко сочетается с кистами общего желчного протока со склонностью к развитию восходящего холангита и образованию конкрементов в измененных желчных протоках.

У детей и молодых взрослых обычно развиваются симптомы острого холангита — лихорадка, боль в животе, легкая желтуха, зуд и болезненная, несколько увеличенная печень при пальпации. Эпизоды обострения сопровождаются повышением активности ЩФ, уровня прямого билирубина и лейкоцитозом. При синдроме Кароли рецидив холангита вследствие поражения внутрипеченочных протоков может сочетаться с кровотечением на фоне портальной гипертензии из-за фиброза печени. По данным УЗИ отмечается расширение

внутрипеченочных желчных протоков, но окончательный диагноз и степень поражения можно установить по результатам чрескожной чрепеченочной, эндоскопической или магнитно-резонансной холангиографии.

При холангите и сепсисе показана адекватная антибиотикотерапия. Калькулезный холангит нередко служит основанием для оперативного вмешательства. Иногда при заболевании в пределах одной доли проводят лобэктомию. Прогноз ясен не всегда вследствие сложного контроля течения холангита и желчнокаменной болезни, а также высокого риска холангиокарциномы. Может потребоваться трансплантация печени.

Врожденный фиброз печени. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется диффузным фиброзом перипортальных полей или по ходу междольковых перемычек; зоны фиброза с разрушенной структурой напоминают желчные протоки и часто сдавливают или внедряются в центральные или поддольковые вены. Эти структуры могут расширяться с формированием микрокист, однако они не сообщаются с системой желчных протоков печени. Островки паренхимы печени неправильной формы содержат нормальные гепатоциты. Известны случаи сочетания болезни Кароли и кист общего желчного протока (см. выше). У 75 % пациентов имеется патология почек, например расширение собирательных трубочек, нефронофтиз или поликистоз с аутосомно-рецессивным типом наследования. Врожденный фиброз печени может быть составной частью синдрома СОАСН (*Cerebellar vermis hypoplasia* — гипоплазия червя мозжечка, *Oligospermia* — олигоспермия, *congenital Ataxia* — врожденная атаксия, *Coloboma* — колобома, *Hepatic fibrosis* — фиброз печени). Врожденный фиброз печени описан у детей с врожденным нарушением гликозилирования, обусловленным мутацией гена, который кодирует изомеразу фосфоманнозы (см. т. 2, п. 135.6).

Начало клинических проявлений врожденного фиброза печени обычно отмечают в детском возрасте в виде гепатомегалии либо кровотечения на фоне портальной гипертензии. Холангит может развиваться у пациентов с сопутствующей патологией желчных протоков.

Функция печеночных клеток сохранена. Активность аминотрансфераз и уровень билирубина обычно в пределах нормы; активность ЩФ может быть слегка повышена. Уровень альбумина сыво-

ротки крови и ПВ в норме. Для постановки диагноза обычно требуется биопсия печени.

Лечение состоит в профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. При нечастых легких эпизодах кровотечения выполняют эндоскопическую склеротерапию и перевязывают кровоточащие сосуды. При тяжелом кровотечении проводят портокавальное шунтирование, которое снижает портальную гипертензию, существенно улучшает прогноз; выживаемость некоторых пациентов ограничивается почечной недостаточностью.

Одиночные кисты печени (непаразитарные) у детей встречаются редко; возможны вздутие и боль в животе, а в правом подреберье может пальпироваться объемное образование неопределенной формы. Эти доброкачественные образования обычно не требуют лечения, за исключением тех случаев, когда они сдавливают соседние структуры либо развивается осложнение (кровотечение в кисту).

Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (см. т. 5, п. 652.2). Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования — весьма распространенное заболевание — 1:1000 живых новорожденных. Оно характеризуется прогрессирующим развитием кист почек, их увеличением, а также внепочечными проявлениями. Клинические симптомы отличаются высокой внутрисемейной и межсемейной вариабельностью.

При этом заболевании обнаружено по меньшей мере три генетических локуса, ответственных за него. Ген *PDK1* (аутосомно-доминантный поликистоз почек I типа) обнаруживают у 85 % больных в сегменте 16p13.3. Он кодирует белок *полицисттин*, который может играть важную роль в межклеточном взаимодействии, а также взаимодействии клеток и матрикса. Ген *PDK2* имеется примерно у 15 % больных в сегменте 4q13–23; он отвечает за выработку белка, который вступает во взаимодействие с полицистином. Третий локус не приводит к образованию кист почек, обнаружен в сегментах 19p13.2–19p13.1.

Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования сопровождается различными проявлениями со стороны печени — пороком развития проточной пластинки с формированием кистозных элементов, которые сообщаются с желчными протоками, а также расширенных кист, которые не сообщаются с желчными протоками, и микрогамартом желчных протоков (так называемых

кислотных комплексов Мейенбурга). Известны случаи сегментарного расширения внутрипеченочных желчных протоков (болезнь Кароли) и врожденного фиброза печени. Около 50 % пациентов с почечной недостаточностью имеют кисты печени, которые не сообщаются с желчными путями. Кисты печени увеличиваются по мере взросления пациента, но крайне редки в возрасте до 16 лет. На развитие кист в печени влияют эстрогены. Несмотря на одинаковую заболеваемость мужчин и женщин, крупные кисты печени встречаются преимущественно у женщин. Кисты печени часто протекают бессимптомно, но могут осложняться кровотечением, инфекцией, желтухой из-за сдавления желчных протоков, портальной гипертензией с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода или нарушением оттока крови по печеночным венам из-за их механического сдавления, что приводит к болезненной гепатомегалии и экссудативному асцитизу. Возможно развитие холангиокарциномы. Отдельным пациентам с несколькими проявлениями поликистозного поражения печени и благоприятной анатомической структурой проводят резекцию печени или фенестрацию кист.

Сопутствующая аневризма мозжечковой артерии может привести к субарахноидальному кровоизлиянию.

Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (см. т. 5, п. 652.1). Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования развивается преимущественно у детей. Двустороннее увеличение почек вызвано генерализованным расширением собирательных трубочек. Это заболевание всегда сочетается с врожденным фиброзом печени и расширением желчных протоков. Ген, отвечающий за развитие поликистоза почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, расположен в сегменте 6p21; при этом признаки генетической гетерогенности среди различных клинических фенотипов отсутствуют.

Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования развивается рано, нередко вскоре после рождения, и обычно протекает более тяжело по сравнению с аутосомно-доминантным поликистозом почек. Возможна внутриутробная гибель плода с аутосомно-рецессивным поликистозом почек вследствие почечной недостаточности или дисгенезии легких. Почки у таких пациентов обычно существенно увеличены в размерах, а их функция нарушена. Дыхательная недостаточность

может развиваться из-за сдавления грудной полости гигантскими почками, в результате задержки жидкости или сопутствующей гипоплазии легких. Клинические проявления в одной семье чаще всего постоянны, хотя возможна некоторая вариабельность в тяжести заболевания и времени появления симптомов.

Печень у пациентов с аутосомно-рецессивным поликистозом почек имеет различную степень фиброза перипортальных полей, гиперплазию мелких желчных протоков и дисгенезию желчных протоков. Наиболее вероятно развитие фиброза печени и осложнений у пациентов с длительным течением заболевания. На первый план в клинической картине у пациентов старшего возраста с аутосомно-рецессивным поликистозом почек и фиброзом перипортальных полей выходит портальная гипертензия. И хотя кровотечения на фоне этого осложнения могут развиваться уже на первом году жизни, чаще всего они обнаруживаются у детей старшего возраста в виде рвоты с примесью крови и мелены. При пальпации обнаруживают плотную и болезненную увеличенную печень. Часто наблюдаются спленомегалия и гиперспленизм. Вследствие расширения внутривнутрипеченочных желчных протоков пациенты имеют повышенный риск бактериального холангита. Болезнь Кароли или врожденное сегментарное мешотчатое расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков могут сочетаться с фиброзом печени у больных с аутосомно-рецессивным поликистозом почек.

На первом этапе кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода останавливают с помощью эндоскопической склеротерапии и перевязки кровоточащих сосудов. Некоторым пациентам с сохранной функцией печени рекомендуется селективное портокавальное шунтирование. Гнойный холангит требует активного лечения. Рецидивы бактериального холангита ведут к прогрессирующему угнетению функции печени. В редких случаях происходит одностороннее поражение печени; таким пациентам показана резекция печени. При печеночной недостаточности может потребоваться трансплантация печени.

Различные пороки желчных протоков (неравномерное расширение, разрастание или кисты) и фиброз портальных полей могут наблюдаться при синдроме Меккеля-Грубера, трисомии 17-18, туберозном склерозе и асфиктической дисплазии грудной клетки.

ЛИТЕРАТУРА

Кисты общего желчного протока

Miyano T., Yamataka A. Choledochal cysts. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 283.

Stringer M. D., Dhawan A., Davenport M. et al. Choledochal cysts: Lessons from a 20 year experience. *Arch Dis Child* 1995; 73: 528.

Болезнь Кароли

Asselah T., Ernst O., Sergent G. et al. Caroli's disease: A magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 109.

Desmet V. J. Ludwig symposium on biliary disorders-part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 80.

Keane F., Hadzic N., Wilkinson M. L. et al. Neonatal presentation of Caroli's disease *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F145.

Врожденный фиброз печени

Desmet V. J. What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 1992; 20: 465-77.

Perisic V. N. Long-term studies on congenital hepatic fibrosis in children. *Acta Paediatr* 1995; 84: 695.

Поликистозные заболевания печени и почек

Calvet J. P., Grantham J. J. The genetics and physiology of polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 2001; 21: 107-23.

Chauveau D., Fakhouri F., Grunfeld J. P. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1767-75.

Griffin M. D., Torres V. E., Kumar R. Cystic kidney diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 276.

Zerres K., Rudnik-Schoneborn S., Deget F. et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: Clinical presentation course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr* 1996; 85: 437.

Глава 448

Заболевания желчного пузыря

Фредерик Дж. Суши
(Frederick J. Suchy)

Аномалии желчного пузыря. Врожденное отсутствие желчного пузыря отмечают у 0,1 % людей в популяции. Гипоплазия или отсутствие желчного

пузыря может сочетаться с атрезией внепеченочных желчных протоков или муковисцидозом. Редко встречается удвоение желчного пузыря.

Острая водянка желчного пузыря. Острое некалькулезное невоспалительное расширение желчного пузыря может развиваться у детей грудного и более старшего возрастов. Этот диагноз ставят при отсутствии конкремента, бактериальной инфекции и врожденной аномалии системы желчных протоков. Заболевание может осложняться острой инфекцией, но ее источник часто не обнаруживают. Водянка желчного пузыря может быть также у пациентов, которые длительное время находятся на парентеральном питании, что предположительно связывают со стазом желчного пузыря при непоступлении пищи естественным путем. Дифференцируют водянку и некалькулезный холецистит на основании отсутствия выраженного воспаления и обычно доброкачественного прогноза в первом случае.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся водянкой желчного пузыря

- Аскаридоз.
- Болевой криз при серповидноклеточной анемии.
- Болезнь Кавасаки.
- Брюшной тиф.
- Вирусный гепатит.
- Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха).
- Длительное голодание.
- Лептоспироз.
- Мезаденит.
- Некротический энтероколит.
- Полное парентеральное питание.
- Сепсис.
- Стафилококковая инфекция.
- Стрептококковый фарингит.
- Стронгилоидоз.
- Талассемия.

К клиническим проявлениям относят боль пальпируемое объемное образование в правом подреберье. Лихорадка, рвота и желтуха обычно отмечаются при системной (например, стрептококковой) инфекции. При УЗИ заметное растяжение эхонегативного желчного пузыря без дилатации желчных путей. Острую водянку обычно лечат консервативно; потребность в холецистостомии и дренировании возникает нечасто. В ходе лапаротомии обнаруживают большой отечный желчный

пузырь, содержащий белую, желтую или зеленую желчь.

Иногда происходит обструкция пузырного протока при увеличении брыжеечных лимфатических узлов. Холецистэктомия показана только при гангрене желчного пузыря. Патоморфологическое исследование стенок пузыря позволяет обнаружить отек и легкое воспаление. Посевы желчи обычно стерильны. Лечение водянки желчного пузыря чаще всего консервативное; основное внимание уделяется симптоматической терапии и лечению сопутствующей инфекции. На протяжении нескольких недель происходит спонтанное разрешение патологического процесса и нормализация функции желчного пузыря.

Холецистит и желчнокаменная болезнь. *Острый некалькулезный холецистит* встречается у детей нечасто и обычно обусловлен инфекционным процессом. К возможным возбудителям относят стрептококки (группы А и В), грамотрицательную флору, особенно *Salmonella spp.* и *Leptospira interrogans*, а также паразитов — *Giardia lamblia* и аскариды. Некалькулезный холецистит редко развивается после травмы живота или ожога; иногда он сочетается с системным васкулитом, например узелковым полиартериитом.

Клинические проявления включают боль в правом подреберье или эпигастральной области, тошноту, рвоту, лихорадку и желтуху. Иногда определяются напряжение мышц брюшной стенки и болезненность при пальпации в правом подреберье. По данным УЗИ желчный пузырь увеличен с толстыми стенками без конкрементов. Активность ЩФ и уровень прямого билирубина в крови повышены; отмечается лейкоцитоз.

Диагноз подтверждают в ходе лапаротомии. Лечение сводится к холецистэктомии и устранению системной инфекции.

Желчнокаменная болезнь чаще развивается у детей с предрасполагающими заболеваниями. Часто обнаруживаются камни, в состав которых входят холестерин, желчные пигменты, кальций и неорганический матрикс. Более 70 % камней у детей пигментные, 15–20 % — холестериновые, а оставшаяся часть имеет неизвестный состав. Возможно образование камней, состоящих только из холестерина или желчных пигментов. Дискинезия желчных путей, которая сопровождается нарушением сократимости желчного пузыря, способствует раз-

витию желчнокаменной болезни в позднем детском и подростковом возрасте.

Заболевания, сопровождающиеся желчнокаменной болезнью:

- Абдоминальная операция.
- Беременность.
- Болезнь Крона.
- Длительное голодание или быстрое снижение массы тела.
- Длительное парентеральное питание.
- Лечение рака у ребенка.
- Муковисцидоз.
- Недоношенность с осложненным течением периода новорожденности.
- Ожирение.
- Резекция или заболевание подвздошной кишки.
- Хронические гемолитические заболевания (серповидноклеточная анемия, микросфероцитоз).
- Хроническое заболевание печени.

Острый или хронический холецистит часто развивается на фоне желчнокаменной болезни. Острую форму может спровоцировать закупорка камнем пузырного протока. Размножение бактерий в закупоренном желчном пузыре может вести к билиарному сепсису. Более распространен хронический калькулезный холецистит. Он может развиваться постепенно либо после нескольких приступов острого холецистита. Стенка желчного пузыря нередко изъязвляется, а затем покрывается рубцами.

Самое важное проявление желчнокаменной болезни — рецидивирующая боль в животе, обычно схваткообразная, локализуется в правом подреберье. Дети старшего возраста могут не переносить жирную пищу. Первым проявлением часто бывает острый холецистит с лихорадкой, болью в правом подреберье и нередко пальпируемым объемным образованием в нем. Боль может распространяться к углу правой лопатки. Обзорная рентгенография живота позволяет обнаружить рентгеноконтрастные конкременты, холестериновые камни с помощью этого метода не визуализируются, поэтому для диагностики желчнокаменной болезни методом выбора служит УЗИ. Холесцинтиграфию проводят в том случае, если УЗИ патологии не выявляет, а симптомы острого холецистита выражены.

Холецистэктомия обычно приводит к излечению; для исключения конкрементов общего желчного протока в ходе оперативного вмешательства выполняют холангиографию. Назначение препара-

тов урсодезоксихолевой кислоты для растворения холестериновых камней у детей нецелесообразно (иногда эти лекарственные средства позволяют несколько облегчить симптоматику).

Новорожденным и детям старшего возраста с желчнокаменной болезнью проводят лапароскопическую холецистэктомию. Камни общего желчного протока встречаются у детей нечасто (2–6 % случаев желчнокаменной болезни), иногда в сочетании с механической желтухой и панкреатитом. Оптимальным методом лечения таких больных служит эндоскопическая ретроградная холангиография с удалением конкрементов, которую проводят до или после лапароскопической холецистэктомии.

Пациенты с гемолитическими заболеваниями (серповидноклеточная анемия, талассемия, ферментопатии эритроцитов) и болезнью Вильсона имеют повышенный риск желчнокаменной болезни, вызванной черным пигментом. При серповидноклеточной анемии пигментные камни возможны уже в возрасте 4 лет, у 17–33 % пациентов — в 2–18 лет.

Цирроз печени и хронической холестаза также повышают риск образования пигментных камней желчного пузыря. Эта патология часто обнаруживается у недоношенных новорожденных с сопутствующими заболеваниями, а лечение нередко осложняется такими факторами, как резекция кишки, некротический энтероколит, длительное полное парентеральное питание, холестаза, частое переливание крови, применение диуретиков. Желчнокаменная болезнь у новорожденных часто протекает бессимптомно и склонна к самостоятельному разрешению. Бурые пигментные камни обнаруживаются у пациентов с механической желтухой и инфекционным поражением вне- и внутрипеченочных желчных протоков, они обычно рентгеногегативны в связи с низким содержанием фосфата и карбоната кальция, а также большего содержания холестерина по сравнению с черными пигментными камнями.

Холестериновые камни чаще всего обнаруживаются у девушек-подростков, а также у детей с нарушением кишечного-печеночного кругооборота желчных кислот, включая пациентов с поражением подвздошной кишки и нарушением всасывания желчных кислот (резекция подвздошной кишки, болезнь Крона с поражением подвздошной кишки и муковисцидоз). У этих пациентов возможны и пигментные камни.

Образование холестериновых камней, по всей видимости, объясняется избыточным количеством холестерина, которое не могут переносить мицеллы желчи. Пересыщение желчи холестерином с образованием кристаллов и камней может объясняться снижением количества желчных кислот либо повышением уровня холестерина. Провоцируют образование желчных камней застой желчи, наличие в ней патологических мукопротеинов или желчных пигментов как очагов кристаллизации холестерина.

ЛИТЕРАТУРА

- Barton L. L., Luisiri A., Dawson J. E. Hydrops of the gallbladder in childhood infections. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 163.
- Lobe T. E. Cholelithiasis and cholecystitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 170–6.
- McEvoy C. F., Suchy F. J. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 75.
- Rescorla F. J. Cholelithiasis, cholecystitis, and common bile duct stones. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 276.
- Suchy F. J. Anatomy, anomalies and pediatric disorders of the biliary tract. In: *Gastrointestinal and Liver Disorders*, 6th ed. / M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 905–28.
- Walker T. M., Hambleton B. R., Serjeant G. R. Gallstones in sickle cell disease: Observations from the Jamaican Cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 80–5.

Глава 449

Портальная гипертензия и кровотечение из варикозно расширенных вен

Фредерик Дж. Суши
(Frederick J. Suchy)

Портальная гипертензия — повышение давления в системе воротной вены более 10–12 мм рт. ст. — это основная причина осложнений и смертельного исхода у детей с заболеваниями печени. Нормальное давление в системе воротной вены составляет около 7 мм рт. ст. Клинические проявления различных форм портальной гипертензии могут быть анало-

гичны, но осложнения, лечение и прогноз существенно отличаются и зависят от развития печеночной недостаточности.

Этиология. Разнообразные причины портальной гипертензии связаны с нарушением оттока крови по системе воротной вены в любой ее области. Заболевания, которые сочетаются с портальной гипертензией, перечислены в боксе 449.1. Портальная гипертензия может развиваться как следствие нарушения кровотока в системе воротной вены выше печени, на уровне печени и ниже этого уровня.

◆ Бокс 449.1. Причины портальной гипертензии

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Обструкция воротной вены

- Тромбоз или кавернозная трансформация воротной вены
- Тромбоз селезеночной вены

Активация портального кровотока

- Артериовенозный свищ

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Поражение гепатоцитов

- Острый и хронический вирусный гепатит
- Цирроз печени
- Врожденный фиброз печени
- Болезнь Вильсона
- Дефицит α_1 -антитрипсина
- Гликогеноз IV типа
- Токсическое поражение печени
 - прием метотрексата
 - парентеральное питание

Заболевания желчных путей

- Атрезия внепеченочных желчных путей
- Муковисцидоз
- Кисты общего желчного протока
- Склерозирующий колангит
- Недостаточность внутрипеченочных желчных протоков

Идиопатическая портальная гипертензия

Нарушение оттока из синусоидов

- Синдром Бадда-Киари
- Веноокклюзионная болезнь

Внепеченочная обструкция воротной вены — важная причина портальной гипертензии у детей. Обструкция может развиваться на любом уровне воротной вены. Одной из ее причин у новорожденных может быть инфекция пупочной вены (вне зависимости от выполнения в прошлом ее катетеризации), которая распространяется из пупочной вены в левую ветвь воротной вены, а оттуда — в о-

сновной ее ствол. У детей старшего возраста — инфекция в брюшной полости (острый аппендицит или первичный перитонит). Тромбоз воротной вены у новорожденного наблюдается при его дегидратации и системной инфекции. У детей старшего возраста воспалительные заболевания кишки могут сопровождаться повышением свертываемости крови и обструкцией воротной вены. Тромбоз воротной вены также развивается на фоне инфекционного холангита, первичного склерозирующего холангита, а также повышенной свертываемости крови (у пациентов с дефицитом фактора V, протеинов C и S). Воротная вена может быть замещена фиброзным остатком либо содержать организованный тромб. Возможна обструкция вены из-за ее перепончатого стеноза или наличия диафрагмы. В 50 % случаев выявить причину портальной гипертензии не удается.

Иногда встречается пресинуоидная портальная гипертензия вследствие повышения кровотока через воротную вену из-за врожденных или приобретенных артериовенозных мальформаций.

Существуют и внутрипеченочные причины портальной гипертензии: обструкция кровотока на фоне пресинуоидного процесса (острый и хронический гепатит, врожденный фиброз печени), шистосомоз, инфильтрация печени злокачественными клетками или формирование гранулем. Идиопатическая портальная гипертензия характеризуется спленомегалией, гиперспленизмом и портальной гипертензией без обструкции воротной или селезеночной вены и при отсутствии явных проявлений заболевания печени. Иногда развивается фиброз портальных трактов, который не связан с циррозом.

Цирроз печени — основная причина портальной гипертензии из-за нарушения кровотока в системе воротной вены. К причинам цирроза относят установленные заболевания — атрезию внепеченочных желчных путей, метаболическое заболевание печени (дефицит α_1 -антитрипсина, болезнь Вильсона, гликогеноз IV типа, наследственная непереносимость фруктозы, муковисцидоз).

В детском возрасте обнаруживают и постсинуоидные причины портальной гипертензии (нарушение оттока из синусоидов). Синдром Бадда-Кизари развивается при обструкции воротной вены в диапазоне между выносящими печеночными венами и впадением нижней полой вены в правое предсердие. В большинстве случаев конкретную

причину заболевания установить не удается, но тромбоз воротной вены может осложнять новообразования, диффузные болезни соединительной ткани, инфекционные заболевания или травму. Веноокклюзионная болезнь — самая частая причина обструкции воротной вены у детей. При этом заболевании развивается окклюзия центральных венул или подольковых печеночных вен. Веноокклюзионная болезнь может развиваться на фоне полного облучения тела (в том числе и в сочетании с цитостатиками) во время подготовки к трансплантации костного мозга, после применения фитопрепаратов, содержащих пирролизидиновые алкалоиды, которые иногда назначают в виде лекарственного чая.

Патофизиология. Основное гемодинамическое нарушение при портальной гипертензии связано с повышением сопротивления кровотоку в системе воротной вены. Такая картина наблюдается в том случае, когда основное сопротивление кровотоку находится в печени (например, при циррозе) или связано с обструкцией воротной вены. Портокавальное шунтирование снижает давление в системе воротной вены, однако, несмотря на развитие большого количества коллатералей, которые направляют кровь в систему полой вены, портальная гипертензия сохраняется из-за общего увеличения объема кровотока в воротной вене. Гипердинамический тип кровообращения поддерживается за счет тахикардии, повышения сердечного выброса и снижения системного сосудистого сопротивления. Кроме того, происходит расширение сосудов органов брюшной полости. Таким образом, активация кровотока в системе воротной вены способствует повышению трансмурального давления в варикозно расширенных венах. Вместе с тем реальный объем крови, который достигает печени, существенно снижается. Нарушение функции печеночных клеток и портокавальное шунтирование приводит к образованию различных гуморальных факторов, которые способствуют расширению сосудов и повышению ОЦК.

Большинство осложнений портальной гипертензии может быть связано с развитием выраженного коллатерального кровообращения. Коллатеральные сосуды чаще всего образуются в тех областях, где всасывающий эпителий контактирует с многослойным эпителием, особенно в пищеводе и в области заднего прохода. Поверхностно расположенные коллатеральные сосуды подслизистого слоя,

преимущественно в пищеводе и желудке (реже — в двенадцатиперстной, толстой или прямой кишке), склонны к разрыву и развитию кровотечения на фоне повышенного давления. При портальной гипертензии количество сосудов в желудке также повышено; определяются артериовенозные свищи (соединение расширенных прекапилляров и вен) между мышечной пластинкой слизистой оболочки и подслизистым слоем. В результате развивается варикозное расширение вен желудка с высоким риском кровотечения.

Клинические проявления. Самое частое клиническое проявление — кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. У пациентов с заболеванием печени при физикальном обследовании можно обнаружить желтуху и признаки цирроза, например пальмарную эритему, телеангиэктазии. У пациентов с печеночной причиной портальной гипертензии может быть асцит, но при обструкции воротной вены он развивается редко. Расширенные коллатеральные сосуды вокруг пупка несут кровь из системы воротной в систему полой вены. При отсутствии клинических и биохимических показателей заболевания печени, а также нормальных размерах печени наиболее вероятной причиной портальной гипертензии является обструкция воротной вены. Вместе с тем в подобных условиях нельзя исключить компенсированный цирроз печени. Увеличенная плотная печень с минимальным нарушением ее функции свидетельствует о возможном врожденном фиброзе печени. Кровотечение, в особенности у детей с обструкцией воротной вены, может быть спровоцировано легким интеркуррентным заболеванием с невысокой температурой тела. Механизм развития такого осложнения часто неясен; применение аспирина или других НПВС может быть сопутствующим повреждающим фактором в отношении измененной слизистой оболочки желудка и приводить к нарушению агрегации тромбоцитов. Кашель во время заболевания дыхательных путей обуславливает повышение давления в варикозно расширенных венах. Кровотечение из них может проявляться рвотой с примесью крови или меленой. Источник желудочно-кишечного кровотечения может находиться в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной и прямой кишке. Второе по частоте проявление обструкции воротной вены — спленомегалия, которая может сочетаться с гиперспленизмом; ее легко обнаружить при плановом физикальном обследовании. Поскольку

более чем у 50 % пациентов с обструкцией воротной вены кровотечения в возрасте до 6 лет не бывает, патологию следует заподозрить у ребенка с осложненным течением периода новорожденности, но без нарушения функций печеночных клеток с последующим развитием спленомегалии.

У детей с портальной гипертензией независимо от основного заболевания возможно неоднократное угрожающее жизни кровотечение. При обструкции воротной вены и нормальной функции печени кровотечение обычно прекращается самостоятельно. У пациентов с портальной гипертензией и заболеванием печени с нарушенной синтетической функцией (нарушение свертывания крови) остановить кровотечение может оказаться затруднительным, тем более, что кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и цирроз оказывают повреждающее действие на печень, приводя к дальнейшему угнетению ее функции, желтухе, асциту и энцефалопатии.

Диагностика. У пациентов с хроническим поражением печени или подозрением на обструкцию воротной вены опытный специалист в УЗ-диагностике может обнаружить проходимость воротной вены. Применение доплеровского УЗИ позволяет определить направление кровотока в системе воротной вены. Характер тока крови соответствует тяжести цирроза и энцефалопатии. Гепатопетальный кровоток часто отмечают у пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен органов ЖКТ. УЗИ информативно также для выявления варикозно расширенных вен пищевода. Другая важная особенность внепеченочной обструкции воротной вены — так называемая кавернозная трансформация воротной вены, при которой большое число мелких коллатеральных сосудов формирует обходной кровотоки в месте обструкции. Для уточнения анатомии системы воротной вены применяют другие методы визуализации, но они требуются реже. КТ и МРТ дают сходную с УЗИ информацию. Селективная артериография чревного ствола, верхней брыжеечной артерии и селезеночной вены позволяет четко оценить анатомию внепеченочных сосудов. Это исследование не требуется для постановки диагноза, но дает массу информации при подготовке к операции наложения портокавального анастомоза для декомпрессии воротной вены.

Эндоскопическое исследование — самый надежный метод диагностики варикозно расширенных вен пищевода и источника желудочно-кишеч-

ного кровотечения. Несмотря на то что у детей с портальной гипертензией чаще всего развивается кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, около $\frac{1}{3}$ пациентов, особенно при наличии цирроза, имеют кровотечение из другого источника, например из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Существует тесная связь между размером варикозно расширенных вен, который определяют в ходе эндоскопического исследования, и вероятностью кровотечения. Мелкие красные пятна поверх варикозно расширенных вен при исследовании — предвестник немедленного кровотечения.

Лечение. Лечение портальной гипертензии разделяют на неотложную терапию угрожающих жизни кровотечений и первичную либо вторичную профилактику кровотечений. Большинство исследований по лечению этого состояния проведено у взрослых пациентов с портальной гипертензией.

Лечение пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен должно быть направлено на нормализацию ОЦК инфузией кристаллоидных растворов с последующим переливанием эритроцитной массы. Иногда при нарушении свертывания крови показаны витамин К, инфузия тромбоцитной массы и/или свежезамороженной плазмы. Для подтверждения наличия крови в желудке и контроля продолжающегося кровотечения устанавливают назогастральный зонд. Рекомендуется внутривенное введение блокаторов H_2 -рецепторов (например, ранитидина) для снижения риска кровотечения из эрозий слизистой оболочки желудка. У большинства пациентов, особенно с внепеченочной портальной гипертензией и сохранной синтетической функцией печени, кровотечение обычно прекращается самостоятельно. Следует обратить внимание на важность умеренной инфузионной терапии после кровотечения; важно избегать существенного повышения давления в системе воротной вены, чтобы не спровоцировать повторное кровотечение.

Пациентам с продолжающимся кровотечением показана медикаментозная терапия, направленная на снижение давления в системе воротной вены. Вазопрессин или его аналоги приводят к повышению тонуса сосудов внутренних органов и ограничению кровотока в системе воротной вены. Сначала вазопрессин назначают внутривенно в дозе 0,33 ЕД/кг в течение 20 мин, а затем переходят на внутривенную инфузию в той же дозе ежечасно либо в дозе

0,2 ЕД/1,73 м²/мин. Период полувыведения этого препарата составляет около 30 мин. Применение вазопрессина может быть ограничено в связи с побочным эффектом сужения сосудов, что приводит к нарушению функции сердца и кровоснабжения сердца, кишечника, почек с последующей задержкой жидкости. Для снижения давления в воротной вене применяют также нитроглицерин, обычно в виде кожного пластыря; сочетание этих двух препаратов позволяет ограничить некоторые побочные эффекты вазопрессина. Аналог соматостатина октреотид снижает кровоток во внутренних органах и дает мало побочных эффектов. Несмотря на перспективность исследований у взрослых, возможность применения и эффективность октреотида у детей не изучены.

В лечении после эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен либо у пациентов с продолжающимся кровотечением важна эндоскопическая склеротерапия. Суть операции сводится к тому, что в просвет варикозно расширенной вены либо рядом с ней вводят склерозирующее вещество до тех пор, пока кровотечение не остановится. Несмотря на высокую вероятность временной остановки кровотечения, для сохранения эффекта требуется повторная процедура. К недостаткам склеротерапии относятся риск продолжения кровотечения, бактериемия, язвы и стриктура пищевода. В большинстве центров не проводят эндоскопическую склеротерапию варикозно расширенных вен пищевода с профилактической целью; основание для ее выполнения — выиграть время до трансплантации печени либо развития коллатералей при внепеченочной обструкции воротной вены. Эндоскопическая перевязка варикозно расширенных вен пищевода с помощью эластических колец более безопасна и столь же эффективна, как и склеротерапия.

Пациентам с продолжающимся кровотечением, несмотря на фармакологические и эндоскопические методы лечения, можно установить зонд Сенгстейкена–Блейкмора, который обеспечивает механическое сдавление сосудов пищевода и желудка. Этот метод — возможно, единственный способ остановки угрожающего жизни кровотечения, но с риском осложнений и частым рецидивом кровотечения после удаления зонда. Главное осложнение установки зонда — аспирация содержимого желудка; кроме того, дети плохо переносят процедуру без адекватной седации.

Для снижения давления в системе воротной вены предложено множество хирургических процедур. Наложение портокавального анастомоза приводит к перераспределению большей части крови из воротной вены в нижнюю полую. Несмотря на значительное снижение давления в системе воротной вены, при паренхиматозном заболевании печени высок риск печеночной энцефалопатии, поскольку объем поступающей к печени крови резко снижается. Более селективные процедуры по наложению портокавального анастомоза (например, мезентерико-кавального или спленоренального шунта) обеспечивают эффективную декомпрессию в системе воротной вены и сохраняют достаточное поступление портальной крови к печени. Малый размер сосудов затрудняет проведение таких операций у детей грудного и младшего возраста, способствуя высокому риску их неэффективности из-за тромбоза анастомоза, поэтому при портальной гипертензии в результате заболевания печени оптимальный метод лечения — ортотопическая трансплантация печени. Выполненная ранее операция по наложению портокавального анастомоза не препятствует трансплантации печени, но затрудняет ее. Операцию по наложению портокавального анастомоза используют для лечения детей с внепеченочной портальной гипертензией, особенно при развитии тяжелых, угрожающих жизни осложнений и неэффективности других лечебных мер, а также в том случае, если ребенок проживает на значительном удалении от места оказания неотложной медицинской помощи. Трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование, в ходе которого специалист по инвазивной радиологии устанавливает шунт между правой печеночной веной и правой или левой ветвью воротной вены, также применяют у детей для лечения портальной гипертензии, особенно при необходимости временного улучшения состояния перед трансплантацией печени. Вместе с тем это шунтирование может спровоцировать печеночную энцефалопатию, а шунт склонен к тромбозу.

У взрослых пациентов с портальной гипертензией широко применяют длительное лечение не селективными β -адреноблокаторами (например, пропранолол), которые снижают сердечный выброс и кровоток в системе воротной вены. β -блокаторы достоверно снижают частоту кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и повышают долговременную выживаемость. Полагают,

что терапевтического эффекта можно достичь при снижении ЧСС на 25 %. Вместе с тем опыт применения этих препаратов у детей существенно ограничен.

Прогноз. Портальная гипертензия, развившаяся вследствие заболевания печени, имеет неблагоприятный прогноз, она чаще всего прогрессирует и приводит к дальнейшему ухудшению функции печени. Пациенты с прогрессирующим поражением печени и большим количеством варикозно расширенных вен пищевода в итоге нуждаются в ортотопической трансплантации печени. Определять необходимость трансплантации печени следует также при портальной гипертензии на фоне обструкции печеночной вены или тяжелой веноокклюзионной болезни.

У пациентов с обструкцией воротной вены эпизоды кровотечения по мере взросления могут стать менее частыми в связи с развитием коллатералей. Большинство пациентов могут лечиться консервативно; при необходимости выполняют эндоскопическую склеротерапию. Если эпизоды тяжелого кровотечения повторяются и в подростковом возрасте, это требует наложения портокавального анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Alvarez F., Bernard O., Brunelle F. et al.* Portal obstruction in children: I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103: 696.
- Alvarez F., Bernard O., Brunelle F. et al.* Portal obstruction in children: II. Results of surgical portosystemic shunts. *J Pediatr* 1983; 103: 703.
- Gentil-Kocher S., Bernard O., Brunelle F. et al.* Budd-Chiari syndrome in children: Report of 22 cases. *J Pediatr* 1988; 113: 30.
- Heyman M. B., LaBerge J. M., Somberg K. A. et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. *J Pediatr* 1997; 131: 914.
- Lykavieris P., Gauthier F., Hadchouel P. et al.* Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136: 805–8.
- Miga D., Sokol R. J., Mackenzie T. et al.* Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291–6.
- Ryckman F. C., Alonso M. H.* Causes and management of portal hypertension in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 789–818.
- Shashidhar H., Langhans N., Grand R. J.* Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children:

A pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 12-7.

Stringer M. D., McClean P. Treatment of esophageal varices. Arch Dis Child 1997; 77: 476.

Глава 450

Трансплантация печени

Кеннет Л. Кокс (Kenneth L. Cox)

Трансплантация печени — это стандартный метод лечения у детей с терминальной стадией поражения печени, угрожающим жизни метаболическим заболеванием печени и раком печени. Современные методы иммуносупрессивной терапии и оперативного вмешательства позволяют добиться высоких показателей 1- и 5-летней выживаемости детей, перенесших трансплантацию печени, которые составляют 84 и 79 % соответственно. 50 % детей во время трансплантации печени до 2 лет; их показатель однолетней выживаемости хуже (81 %), чем у детей более старшего возраста (87 %). Ежегодно в США проводят около 500 операций по трансплантации печени у детей, причем в 10 % случаев выполняют одновременную трансплантацию других органов — обычно почек или тонкой кишки. Самым распространенным показанием для трансплантации печени у детей служит атрезия внепеченочных желчных протоков после неэффективной гепатохолангиоэнтеростомии по Касаи. Вторые по частоте показания к трансплантации печени — ее метаболические заболевания и острый некроз печени (табл. 450.1). Принятие решения о проведении этой операции у пациентов с метаболическим заболеванием печени зависит следующих факторов: является ли оно первичным, возможно ли успешное консервативное лечение пациента, обратимы ли внепеченочные проявления.

Важно как можно раньше направить пациента в центр трансплантологии, где он и его семья проходят комплексное обследование и лечение. Проводят психологическое консультирование по вопросу уместности трансплантации печени, выбора оптимальной тактики и срока оперативного вмешательства. Возраст ребенка до года, задержка физического развития (снижение роста или массы тела на 2 SD от нормы), гипербилирубинемия, гипоальбуминемия и нарушение свертывания (увеличение

Таблица 450.1

Показания к трансплантации печени у детей

Показание	Количество случаев, %
Атрезия желчных путей	43
Метаболические заболевания печени	13
Дефицит α_1 -антитрипсина	6
Тирозинемия	2
Болезнь Вильсона	1
Прочие	4
Идиопатический острый некроз печени	11
Идиопатический цирроз печени	6
Гипоплазия желчных протоков (синдром Алажилля)	4
Гепатит новорожденного	3
Избыточное питание	3
Аутоиммунный гепатит	2
Опухоли (гепатобластома)	2
Муковисцидоз	2
Первичный склерозирующий холангит	1
Врожденный фиброз печени	1
Семейный холестаз	1
Прочие заболевания	7

Примечание: эти данные получены в Объединенной сети по распределению донорских органов и основаны на показаниях к 3595 операциям по трансплантации печени, выполненных у детей в возрасте 0–17 лет.

МНО) приводят к увеличению осложнений и летального исхода, связанных с заболеванием печени; эти факторы свидетельствуют о необходимости неотложной трансплантации, как и асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, почечная недостаточность. Крайне важно своевременное оперативное вмешательство у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью из-за высокого риска смертельного исхода. Консультирование семей по вопросу особых потребностей детей с хроническими заболеваниями печени улучшает психологическое состояние родителей. Раннее обследование ребенка позволяет выиграть время для поиска подходящего донора и подготовить родителей к этому непростому событию.

Для успеха операции необходим адекватный *подготовительный период*, что снижает количество осложнений заболеваний печени. В случае атрезии

желчных протоков следует выполнить гепатохо-лангиоэнтеростомию по Касаи, которая нередко откладывает сроки трансплантации печени, а в ряде случаев позволяет от нее отказаться. Эффективность этой операции показана даже у детей с атрезией желчных протоков старше 3 мес. Основное внимание при лечении этих детей следует обращать на их питание и иммунизацию. Заболевание печени сопровождается нарушением всасывания и анорексией, что нередко ведет к задержке развития. Задержка развития имеет обратную зависимость от возраста пациента и после трансплантации печени обычно исчезает. У таких детей целесообразно применение питательных смесей, содержащих среднепочечные триглицериды, поскольку для их всасывания не требуется желчных кислот. Энергетическая потребность может достигать 150 ккал/кг/сут. При выраженной анорексии и нарушении всасывания бывает необходимо непрерывное ночное питание через назогастральный зонд и парентеральное питание (особенно жировые эмульсии для внутривенного введения). Витаминотерапия позволяет избежать развития дефицита жирорастворимых витаминов. Для профилактики дефицита витамина Е, который проявляется атаксией, периферической невропатией и задержкой психомоторного развития (связанного преимущественно с грубыми движениями), целесообразно применять препарат, который хорошо всасывается из ЖКТ, — d- α -токоферол-полиэтиленгликоль-сукцинат. Профилактику поражения костей на фоне дефицита витамина D обеспечивают, назначая внутрь кальцифедиол (25-дигидроксивитамин D₃). К первым признакам дефицита витамина А относят сухость конъюнктивы и рубцевание роговицы; для профилактики назначают водорастворимую форму витамина А для приема внутрь. Нередко развивается дефицит витамина К в виде увеличения ПВ; иногда эффективны препараты внутрь, но чаще всего вводят парентерально витамин К. Всасывание жиров и жирорастворимых витаминов можно усилить применением урсодезоксихолевой кислоты, которая является по структуре гидрофильной желчной кислотой и увеличивает поступление желчи в кишечник. Необходим непрерывный контроль ПВ и содержания витаминов Е, D, А в крови. Возможны железодефицитная анемия вследствие скрытой кровопотери и дефицит цинка в связи с хронической диареей. Показана вакцинация против гепатитов А и В для профилактики дополнительного по-

ражения печени, вызванного этими инфекциями, а также введение живой вирусной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (применение этой вакцины после трансплантации печени на фоне иммуносупрессии противопоказано).

Кроме того, консервативное лечение должно быть направлено на профилактику кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асциты, энцефалопатии, нарушения свертывания крови и сепсиса. Активное лечение этих осложнений в процессе ожидания донорской печени уменьшает число летальных исходов.

Успех *трансплантации* печени зависит от сохранности донорского органа (транспортировка органа в течение 18 ч позволяет обеспечить жизнеспособность более 98 % трансплантатов), усовершенствования хирургических методов и достижений иммуносупрессивной терапии. Число доноров в педиатрии расширяется за счет применения доли или сегмента печени от трупа или живого донора, а также привлечения несовместимых доноров по антигенам АВ0. В последнее время подросткам и взрослым производят трансплантацию доли печени живого родственника. Чаще всего детям младшего возраста накладывают холедохоэнтеростомию по Ру и прямые сосудистые анастомозы с трансплантатом. При развитии у реципиента тромбоза воротной вены можно использовать донорскую вену. Для профилактики реакции отторжения трансплантата назначают стандартную терапию — кортикостероиды и циклоспорин (сандиммун, неорал) или такролимус (програф, FK506). Чаще всего в течение года после трансплантации удается отказаться от кортикостероидов. По сравнению с циклоспорином, частота острой и хронической реакции отторжения трансплантата при использовании такролимуса ниже. Водорастворимая микроэмульсия циклоспорина (неорал) всасывается лучше, чем жирорастворимый сандиммун, а по эффективности профилактики реакции отторжения приближается к такролимусу. К характерным побочным эффектам циклоспорина относят гиперплазию десен и гирсутизм. Лимфопролиферативный синдром после трансплантации печени развивается у 4–11 % детей, особенно при высокодозной иммуносупрессивной терапии и инфицировании вирусом Эпштейна–Барр; летальность при этом осложнении составляет 10–20 %. Уменьшения числа осложнений и смертельного исхода при лимфопролиферативном синдроме удается добиться за счет его

раннего выявления и регулярных серологических исследований, а также ПЦР-диагностики вируса Эпштейна–Барр. Наличие этого вируса служит основанием к снижению доз иммунодепрессантов. Важно регулярное определение АД и клиренса креатинина, поскольку артериальная гипертензия и почечная недостаточность — распространенные поздние осложнения иммуносупрессивной терапии, особенно при высоких дозах циклоспорина и такролимуса. При необходимости назначения высоких доз циклоспорина или такролимуса и/или длительном применении кортикостероидов показан азатиоприн (имуран), сиролимус (рапамун) и мофетила микофенолат (селлсепт), которые обеспечивают адекватную профилактику реакции отторжения трансплантата и позволяют снизить дозы базовых, более токсичных иммунодепрессантов. При развитии тяжелой, резистентной к кортикостероидам реакции отторжения трансплантата назначают муронаб-CD3, либо менее токсичные антитела к ИЛ-2, полученные методом генной инженерии.

К ранним осложнениям относят перераспределение жидкости, нарушение электролитного баланса, нарушение функции почек и гипертензию. Первичная недостаточность трансплантата и сосудистые осложнения (тромбоз сосудов трансплантата) считаются опасными ранними осложнениями трансплантации печени, которые требуют замены трансплантата в течение 48 ч; в противном случае неминуем летальный исход. Самые частые осложнения второго этапа — инфекция и реакция отторжения трансплантата. Чаше развиваются бактериальные инфекции, реже — вирусные (преимущественно ЦМВ- и аденовирусная инфекции), грибковые и паразитарные (*Pneumocystis carinii*) инфекции. Они требуют продления госпитализации ребенка на 2–3 нед., а нередко и на несколько месяцев. К поздним осложнениям относят реакцию отторжения трансплантата, поражение почек на фоне лечения циклоспорином или такролимусом, а также лимфопролиферативный синдром, вызванный ЦМВ-инфекцией, который может прогрессировать с развитием лимфомы. У детей старшего возраста реакция отторжения трансплантата нередко связана с несоблюдением приема медикаментов.

Прогноз в плане выживаемости больного очень хороший. В большинстве случаев улучшается раз-

витие ребенка, а печеночные знаки разрешаются. Дети и их семьи возвращаются к нормальной жизни. Вместе с тем они нуждаются в пристальном внимании врачей и психологов. В некоторых случаях удается вовсе прекратить иммуносупрессивную терапию, однако по прошествии 4 лет полного отсутствия лечения реакция отторжения трансплантата может развиться вновь. В итоге детям назначают эту терапию пожизненно; в перспективе появятся методы по выявлению той группы больных, которым не требуется иммуносупрессивная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartosh S., Thomas S. E., Sutton M. M. et al. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 135: 624.
- Cacciarelli T. V., Reyes J., Jaffe R. et al. Primary tacrolimus (FK506) therapy and the long-term risk of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 359.
- Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N. et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001; 138: 224.
- Cherqui D., Soubrane O., Husson E. et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet* 2002; 359: 392–6.
- Cox K. L., Rodriguez-Baez N., Nasr A. et al. Mortality rate correlated with the number of pediatric liver transplants performed at a center. *Transplant Proceedings* 2001; 33: 1512.
- Marariegos G. V., Reyes J., Marino I. R. et al. Weaning of immunosuppression in liver recipients. *Transplantation* 1997; 63: 243.
- McDiarmid S. V. Liver transplantation: The pediatric challenge in *Clinics in Liver Disease* 2000; 4: 1–46.
- Split Research Group. Studies of pediatric liver transplantation (SPLIT): Year 2000 outcomes. *Transplantation* 2001; 72: 463–76.
- United Network for Organ Sharing (UNOS) Scientific Registry data as of June 17, 2000.
- Van Mourik I. D. M., Beath S. V., Brook G. A. et al. Long-term nutritional and neurodevelopmental outcomes of liver transplantation in infants aged less than 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 269–75.
- Wayman K. I., Cox K. L., Esquivel C. O. Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *J Pediatr* 1997; 131: 894.

Раздел 7

Брюшина

Глава 451

Пороки развития брюшины

Джеффри С. Хиамс (*Jeffrey S. Hyams*)

Врожденные тяжи брюшины могут стать причиной кишечной непроходимости; развитие брюшины может сопровождаться и другими пороками, но они редко имеют клиническое значение. Кольцевидные тяжи брюшины могут приводить к выпячиванию через них некоторых органов. Редко встречаются случаи отсутствия или удвоения большого сальника. Возможна киста сальника в лимфатических каналах после их обструкции. Она бывает врожденной или приобретенной (например, после травмы) и обычно не сопровождается клинической симптоматикой. Компрессия или перекрут тонкой кишки в результате натяжения сальника могут сопровождаться болью в животе или частичной тонкокишечной непроходимостью.

Глава 452

Асцит

Джеффри С. Хиамс (*Jeffrey S. Hyams*)

Асцитом называют скопление серозной жидкости в полости брюшины вследствие разных причин (бокс 452.1). У детей в качестве наиболее распространенных причин асцита выступают заболевания почек, печени и сердца.

Характерным клиническим признаком асцита служит вздутие живота, но этот признак возможен и при других патологических и физиологических состояниях — метеоризме, запоре, объемном образовании брюшной полости, кровотечении в брюшную полость, крайнем растяжении мочевого

◆ Бокс 452.1. Причины асцита

Заболевания печени

- Цирроз печени
- Врожденный фиброз печени
- Обструкция воротной вены
- Фульминантная печеночная недостаточность
- Синдрома Балда-Киари
- Лизосомные болезни накопления

Заболевания почек

- Нephротический синдром
- Обструкция мочевых путей
- Перфорация мочевых путей
- Перитонеальный диализ

Заболевания сердечно-сосудистой системы

- Сердечная недостаточность
- Констриктивный перикардит
- Стеноз нижней полой вены

Инфекции

- Абсцесс
- Туберкулез
- Хламидиоз
- Шистосомоз

Заболевания органов ЖКТ

- Инфаркт кишки
- Перфорация кишки

Новообразования

- Лимфома
- Нейробластома

Гинекологические заболевания

- Опухоли яичника
- Перекрут, разрыв кисты яичника

Заболевания поджелудочной железы

- Панкреатит
- Разрыв протока поджелудочной железы

Прочие заболевания

- Системная красная волчанка
- Вентрикулоперитонеальный шунт
- Эозинофильный асцит
- Хилезный асцит
- Гипотиреоз

пузыря, беременности и ожирении. Пять классических признаков асцита свидетельствуют о скоплении значительного объема жидкости: взбухание боковых отделов живота в положении лежа, при-

тушение перкуторного звука в этих отделах, смещающееся при перемене положения тела, симптом волны — ощущение рукой, приложенной к брюшной стенке, легких толчков при поколачивании по противоположной стороне живота, а также ослабление высокочастотной вибрации, выслушиваемой в центральной части живота, при легком толчке по боковой стороне живота в коленно-локтевом положении пациента. При напряженном асците возможно появление паховой грыжи. УЗИ позволяет обнаружить даже незначительное количество жидкости в брюшной полости.

Течение, прогноз и лечение асцита зависят в первую очередь от его причины. У пациентов с любым вариантом асцита повышен риск спонтанного бактериального перитонита.

452.1. ХИЛЕЗНЫЙ АСЦИТ

Хилезный асцит развивается в результате порока развития, травмы или обструкции брюшной части грудного лимфатического протока, встречается нечасто, но в любом возрасте. К его причинам относят пороки развития, тяжёлые брюшины, системный лимфангиоматоз, хроническое воспалительное заболевание кишечника, опухоль, увеличение лимфатических узлов, перенесённую операцию на брюшной полости, травму.

У новорожденных развитие асцита сопровождается быстрым вздутием живота, плохим прибавлением массы тела и поносом. Часто возникают периферические отеки. Выраженный хилезный асцит может привести к отеку мошонки, паховой или пупочной грыже, дыхательной недостаточности.

Диагностика хилезного асцита основана на наличии молочно-белой асцитической жидкости, полученной в ходе лапароцентеза после употребления жирной пищи. Анализ жидкости позволяет обнаружить высокое содержание белков, триглицеридов и лимфоцитов. На фоне голодной диеты жидкость становится серозной. У пациентов развивается гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия и лимфопения.

Лечение включает адекватную диету с высоким содержанием белка, малым количеством жиров и обязательным наличием среднецепочечных триглицеридов, которые всасываются непосредственно в систему воротной вены. Иногда при истощении назначают парентеральное питание, которое приводит также к ослаблению лимфотока и повышает

вероятность самостоятельного закрытия дефекта грудного лимфатического протока. Лапароцентез повторяют лишь в тех случаях, когда асцит приводит к дыхательной недостаточности. При неэффективности консервативного лечения показана лапаротомия для поиска очага истечения лимфы.

ЛИТЕРАТУРА

- Browse N. L., Wilson N. M., Russo F. et al.* Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br J Surg* 1992; 79: 1145.
Griscom N. T., Colodny A. H., Rosenberg H. K. et al. Diagnostic aspects of neonatal ascites: Report of 27 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 128: 961.
Unger S. W., Chandler J. G. Chylous ascites in infants and children. *Surgery* 1983, 93: 455.

Глава 453

Перитонит

Джеффри С. Хямс (*Jeffrey S. Hyams*)

Воспаление брюшинной выстилки брюшной полости может развиваться вследствие инфекционного, аутоиммунного или химического процесса. Инфекционный перитонит обычно разделяют на первичный (спонтанный) и вторичный. При первичном перитоните источник инфекции расположен за пределами брюшной полости и попадает в нее гематогенно или лимфогенно. Вторичный перитонит развивается в результате разрыва полых органов брюшной полости либо абсцесса органов брюшной полости.

Перитонит у новорожденного может развиваться в результате внутриутробного инфицирования, но чаще его причиной служит инфицирование во время или сразу после родов. Перитонит может быть следствием сепсиса, пупочной инфекции, перфорации кишки, некротического энтероколита, реже — разрыва аппендикса или дивертикула Меккеля. Мекониевый перитонит описан в т. 1, п. 42.1, и п. 412.2.

453.1. ОСТРЫЙ ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИТОНИТ

Этиология и эпидемиология. Первичным перитонитом обычно называют бактериальную ин-

фекцию брюшной полости без явных признаков внутрибрюшного источника инфекции, преимущественно у детей с асцитом на фоне нефротического синдрома или цирроза. Редко острый первичный перитонит развивается на фоне полного здоровья. Наиболее распространенные возбудители — пневмококки, стрептококки группы А, энтерококки, стафилококки и грамотрицательная кишечная флора, особенно *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Мальчики и девочки болеют одинаково часто в большинстве случаев в возрасте до 6 лет. Изредка возбудителем перитонита становятся *Mycobacterium tuberculosis* и *M. bovis*.

Клинические проявления. Начало может быть постепенным или внезапным с лихорадкой, болью в животе, рвотой, диареей и интоксикацией. Характерны тахикардия, гипотензия и поверхностное частое дыхание, обусловленное болью при глубоком вдохе. При пальпации живота определяются симптом Щеткина–Блюмберга и выраженное напряжение мышц передней брюшной стенки. Кишечная перистальтика ослаблена или отсутствует. Применение кортикостероидов может ослабить клинические проявления перитонита и привести к поздней диагностике.

Диагностика и лечение. Характерен лейкоцитоз (преимущественно, за счет нейтрофилов), хотя у пациентов с циррозом печени на уровень лейкоцитоза может влиять феномен гиперспленизма. При нефротическом синдроме имеет место протеинурия. На рентгенограмме брюшной полости расширение петель толстой и тонкой кишки, обособление петель вследствие утолщения стенки толстой кишки. При отсутствии в анамнезе данных о нефротическом синдроме или циррозе печени дифференциальная диагностика перитонита и острого аппендицита зачастую невозможна. Окончательный диагноз можно установить только при лапаротомии. Если известно, что у ребенка заболевание печени, почек или асцит, раздражение брюшины служит показанием к диагностическому лапароцентезу. При перитоните выпот в брюшную полость содержит лейкоциты в количестве 250 в 1 мкл и более, 50 % которых нейтрофилы.

К другим признакам перитонита при исследовании жидкости из полости брюшины относят рН < 7,35, градиент рН артериальной крови и асцитической жидкости более 0,1, повышенное содержание лактата. В мазке жидкости, окрашенной по Граму, обычно единичные грамположительные, реже

грамотрицательные бактерии. Наличие смешанной бактериальной флоры в асцитической жидкости либо свободного воздуха на обзорной рентгенограмме живота у ребенка с предполагаемым первичным перитонитом служит основанием для лапаротомии с целью обнаружения перфорации полого органа. Посев перитонеальной жидкости проводят так же, как и посев крови. Следует немедленно начать парентеральное введение антибиотиков — цефотаксима в сочетании с аминогликозидами; в зависимости от результатов исследования чувствительности к антимикробным препаратам схему корректируют (при обнаружении устойчивых штаммов пневмококков назначают ванкомицин). Антибиотикотерапию продолжают в течение 10–14 дней.

Вариант первичного перитонита — перитонит с отрицательным результатом посева асцитической жидкости, но высоким содержанием в ней лейкоцитов (около 500/мкл); при этом внутрибрюшной источник инфекции отсутствует, а сведений о применении антибиотиков в анамнезе нет. Перитонит этой формы лечат как первичный.

ЛИТЕРАТУРА

- Bhuva M., Ganger D., Jensen D. Spontaneous bacterial peritonitis: An update on evaluation, management and prevention. *Am J Med* 1994; 97: 169.
- Gorensek M.J., Lebel M.H., Nelson J.D. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988; 81: 849.
- Nohr C.W., Marshall B.G. Primary peritonitis in children. *Can J Surg* 1984; 27: 179.

453.2. ОСТРЫЙ ВТОРИЧНЫЙ ПЕРИТОНИТ

Чаще всего это заболевание развивается в результате проникновения бактерий в брюшную полость через некротический дефект стенки кишки или других полых органов, образовавшийся вследствие непроходимости или инфаркта, а также при прорыве абсцесса органов брюшной полости. Вторичный острый перитонит часто развивается после перфорации червеобразного отростка, при ущемленной грыже, разрыве дивертикула Меккеля, завороте средних отделов тонкой кишки, инвагинации кишки, гемолитико-уремическом синдроме, язвенной болезни, ВЗК, некротическом холецистите, некротическом энтероколите, тифлите и травматической перфорации полых органов. Перитонит у новорож-

денных чаще всего наблюдается как осложнение некротического энтероколита, но может быть и при мекониевой непроходимости, а также спонтанном (или вызванном приемом индометацина) разрыве желудка и кишки. У девочек, достигших половой зрелости, возбудители заболеваний, передающихся половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), могут попасть через маточные трубы в брюшную полость и вызвать вторичный перитонит. Наличие инородного тела в брюшной полости (например, венстрикулоперитонеальный шунт, катетер для перитонеального диализа) предрасполагает к развитию перитонита, вызванного микроорганизмами кожи, например *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* и *Candida albicans*.

Клинические проявления. По аналогии с первичным перитонитом характерные симптомы включают лихорадку (до 39,5 °C и выше), разлитую боль в животе, тошноту и рвоту. К физикальным признакам воспаления брюшины относят симптом Щеткина—Блумберга, напряжение мышц передней брюшной стенки, неподвижное положение тела пациента, снижение или исчезновение шумов перистальтики в результате паралитической кишечной непроходимости. Выраженная экссудация жидкости в полость брюшины в сочетании с высвобождением большого числа сосудорасширяющих веществ ведет к быстрому развитию шока. У детей отмечается выраженная интоксикация, они раздражительны и беспокойны. Ателектаз базальных отделов легких и внутрилегочный сброс крови приводят к развитию ОРДС.

В периферической крови определяется лейкоцитоз более 12 000 в 1 мкл, преимущественно нейтрофильный. На обзорной рентгенограмме живота наличие свободного воздуха и жидкости в брюшной полости, признаки кишечной непроходимости, размытость тени большой поясничной мышцы.

Лечение. Показаны немедленная инфузионная терапия и поддержание гемодинамики. До начала оперативного вмешательства необходимо стабилизировать состояние больного. Антибиотикотерапия должна быть направлена на всех возможных возбудителей из предполагаемого источника инфекции. При перфорации кишки ампициллин, гентамицин и клиндамицин позволяют эффективно воздействовать на таких возбудителей, как *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Bacteroides spp.* В качестве альтернативной схемы используют тикарциллин с клавулановой кислотой и аминогликозиды. По-

сле стабилизации состояния больного и начала антибиотикотерапии проводят оперативное вмешательство — устранение дефекта полого органа. При наличии показаний к смене антибиотиков на посевах направляют жидкость из брюшной полости, полученную во время операции.

Литература

- Furth S. L., Donaldson L. A., Sullivan E. K. et al. Peritoneal dialysis catheter infections and peritonitis in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 179.
- Haecker F. M., Berger D., Schumacher U. et al. Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 182.

453.3. ОСТРЫЙ ВТОРИЧНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ПЕРИТОНИТ (АБСЦЕСС В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ)

Этиология. Абсцесс в брюшной полости может развиваться в паренхиматозных органах (печень, селезенка, почка, поджелудочная железа, tuboовариальный абсцесс); к абсцессам за пределами паренхиматозных органов брюшной полости относят периаппендикулярный, субдиафрагмальный, подпеченочный, тазовый абсцесс и абсцесс забрюшинного пространства. Периаппендикулярный и тазовый абсцесс чаще всего развиваются в результате перфорации червеобразного отростка. Воспаление всей кишечной стенки с формированием свища может приводить к образованию абсцесса брюшной полости у детей с болезнью Крона.

Клинические проявления. О развитии абсцесса в брюшной полости может свидетельствовать длительная лихорадка, анорексия, рвота и вялость. Отмечаются лейкоцитоз в периферической крови и повышение СОЭ. При аппендикулярном абсцессе при пальпации живота определяются локальная болезненность и объемное образование в правой подвздошной области.

Для тазового абсцесса характерны вздутие живота, тенезмы, которые иногда сопровождаются выделением небольшого количества слизистого стула, симптомы раздражения мочевого пузыря. Пальцевое исследование прямой кишки позволяет в ряде случаев обнаружить болезненное объемное образование кпереди от кишки. Наличие газа под

диафрагмой, ателектазы в базальных отделах легких, высокое стояние куполов диафрагмы и выпот в плевральную полость могут свидетельствовать о поддиафрагмальном абсцессе. Псоас-абсцесс возможен в результате распространения инфекции при ретроцекальном аппендиците, болезни Крона, абсцессе почки, паранефрите. В таком случае проявления со стороны брюшной полости могут быть минимальны; к типичным признакам относят хромоту, боль в бедре и лихорадку. Для уточнения локализации абсцесса в брюшной полости применяют УЗИ и КТ.

Лечение. Лечение сводится к дренированию содержимого абсцесса и адекватной антибиотикотерапии. Дренирование может быть выполнено под контролем лучевых методов исследования (УЗИ, КТ) с установкой постоянного катетера. Сначала назначают антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, гентамицин, клиндамицин); в зависимости от результатов посева и определения чувствительности к антибиотикам схему лечения корректируют. Хирургическое лечение разрыва червеобразного отростка с образованием абсцесса затруднительно, поскольку у большинства больных образуется конгломерат кишечных петель. Обычно назначают интенсивную антибиотикотерапию в течение 4–6 нед., а затем выполняют аппендэктомию.

Литература

- Schwartz M. Z., Tapper D., Solenberger R. I.* Management of perforated appendicitis in children: The controversy continues. *Ann Surg* 1983; 197: 407.
- Wilson-Storey D., Scobie W. G.* Appendix masses — A 15 year review. *Pediatr Surg Int* 1989; 4: 165.

Глава 454

Диафрагмальная грыжа

Гари Э. Хартман (*Gary E. Hartman*)

Грыжевое выпячивание содержимого брюшной полости в грудную возможно вследствие врожденного или травматического дефекта диафрагмы. Симптомы и прогноз зависят от локализации дефекта и сопутствующей патологии. Дефект может быть расположен в пищеводном отверстии диафрагмы,

в непосредственной близости от пищеводного отверстия (параэзофагеально), ретростернально (грыжа Морганьи) или в зоне пояснично-реберного треугольника либо заднелатеральной области (грыжа Бохдалека). Несмотря на врожденный характер описанных грыж, термин «врожденная диафрагмальная грыжа» стал применяться для обозначения грыжи Бохдалека. Эти патологические состояния в периоде новорожденности нередко приводят к тяжелому угнетению дыхания, могут сочетаться с пороком развития других систем органов и сопровождаются высокой летальностью (40–50%).

Эпидемиология. Частота врожденной диафрагмальной грыжи составляет 1:5000 живых новорожденных, с учетом случаев гибели плода этот показатель увеличивается до 1:2000. Чаще всего дефект расположен слева (70–85%), в 5% случаев он двусторонний. Незавершенный поворот кишечника и гипоплазия легких отмечаются у подавляющего большинства больных; эти патологические состояния рассматриваются не как сопутствующий порок, а как обязательное проявление грыжи. Истинные сопутствующие пороки развития отмечены у 20–30% пациентов; они включают пороки ЦНС, атрезию пищевода, грыжу пупочного канатика, пороки развития сердечно-сосудистой системы и некоторые комбинированные синдромы. Помимо трисомии 21 описаны смертельные синдромы трисомии 13 и 18, синдромы Фрина, Брахмана–Корнелии де Ланге, Паллистера–Киллиана. При мозаицизме тетрасомии 12р (синдром Паллистера–Киллиана) может быть нормальный кариотип клеток периферической крови, поскольку поражение лимфоцитов отмечается нечасто. Этот смертельный синдром можно диагностировать путем амниоцентеза с определением кариотипа плода либо кариотипирования клеток костного мозга и фибробластов новорожденного. Известны спорадические случаи врожденной диафрагмальной грыжи у близнецов, родных братьев и сестер и детей больных людей. В семьях с полной агенезией диафрагмы тип ее наследования аутосомно-рецессивный.

Этиология. Разделение грудной и брюшной полости завершается закрытием заднелатерального плевроперитонеального канала на 8-й неделе внутриутробного развития. Сохранение открытого заднелатерального канала лежит в основе формирования врожденной заднелатеральной диафрагмальной грыжи. Этот механизм может иметь значение у пациентов с мелкими дефектами диафрагмы.

Образование одностороннего или двухстороннего дефекта диафрагмы у экспериментальных животных под действием лекарственных препаратов во внутриутробном периоде свидетельствует о дополнительном механизме формирования крупных дефектов. Участки диафрагмы и легочной паренхимы берут начало из развивающейся мезенхимы грудной клетки. Нарушение развития мезенхимы может объяснить отсутствие больших фрагментов диафрагмы и тяжелую гипоплазию легких, обычную у пациентов с тяжелой врожденной диафрагмальной грыжей.

Патоморфология. Патологические изменения у детей с врожденной диафрагмальной грыжей не ограничены одной диафрагмой. Диафрагмальный дефект может быть небольшим щелевидным либо большим без купола диафрагмы. У больных уменьшен размер легких, преимущественно на стороне поражения, по сравнению с таковым у детей соответствующего возраста и массы тела, вследствие уменьшения количества альвеол и ветвления бронхиол. Изменены сосуды легких, их количество снижено, а мышечный слой артериол утолщен. Объяснить все патоморфологические изменения легких их сдавлением органами брюшной полости нельзя, хотя такая точка зрения существует.

Клинические проявления. Несмотря на то что в большинстве случаев диагноз ставят на основании данных УЗИ во время беременности, у подавляющего числа новорожденных в первые часы жизни наблюдается тяжелое угнетение дыхания. Реже первые симптомы врожденной диафрагмальной грыжи проявляются позднее; к ним относят рвоту в результате кишечной непроходимости или легкие проявления со стороны дыхательных путей. После перенесенного сепсиса, вызванного стрептококками группы В, у детей могут быть поздние проявления правосторонней диафрагмальной грыжи. Иногда ущемление кишки приводит к ее ишемии и сепсису с развитием тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности и угнетения дыхания. Нераспознанная диафрагмальная грыжа — редкая причина внезапной смерти у детей в возрасте до 2 лет.

Диагностика. Чаще всего диагноз ставят на основании данных УЗИ беременной. Для исключения других пороков развития выполняют УЗИ сердца плода и амниоцентез. Известны случаи, когда на рентгенограмме грудной клетки новорожденного признаки врожденной диафрагмаль-

ной грыжи не определяются, тогда как по данным УЗИ во время беременности было установлено ее наличие. Врожденная диафрагмальная грыжа у плода требует консультирования родителей с участием разных опытных специалистов; это позволяет убедить родителей не прерывать беременность при небольшом дефекте либо не питать ложных иллюзий в случае тяжелого порока.

У большинства новорожденных с этим пороком в течение первых 24 ч жизни развивается тяжелое угнетение дыхания. К характерным клиническим проявлениям грыжи относятся отсутствие дыхательных шумов, смещение тонов сердца, пневмоторакс, ладьевидный живот. Если врач предполагает у ребенка наличие врожденной диафрагмальной грыжи, следует оказаться от торакоцентеза или дренирования плевральной полости. Диагноз нередко удается установить по данным рентгенографии грудной клетки (рис. 454.1). На боковой рентгенограмме часто видны петли кишки, которые проходят через заднюю часть диафрагмы. Иногда сходная рентгенологическая картина имеет место при кистах легкого. Дифференциальную диагностику проводят на основании результатов УЗИ либо путем контрастирования желудка или пупочной артерии, когда можно четко определить кишку, расположенную над диафрагмой. У детей старшего возраста с атипичными симптомами также прибегают к рентгенографии грудной клетки с контрастированием. УЗИ и рентгеноскопия грудной клетки позволяют провести дифференциальную диагностику релаксации диафрагмы и истинной грыжи, а КТ важна для исключения пневматоцеле и осложняющего гидроторакса.

Лечение. Активное консервативное лечение связано с возможностью экстракорпоральной мембранной оксигенации и стабилизации состояния больного перед оперативным вмешательством (см. т. 1, п. 41.7). Ранее диафрагмальная грыжа рассматривалась как показание к неотложному хирургическому лечению. В настоящее время с учетом роли легочной гипертензии и гипоплазии легких, а также отрицательного влияния оперативного вмешательства на функцию легких операцию проводят в более поздние сроки. Сдавление легких органами грудной клетки оказывает заметно менее выраженное отрицательное влияние на состояние ребенка, чем легочная гипертензия и гипоплазия легких.

Традиционно реанимационные меры сводятся к седации, миорелаксации и переводу на ИВЛ с уме-

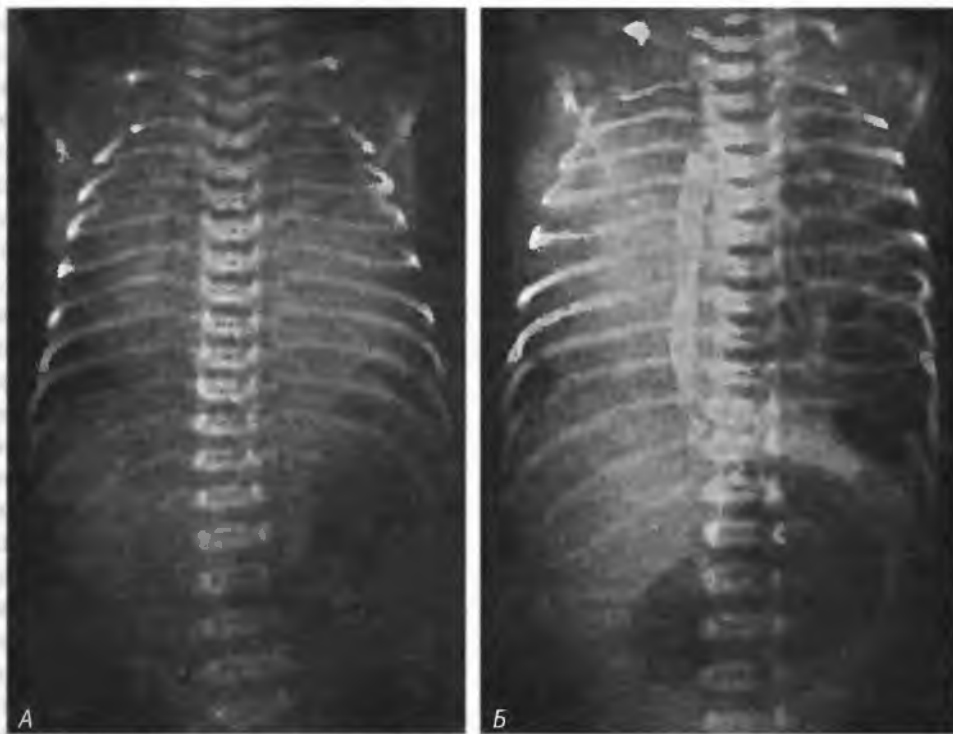


Рис. 454.1. Врожденная диафрагмальная грыжа:

А — рентгенограмма грудной клетки и живота вскоре после рождения: искажена тень левого купола диафрагмы, огромное объемное образование в левой половине грудной клетки, которое смещает сердце вправо; **Б** — снимок выполнен через 20 мин после снимка **А**. Введенный воздух позволяет визуализировать петли тонкой кишки в левой половине грудной клетки, а контраст — пищевод. Из-за сильнейшей одышки ребенку проведено оперативное вмешательство по неотложным показаниям (погиб через 5,5 ч после рождения)

ренной гипервентиляцией (P_{CO_2} 25–30 мм рт. ст.). В настоящее время появляется все больше сообщений о целесообразности преднамеренной гиперкапнии, которая характеризуется равной или даже более высокой выживаемостью пациентов и снижает потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации. Показана инфузионная терапия, инотропная поддержка сердечной деятельности дофамином, устранение ацидоза с помощью раствора бикарбоната натрия (целевой уровень рН крови > 7,5). При стабилизации состояния пациента (стабильное легочное сосудистое сопротивление без существенного сброса крови справа налево) показано оперативное лечение (обычно через 24–72 ч после рождения). При невозможности стабилизировать состояние и сохранении выраженного внутрилегочного сброса крови требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация. Некоторое улучшение состояния обеспечивают введение дофамина и ингаляция закисью азота, но это нерадикальные средства лечения пациентов с диафрагмальной

грыжей и легочной гипертензией. Закись азота при рефрактерной легочной гипертензии заменяют дипиридамолом. Сурфактант иногда временно улучшает оксигенацию у детей с диафрагмальной грыжей.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с миорелаксацией и аспирацией содержимого желудка через назогастральный зонд существенно снижает объем грыжевого выпячивания органов брюшной полости. Длительность экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с диафрагмальной грыжей существенно выше, чем при сохранном фетальном типе кровообращения или аспирации мекония, и составляет 7–14 дней, а иногда — 2–4 нед. Срок оперативного вмешательства у ребенка в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации не определен. В одних центрах предпочитают как можно скорее устранить дефект с последующей длительной экстракорпоральной мембранной оксигенацией, в других — стремятся отложить операцию до тех пор,

когда пациент сможет обходиться без оксигенации. В любом случае рецидив легочной гипертензии сопровождается высоким риском смертельного исхода, поэтому отменять оксигенацию следует с большой осторожностью. Если нельзя отменить оксигенацию после оперативного вмешательства, то просто прекращают лечение либо назначают закись азота и готовят ребенка к трансплантации легких. Высокочастотная ИВЛ имеет ограниченную эффективность у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей.

При оперативном вмешательстве целесообразно использовать доступ со стороны брюшной полости, поскольку может потребоваться хирургическая коррекция незавершенного поворота кишечника. При избыточном давлении в брюшной полости швы накладывают только на кожу либо применяют пластиковый мешок. В настоящее время закрывать большой дефект диафрагмы предпочтительно заплатой из синтетического материала (тефлон); ранее для этой цели применяли аутологичный мышечный лоскут либо просто накладывали прочные швы.

Осознание компрессионного влияния висцеральных органов на развивающиеся легкие и доступность методов пренатальной диагностики позволили сделать вывод о целесообразности консервативных мер, направленных на обратное развитие гипоплазии легких и патологических изменений легочного сосудистого русла у плода. Пренатальное применение кортикостероидов в экспериментальных исследованиях на животных стимулировало созревание легких при диафрагмальной грыже. Предприняты и успешные попытки вправления грыжи у плода. Эксперименты на животных показали, что окклюзия трахеи у плода приводит к ускорению развития легких в связи с сохранением в них большего объема жидкости. Рандомизированные исследования по сравнению методов вправления грыжевого выпячивания и окклюзии трахеи у плода со стандартной терапией новорожденного были прекращены, поскольку различия по числу осложнений и смертельных исходов между группами отсутствовали.

Прогноз. В случае пренатальной диагностики диафрагмальной грыжи выживаемость новорожденных существенно ниже (27–55 %) по сравнению со случаями выявления этого заболевания у живых новорожденных (42–75 %). Пренатальная диагностика диафрагмальной грыжи нередко приводит к

прерыванию беременности. Спонтанная гибель плода с установленным диагнозом диафрагмальной грыжи составляет 7–10 %. У детей, которые родились живыми, показатель выживаемости составляет 42–75 %, несмотря на применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. Прогноз неблагоприятен при тяжелых сопутствующих пороках, развитии симптоматики в первые сутки жизни, тяжелой гипоплазии легких, двусторонней диафрагмальной грыже, тяжелом угнетении дыхания с необходимостью экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также при родах вне специализированного стационара. Первые попытки хирургического лечения дефекта у плода сопровождались очень низкой выживаемостью (29 %), хотя современные данные более оптимистичны.

У значительного числа выживших пациентов возникли тяжелые последствия со стороны легких и нервной системы с нередкой задержкой развития. Поздние последствия, по всей видимости, объясняются выживанием новорожденных с тяжелым поражением легких. 10–20 % выживших детей при выписке нуждаются в ингаляции кислорода.

Многочисленные исследования подтвердили нарушение функции легких как во время оперативного вмешательства, так и по прошествии нескольких лет. Обследование выживших детей в возрасте 6–11 лет показало существенное снижение средней объемной скорости середины выдоха и пиковой объемной скорости. Легкое на пораженной стороне обычно имеет большие размеры, чем прогнозировалось ранее, что свидетельствует об увеличении их остаточного объема; кровоснабжение легких снижено. Этим детям выполняли оперативное вмешательство в те годы, когда экстракорпоральная мембранная оксигенация еще не применялась. Исследования функции легких у новорожденных показали, что при более низких показателях общей и динамической податливости легких и дыхательных объемов выше потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации. После оперативного вмешательства у детей сохраняется синдром реактивной дисфункции бронхов, иногда отмечаются рестриктивные нарушения, что связывают с тяжестью исходной дыхательной недостаточности.

У выживших пациентов отмечают также неврологические нарушения. В группе детей с потребностью в экстракорпоральной мембранной оксигенации их частота выше (67 % против 24 %). Эти

нарушения аналогичны таковым у детей, которым проводили экстракорпоральную мембранную оксигенацию по другой причине, и включают преходящую или стойкую задержку развития, нарушения зрения и слуха, судороги, изменения данных КТ. Большинство неврологических нарушений — легкие или умеренные.

Рост и питательный статус обычно нарушены у больных с потребностью в экстракорпоральной мембранной оксигенации. К 2 годам жизни 40–50 % детей соответствуют 21-му перцентилю соотношения массы тела и роста. Прочти у всех детей в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации развивается рефлюкс-эзофагит, а 20 % приходится выполнять фундопликацию. При многоводии у новорожденных отмечают расширение пищевода и нарушение его моторики, которое, впрочем, разрешается до года.

К поздним последствиям относят воронкообразную грудную клетку, сколиоз, стойкую легочную гипертензию и рецидивирующую грыж. У детей до года с крупным дефектом диафрагмы, который требует наложения синтетической заплаты, частота рецидива составляет 20–40 %.

Выжившие пациенты с диафрагмальной грыжей, особенно при постоянной экстракорпоральной мембранной оксигенации, имеют разнообразные поздние нарушения, которые обычно ослабевают по мере взросления ребенка; тем не менее он нуждается в пристальном контроле различными специалистами.

454.1. ГРЫЖА МОРГАНЬИ

Переднемедиальный диафрагмальный дефект в области отверстия Морганьи отмечается у 2 % больных с диафрагмальной грыжей. В грыжевом мешке обычно содержится поперечная ободочная и тонкая кишка. Симптомы со стороны ЖКТ, как правило, развиваются по прошествии периода новорожденности. Всем пациентам показано хирургическое лечение; оптимальным оперативным доступом считается лапаротомия.

454.2. ПАРАЗОФАГЕАЛЬНАЯ ГРЫЖА

Параэзофагеальная грыжа отличается от грыжи пищевода отверстия диафрагмы тем, что пищеводно-желудочный переход имеет обычное расположение. Грыжевое выпячивание желудка рядом

с пищеводно-желудочным переходом может приводить к ущемлению с перфорацией. Эта редкая диафрагмальная грыжа требует своевременного лечения.

454.3. РЕЛАКСАЦИЯ ДИАФРАГМЫ

Релаксация диафрагмы обусловлена истончением диафрагмальной мышцы, которая поднимает всю диафрагму, а чаще — переднюю часть диафрагмы. Большинство случаев релаксации диафрагмы имеет бессимптомное течение и не требует хирургического лечения. При наличии клинических проявлений и выраженной релаксации выполняют пластику диафрагмы, используя брюшной или грудной доступ.

ЛИТЕРАТУРА

- Muratore C. S., Utter S., Jaksic T. et al.* Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1171–6.
- Rasheed A., Tindall S., Cueny D. L. et al.* Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 539–44.
- Sbragia L., Paek B. W., Filly R. A. et al.* Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: Does lung to head ratio predict survival? *J Ultrasound Med* 2000; 19(12): 845–8.
- Thibeault D. W., Haney B.* Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1998; 101: 289.
- Van Meurs K. P., Robbins S. T., Reed V. L. et al.* Congenital diaphragmatic hernia: Long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1993, 122: 893.

Глава 455

Эпигастральная грыжа

Гари Э. Хартман (Gary E. Hartman)

Эпигастральная грыжа, или грыжа белой линии живота, располагается между мечевидным отростком грудины и пупком. У детей она встречается нечасто — менее 1 % грыж, которые требуют оперативного вмешательства. Аналогичный дефект ниже пупка отмечается еще реже. В большинстве

случаев содержимое грыжи представлено предбрюшинной клетчаткой, она редко имеет клинические проявления. Накопление жира в грыжевом мешке сопровождается периодическим выпячиванием по срединной линии живота. Грыжевое выпячивание тонкой кишки или других внутренних органов бывает крайне редко. Хирургическое лечение показано при клинических проявлениях или для уточнения причины объемного образования. Лечение бессимптомной грыжи белой линии живота менее понятно. Некоторые специалисты полагают, что она склонна к самостоятельному разрешению, а потому не поддерживают идею планового оперативного вмешательства. Другие авторы настаивают, что эпигастральная грыжа никогда не разрешается самостоятельно и в итоге приводит к необходимости хирургического лечения. Другие проявления помимо местной боли и болезненности живота при пальпации требуют дополнительного диагностического поиска, а не хирургического лечения грыжи.

455.1. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ГРЫЖА

Образование грыжи в месте лапаротомии встречается у детей нечасто. К факторам, которые повышают риск послеоперационной грыжи, относят повышение внутрибрюшного давления, раневую инфекцию, срединный разрез. Предпочтительно

использовать поперечный разрез, поскольку при нем образуется более прочный рубец и лучше кровоснабжение, что снижает вероятность раневой инфекции и развития послеоперационной грыжи. Хотя в большинстве случаев эта грыжа требует хирургического лечения, его проводят только после нормализации состояния больного. У некоторых пациентов послеоперационная грыжа, особенно в период новорожденности, разрешается самостоятельно. Ряд специалистов рекомендуют применять бинтование эластичным бинтом для профилактики увеличения грыжи и создания условий для самостоятельного заживления. Новорожденные с дефектом брюшной стенки — основная группа детей с послеоперационной грыжей. На первом этапе проводят консервативное лечение; оперативное вмешательство показано по достижении ребенком возраста 1 года. Ущемление отмечается очень редко и служит основанием для неотложного хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Coats R. D., Helikson M. A., Burd R. S.* Presentation and management of epigastric hernias in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1754–6.
- Neblett K. W., Holcomb T. M.* Umbilical and other abdominal wall hernias. In: *Pediatric Surgery* / K. W. Ashcraft, T. M. Holder (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — P. 557–61.

Раздел 1
Развитие и функция
дыхательной системы

Глава 456

Развитие дыхательной
системы

Габриель Дж. Хаддад (*Gabriel G. Haddad*), Х. Хулио Перез Фонтан (*J. Julio Perez Fontan*)

Развитие дыхательной системы включает три различных процесса: морфогенез отдельных структур, адаптацию к нормальному дыханию и последующий рост. Первые из перечисленных процессов происходят до и непосредственно после рождения ребенка, в то время как рост органов дыхательной системы, зависящий от активности обмена вещества и потребностей других систем организма, продолжается в течение длительного периода после рождения. Поэтому последствия травмы дыхательной системы зависят не только от тяжести и продолжительности патологического воздействия, но и фазы развития органов дыхания. Так, например, нарушение морфогенеза ведет к тяжелым и зачастую необратимым последствиям со стороны дыхательной системы, не совместимым с жизнью. В свою очередь, повреждения органов дыхания на более поздних этапах развития обычно обратимы и компенсируются в процессе роста организма.

Развитие дыхательной системы плода: морфогенез. У человека, равно как и других мле-

копитающих, морфогенез дыхательной системы состоит из пяти основных этапов (рис. 456.1). *Эмбриональный период* начинается на 4-й неделе внутриутробного развития и характеризуется появлением примитивных воздухоносных путей в виде выпячивания энтодермы на вентральной поверхности первичной кишки. В скором времени это выпячивание делится на две бронхиальные почки, которые погружаются в мезенхиму, отделяя первичную кишку от полости целома. Дальнейшее развитие бронхиальных почек происходит сначала путем отделения ветвей от основного ствола, а затем — асимметричным дихотомическим делением бронхов.

Важнейшую роль в формировании легких на протяжении эмбрионального периода играет околобронхиальная мезенхима, или *спланхноплевра*. Плотный контакт мезенхимы и эпителия бронхиальных почек способствует последующему делению воздухоносных путей. Основные факторы, стимулирующие деление бронхов, до настоящего времени четко не определены. Ряд исследователей относят к ним секрецию факторов роста фибробластами мезенхимы под действием стероидных гормонов, специфические взаимодействия внеклеточных компонентов мезенхимы и прямой контакт фибробластов с клетками энтодермы посредством пор в базальной мембране. Доказано, что различные типы взаимодействия мезенхимы и бронхиальных почек приводят к формированию отдельных органов.

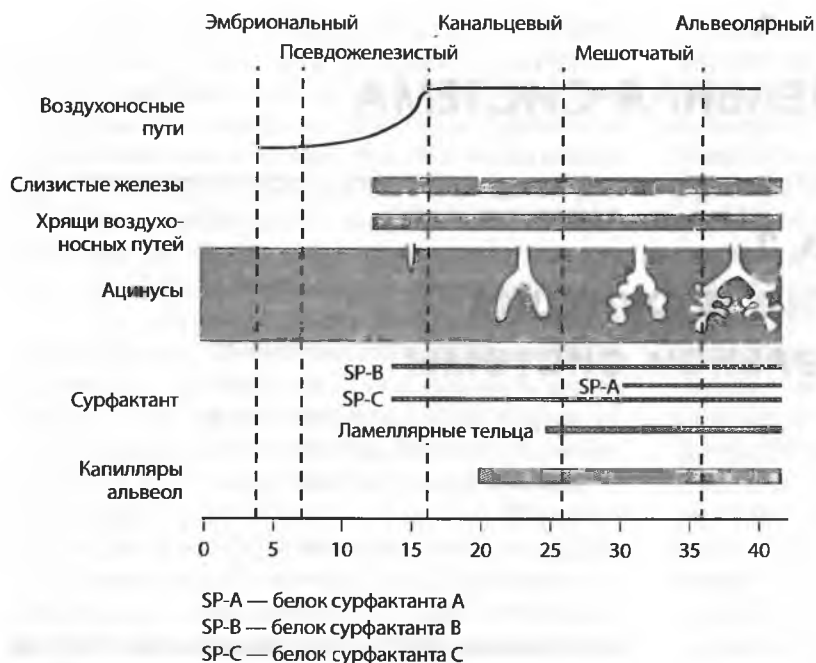


Рис. 456.1. Состояние различных структур легких на протяжении пяти внутриутробных стадий развития легких (объяснения в тексте)

Сосуды легких развиваются также из мезенхимы. Вскоре после появления бронхиальных почек их окружают сосудистые сплетения, которые берут начало из аорты и впадают в главные вены тела. Эти сосудистые сплетения объединяются с легочными артериями и венами, формируя малый круг кровообращения к 7-й неделе внутриутробного развития. Бронхиальные артерии развиваются из аорты. Все опорные структуры легких, включая плевру, межальвеолярные перегородки, гладкие мышцы, хрящи и связки, развиваются из мезенхимы.

На 6-й неделе внутриутробного развития начинается *псевдожелезистый период*, на протяжении которого легкие напоминают железу внешней секреции с плотной стромой и узкими протоками, выстланными цилиндрическими клетками. К этому моменту уже существуют крупные воздухоносные пути, окруженные легочными артериями и венами. Объединение эпителиальных складок примитивных воздухоносных путей ведет к разделению трахеи и передней кишки. Неполное слияние указанных складок обуславливает формирование *трахеопищеводного свища* — весьма распространенного врожденного порока развития. На протяжении всего псевдожелезистого периода происходит дальнейшее ветвление воздухоносных путей, включая примитивные бронхиолы, и формирование зачатков альвеол. В то же время происходит дальнейшая

дифференцировка полипотентных клеток, выстилающих трахею и главные бронхи, с образованием более тонкого многорядного эпителия. Последний включает реснитчатые, секреторные, округлые и энтерохромафинные клетки нейроэктодермального происхождения (клетки Кульчитского). К 16-й неделе внутриутробного развития удается различить слизистые железы, хрящи и гладкую мускулатуру.

Кроме того, на протяжении псевдожелезистого периода идет образование диафрагмы. Ее сухожильный центр берет начало из поперечной пластинки — листка мезодермы, расположенного между перикардом и шейкой желточного мешка. Боковые части диафрагмы образуются из плевроперитонеальных складок до момента их объединения с пищеводной брыжейкой и поперечной пластинкой. Указанные структуры разделяют брюшную и грудную полость, а также препятствуют дальнейшему росту легких в каудальном направлении. Нарушение формирования диафрагмы, особенно с левой стороны, вызывает развитие *врожденной диафрагмальной грыжи Бохдалека* (см. гл. 555). Этот дефект позволяет мигрировать органам брюшной полости в примитивную плевральную полость, смещая воздухоносные пути и сосуды легких в краиниальном направлении. В результате развивается тяжелая гипоплазия легких, особенно на стороне поражения.

В третьем периоде развития легких, названного *каналъцевым* (между 16-й и 26–28-й неделей внутриутробного развития), рост эпителия преобладает над ростом мезенхимы; воздухоносные пути приобретают характерный трубчатый вид, а в их дистальных отделах формируются ацинусы. Эпителиальные клетки последних приобретают кубовидную форму, на их поверхности появляются маркеры альвеолоцитов II типа. В свою очередь, альвеолоциты I типа значительно уплощаются, в их цитоплазме обнаруживают рыхлый эндоплазматический ретикулум и значительное количество гликогена. Капилляры дистальных бронхов образуют плотную сеть, смещаясь в сторону возможного воздушного пространства и обеспечивая возможность частичного газообмена к 22-й неделе внутриутробного развития.

Мешотчатый период морфогенеза легких приходится на 26–28-ю неделю внутриутробного развития. Основные процессы данного периода связаны с расширением терминальных отделов воздухоносных путей и формированием цилиндрических структур, называемых мешочками. На гладкой внутренней поверхности мешочков с течением времени образуются складки эпителия и перибронхиальной мезенхимы, содержащей двойной слой капилляров. Расстояние между капиллярами и возможным воздушным пространством сокращается до тех пор, пока их не будет разделять тонкая базальная мембрана.

Граница между мешотчатым и *альвеолярным периодом* зависит от того, что именно понимать под термином «альвеола». На протяжении внутриутробного периода развития альвеолы не предназначены для газообмена с атмосферным воздухом. Образование перегородок мешочков в виде вторичных гребней происходит так быстро, что многокамерные структуры, аналогичные альвеолам зрелого легкого, обнаруживаются уже на 32-й неделе внутриутробного развития. Существуют четкие свидетельства того, что скорость формирования перегородок мешочков имеет эндокринную регуляцию. Так, гормоны щитовидной железы стимулируют образование перегородок, а глюкокортикоиды делают эти изменения необратимыми (последний факт был доказан в опытах на крысах). Вместе с тем глюкокортикоиды ускоряют процесс истончения мембран альвеолярных капилляров. Помимо гормонов на развитие альвеол влияют также физические стимулы. Доказано, что для

нормального роста ацинусов необходимо их растяжение околоплодной жидкостью, содержащейся в легких, а также периодическое сжатие в результате дыхательных движений плода. Маловодие, диафрагмальная грыжа или нарушение дыхательных движений вследствие повреждений спинного мозга приводят к ослаблению воздействия физических стимулов, что способствует развитию **гипоплазии легких**, которая характеризуется значительным снижением числа альвеол.

В настоящее время известно несколько семейств генов, играющих важную роль в процессе развития легких. Семейство генов гомеодомена (гомеобокса) крайне важно для развития всех органов млекопитающих, включая дыхательную систему. С помощью методов молекулярной биологии в местах ветвления бронхов развивающихся легких мышей были выявлены транскрипты генов *Нох*-1, -2, -3, -5 и *Нох*-3, -4, -6, -7, -8. Указанные гены семейства *Нох* экспрессировались на ранней стадии развития легких, что свидетельствует об их важной роли в вопросах созревания, дифференцировки и пролиферации клеток. Доказано, что ген *Нох*-2 управляет дифференцировкой клеток в проксимальных отделах воздухоносных путей, а ген *Нох*-6 влияет на ветвление дистальных бронхов. Обратите внимание, что экспрессия большей части этих генов находится под контролем ретиноевой кислоты, поэтому она на поздних стадиях развития легких может в значительной степени стимулировать данный процесс.

Адаптация к дыханию атмосферным воздухом. Переход к нормальному дыханию сопровождается значительными изменениями в легких, которые связаны с выработкой сурфактанта, активизацией малого круга кровообращения, а также с превращением легких из секреторного в газообменный орган.

В момент первого вдоха альвеолы новорожденного расправляются. Благодаря силе поверхностного натяжения жидкости в альвеолах, а также большому количеству эластических и коллагеновых волокон легкие обладают большой упругой эластической тягой легких, под действием которой они стремятся спастись. Этому процессу препятствует сурфактант, образующий слой гидрофобных липидов на поверхности жидкости внутри альвеолы (см. т. 1, п. 41.3, и гл. 498). Легочный сурфактант — это гетерогенная смесь фосфолипидов и белков, секретруемых альвеолоцитами II типа на протяжении

мешотчатого и альвеолярного периодов развития легких плода. Признаком образования сурфактанта служит выявление в цитоплазме альвеолоцитов характерных секреторных органелл — ламеллярных телец. Последние обнаруживаются уже на 24-й неделе внутриутробного развития. Вместе с тем липиды сурфактанта, среди которых наиболее распространен фосфатидилхолин, не выявляются в амниотической жидкости до 30-й недели внутриутробного развития. Возможным объяснением подобного феномена служит значительная задержка между синтезом сурфактанта и его секрецией. Чем меньше возраст новорожденного, тем короче указанный период. Доказано, что фосфолипиды альвеол имеют место у всех детей, рожденных до 30-й недели беременности. Функция трех апопротеинов сурфактанта легких (SP-A, SP-B и SP-C) связана с распространением слоя сурфактанта по поверхности альвеол и эффективным снижением силы поверхностного натяжения. Кроме того, эти белки участвуют в повторном использовании сурфактанта и формировании миелиновых канальцев — структур хранения сурфактанта в жидком виде. Функция четвертого апопротеина SP-D окончательно не установлена.

Апопротеины и фосфолипиды сурфактанта имеют много общих аспектов регуляции. Глюкокортикоиды, например, активизируют их синтез одновременно, поэтому для профилактики болезни гиалиновых мембран у недоношенного новорожденного беременным женщинам назначают эти препараты. Следует помнить, что действие большей части стероидных гормонов связано с длительным синтезом мРНК, поэтому их следует назначать заблаговременно до родов. Гормоны щитовидной железы также стимулируют выработку фосфолипидов путем воздействия на специфические рецепторы, однако почти не влияют на синтез апопротеинов. β -адреностимуляторы и другие препараты, повышающие уровень клеточного цАМФ, напротив, повышают синтез апопротеинов и секрецию фосфатидилхолина в дыхательные пути, но не влияют на выработку фосфолипидов. Отрицательное воздействие на продукцию белков и фосфолипидов сурфактанта оказывают инсулин, андрогены, гипергликемия и кетоацидоз. Данное обстоятельство объясняет высокую распространенность болезни гиалиновых мембран у детей, рожденных от страдающих диабетом матерей, а также легкую задержку созревания легких у плода мужского пола по сравнению с женским.

Белки и липиды сурфактанта играют также важную роль в иммунных реакциях легких, хотя молекулярные механизмы этих процессов до конца не установлены. Белки сурфактанта А и D относятся к лектинам, а их гены — к семейству коллектинов. Указанные белки, которые выявляют как в легких, так и в сыворотке крови, стимулируют фагоцитоз и хемотаксис, выработку свободных радикалов и активных форм кислорода, а также регулируют продукцию цитокинов иммунными клетками. В свою очередь, липиды сурфактанта угнетают иммунные реакции легких. Вполне возможно, что соотношение между белками и липидами сурфактанта определяет состояние иммунного статуса в легких. В экспериментах на мышах с дефицитом апопротеина-A в результате инактивации соответствующих генов было показано, что вероятность инфекционных заболеваний легких у них значительно повышена.

Легкие плода — это секреторный орган, который на протяжении всей беременности секреторует в просвет воздушных путей жидкость, обогащенную ионами K^+ , H^+ и Cl^- . Последняя играет важную роль в развитии ацинусов, поскольку постоянное повреждение трахеи в экспериментах на животных приводило к выраженной гипоплазии легких. Вместе с тем секреция жидкости несовместима с дыханием, поэтому по мере приближения к родам продукция жидкости прогрессивно снижается. С началом родов секреция Cl^- и жидкости в дыхательные пути замещается на абсорбцию Na^+ и воды. В экспериментах на животных смена ионного транспорта наблюдалась в ответ на введение высоких доз β -адреностимуляторов. Логично, что введение блокатора натриевых каналов амилорида замедляет выведение жидкости из легких новорожденного. Остаточное количество жидкости после родов абсорбируется в течение нескольких часов кровеносными и лимфатическими сосудами легких. Все клеточные элементы, отвечающие за секрецию и абсорбцию жидкости в легких, до настоящего времени не установлены. Теперь стало очевидным, что для обеспечения секреции жидкости зрелый альвеолярный эпителий не требуется, поскольку указанный процесс имеет место задолго до развития альвеол и цилиндрических структур — мешочков. Что же касается абсорбции жидкости, то в ней главная роль отводится именно альвеолоцитам. Предполагают, что основную функцию в процессе абсорбции жидкости берут на себя гль-

веолоциты II типа, количество которых у новорожденных значительно больше по сравнению с взрослых человеком. Кроме того, метаболические потребности этих клеток наиболее приспособлены для активного ионного транспорта.

В последнее время были выявлены основные переносчики и каналы клеток легких, ответственные за транспорт воды и ионов у новорожденных. Наиболее распространены чувствительные к амилориду апикальные натриевые каналы, которые обеспечивают абсорбцию натрия и воды из просвета воздушных путей и почечных канальцев. Доказано, что деятельность этих каналов на раннем этапе жизни поддерживает жизненно важные функции организма.

В процессе рождения сопротивление легочных сосудов снижается, что способствует началу кровообращения по малому кругу. Причина снижения сопротивления — воздействие расширенной легочной ткани на сосудистую стенку извне, а также ослабление гладкой мускулатуры легочных артерий вследствие повышения концентрации кислорода в альвеолах и выделения эндогенных вазодилаторов. Полное разделение малого и большого круга кровообращения происходит в момент закрытия овального отверстия и артериального протока. Это приводит к значительному подъему парциального давления кислорода в крови, которое сохраняется неизменным во всех отделах организма. Сопротивление легочных сосудов продолжает непрерывно снижаться на протяжении последующих нескольких недель после рождения в результате перестройки их гладкой мускулатуры.

Развитие легких после рождения. Развитие легких после рождения включает две фазы, которые отличаются друг от друга скоростью роста отдельных компонентов легких. Первая фаза, которая продолжается до возраста 18 мес., характеризуется неравномерным увеличением поверхности газообмена и объема легочной ткани, участвующей в этом процессе. Объем капилляров растет значительно быстрее, чем объем воздушного пространства, который, в свою очередь, превышает по данному показателю объем плотной ткани легких. Указанные изменения развиваются по мере появления новых межальвеолярных перегородок, количество которых становится постоянным к концу второго года жизни. Усложнение альвеолярных структур обусловлено также их удлинением и появлением новых складок. Вскоре после рождения двойная

система капилляров межальвеолярной перегородки превращается в одиночную. В то же самое время продолжает расти артериовенозная сеть ацинусов, а в медиальном слое артерий — элементы гладкой мускулатуры.

Вторая фаза характеризуется более пропорциональным ростом отдельных компонентов легких. Несмотря на возможность образования новых альвеол, основная причина роста легких заключается в увеличении размеров и сложности существующих ацинусов. Поверхность альвеол и капилляров увеличивается согласно их объему, поэтому величина легких начинает соответствовать росту ребенка. Вместе с тем окончательные размеры легких зависят от таких факторов, как физическая активность ребенка и степень оксигенации крови. Весьма вероятно, что те же причины влияют и на компенсаторные возможности легких, которые проявляются при их заболеваниях и травмах.

ЛИТЕРАТУРА

- Bucher U., Reid L.* Development of the intrasegmental bronchial tree: The pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. *Thorax* 1961; 16: 207.
- Gross I.* Regulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol* 1990; 259: L337.
- Langston C., Kida K., Reed M. et al.* Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 607.
- O'Brodovich H.* Epithelial ion transport in the fetal and perinatal lung. *Am J Physiol* 1991; 261: C555.
- Tchepichev S., Ueda J., Canessa C. et al.* Lung epithelial Na channel subunits are differentially regulated during development and by steroids. *Am J Physiol* 1995; 269: C805.

Глава 457

Регуляция дыхания

Габриель Дж. Хаддад
(Gabriel G. Haddad)

Необходимость знания основных принципов регуляции дыхания у ребенка объясняется следующими факторами. Во-первых, большая часть заболеваний у детей характеризуется поражением одного или нескольких элементов системы регуляции ды-

хания (например, апноэ, обструкция дыхательных путей, тяжелая астма, гиповентиляция, сердечная недостаточность или гипоксемия различного генеза). Во-вторых, изменения различных элементов системы регуляции дыхания происходят при переходе к нормальному дыханию. В-третьих, изучение тонких механизмов контроля дыхания со стороны ЦНС способствует пониманию общих принципов деятельности головного мозга ребенка.

Отрицательная обратная связь системы регуляции дыхания и дыхательного центра головного мозга. Основная цель отрицательной обратной связи системы регуляции дыхания с дыхательным центром головного мозга — поддержание нормального газового состава крови с учетом эффективности потребления энергии. Термин «*отрицательная обратная связь*» предложен потому, что дыхательный центр головного мозга стремится компенсировать все отклонения газового состава крови от нормы. Так, при повышении парциального давления углекислого газа крови в результате обструкции дыхательных путей дыхательный центр стимулирует вентиляцию альвеол, снижая тем самым содержание газа в альвеолярном воздухе. Аfferентное звено системы регуляции дыхания состоит из рецепторов воздушных путей, которые информируют дыхательный центр об основных параметрах дыхания (например, о степени растяжения легких). К тому же звену относят сонный гломус, информирующий дыхательный центр о парциальном давлении кислорода и pH крови. Эfferентное звено системы регуляции дыхания отвечает за выполнение импульсов ЦНС, направленных на стимуляцию или ослабление деятельности дыхательных мышц. Основой дыхательной мускулатуры служат диафрагма и межреберные мышцы. Ниже будет показано, что сопротивление дыхания и показатели легочной вентиляции зависят в первую очередь от скорости и объема сокращения дыхательной мускулатуры.

Роль дыхательного центра в интеграции входящей информации и выработке соответствующих стимулов. К сожалению, до настоящего времени остаются неизвестными точная локализация и механизм действия дыхательного центра головного мозга. К наиболее вероятным участкам расположения нейронов, контролирующим дыхание, относят ядро одиночного пути ствола мозга (*nucleus tractus solitarius*), а также двойное ядро (*nucleus ambiguus*). Кроме того, в продолговатом мозге вы-

явлена еще одна область нейронов (*pre-Botzinger complex*), которая отвечает за ритм дыхания. Тем не менее природа центрального регулятора ритма дыхания до сих пор остается неясной. Вполне возможно, что дыхательный центр представляет собой группу нейронов, формирующих временную сеть либо группу эндогенных (условных) излучателей импульсов. В первом случае дыхательные нейроны не имеют индивидуальных отличий, позволяющих им изменять трансмембранный потенциал с четкой периодичностью во времени. Понятно, что такие нейроны *не* похожи на клетки синусового узла сердца. Синаптическое взаимодействие нейронов, образующих сеть, будет способствовать формированию общего периодического потенциала, который и играет главную роль в стимуляции дыхательной мускулатуры. Во втором случае клетки дыхательного центра будут напоминать по функции кардиомиоциты синусового узла, вызывающие эндогенные потенциалы даже в отсутствие плотного контакта со своим окружением. Вариант условных излучателей импульсов связан с такой функцией нейронов, когда стимуляторами их деятельности служат особые химические вещества — нейротрансмиттеры. В любом случае колебания потенциалов из нейронов ствола мозга распространяются по мотонейронам диафрагмального нерва к диафрагме и другим дыхательным мышцам, обеспечивающим газообмен альвеол. В настоящее время остается загадкой, каким образом импульсы из дыхательного центра распределяются по большому числу дыхательных мышц, чтобы обеспечить адекватный газообмен с наименьшим энергопотреблением. При некоторых патологических состояниях происходит нарушение синхронизации работы диафрагмы и мышц грудной клетки, что снижает эффективность газообмена в альвеолах.

Значимость аfferентной импульсации в инициации и изменении характера дыхания. Каждое мгновение огромное число импульсов из периферических рецепторов оцениваются в дыхательном центре ствола головного мозга. Показатели интенсивности растяжения ткани, температуры и газового состава вдыхаемого воздуха анализируются хемо- и механорецепторами гортани и верхних дыхательных путей. Информацию в дыхательный центр ствола мозга передает верхний гортанный нерв и блуждающий нерв (X пара черепных нервов). Последние объединяются на уровне узловатых ганглиев. Изменение напряжение углекислого

газа и кислорода крови регистрируют аортальные и каротидные тельца, которые передают соответствующую информацию с помощью синокаротидного нерва (нерв Геринга, ветвь языкоглоточного нерва). Температурные изменения и метаболические нарушения регистрируют рецепторы кожи и слизистых оболочек, а также нейроны гипоталамуса, передавая импульсы в ствол мозга по центральным и спинальным трактам. В настоящее время доказано, что в качестве рецепторов дыхательного центра выступает не только периферическая нервная система. Так, рецепторы углекислого газа расположены также на вентральной поверхности продолговатого мозга, а информация об эмоциях и настроении человека, влияющая на дыхание, исходит от лимбической системы (миндалевидное тело, гиппокамп) и высших нервных центров.

В экспериментальных исследованиях было показано, что афферентная импульсация из периферической и центральной нервной системы не является обязательным фактором активности дыхательного центра. Выделение комплекса ствол мозга — спинной мозг из организма животного сопровождалось ритмической импульсацией диафрагмального нерва на протяжении нескольких часов. В другом исследовании *in vivo* при одновременном блокировании нескольких рецепторных систем сохранялся врожденный ритм дыхания. Вместе с тем все опыты *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что торможение афферентной импульсации под действием изменения концентрации углекислого газа и кислорода в периферической крови сопровождалось замедлением врожденного ритма дыхания. Таким образом, показано, что периферические термо-, хемо- и механорецепторы в комплексе с афферентными нервными путями обладают регуляторным влиянием на дыхательный центр ствола мозга.

Доказано, что чувствительность к афферентным стимулам у новорожденных выражена более значительно, а кашлевой рефлекс угнетает дыхание. Аспирация и стимуляция гортанных рецепторов у недоношенных детей, которые не способны к сильному кашлю, особенно в условиях анемии, гипогликемии или глубокого сна, могут привести к тяжелым, угрожающим жизни осложнениям.

Иерархическая система интеграции информации и выработки стимулов в дыхательном центре ствола мозга. Дыхательные мышцы помимо собственно дыхания выполняют ряд разно-

образных функций. К примеру, диафрагма и некоторые мышцы передней брюшной стенки принимают участие при кашле и натуживании. При других условиях деятельность дыхательной мускулатуры может в значительной степени тормозиться. Так, в процессе разговора чувствительность дыхательного центра к гиперкапнии существенно снижается. Кроме того, ограничение активности дыхательной мускулатуры и снижение парциального давления кислорода в крови отмечают у детей раннего возраста при кормлении их грудью или из бутылочки. Таким образом, в зависимости от условий окружающей среды дыхательный центр способен ингибировать или, напротив, активизировать внешние стимулы. Нейронная сеть ствола головного мозга обладает иерархической структурой и регулирует активность дыхательной системы в зависимости от условий окружающей среды.

Качественные изменения сознания существенно влияют на реактивность дыхательного центра по отношению к афферентным стимулам. Например, тормозное влияние коры на активность тройничного нерва менее выражено в фазу медленного сна по сравнению с фазой быстрого сна или бодрствованием. Таким образом, максимальное воздействие тройничного нерва на дыхание происходит именно в фазу медленного сна. Кроме того, чувствительность дыхательного центра к афферентным стимулам зависит от возраста ребенка и степени зрелости структур мозга в целом.

Теорию иерархичной системы дыхательного центра подтверждает тот факт, что ряд афферентных импульсов заметно влияет на дыхание, в то время как другие стимулы могут в этом не участвовать. Некоторые экспериментальные исследования показали, что стимуляция гортанного нерва оказывает мгновенное выраженное воздействие на дыхательный центр, приводя к мощному торможению дыхания в течение нескольких миллисекунд. Указанный рефлекс сохраняется даже в условиях общей анестезии, когда влияние коры на ствол головного мозга в значительной степени ограничено. Данное обстоятельство важно учитывать у детей с частыми приступами апноэ, поскольку общая анестезия или введение седативных средств могут провоцировать и отягощать эти приступы.

Созревание дыхательных мышц в постнатальный период. Для эффективной вентиляции легких необходимо координированное взаимодействие дыхательной мускулатуры грудной стенки (диафраг-

мы, межреберных мышц) и верхних дыхательных путей (включая гортань и глотку) при различных обстоятельствах, характеризующихся изменением ритма дыхания. Характер дыхания у грудных детей таков, что сокращение некоторых мышц верхних дыхательных путей происходит на ранней стадии вдоха. Подбородочно-язычная мышца (*m. genioglossus*) смещает язык вперед, препятствуя асфиксии, а голосовые связки отводятся, снижая сопротивление дыхательных путей во время вдоха. Вместе с тем гортанные мышцы изменяют сопротивление дыхательных путей и на выдохе. Несоответствие активности мышц глотки и диафрагмы, их разная чувствительность по отношению к стимулам хемии и механорецепторов приводят к обструктивному апноэ у детей всех возрастов.

В настоящее время доказано, что функция *дыхательных мышц* грудной стенки существенно изменяется по мере развития новорожденного ребенка. К примеру, с течением времени происходит изменение характера иннервации дыхательных мышц. У взрослых одно мышечное волокно иннервируется одним мотонейроном, а для новорожденных характерна *полинейронная иннервация*, при которой одно и то же мышечное волокно контактирует с аксонами разных мотонейронов. В экспериментальных исследованиях было показано, что по прошествии нескольких недель с момента рождения в зависимости от вида животного иннервация мышечных волокон перестраивается по взрослому типу; у человека этот показатель для диафрагмы, имеющей до 200 волокон, не установлен.

В процессе развития ребенка происходит существенное изменение строения пре- и постсинаптической мембраны, а также метаболизма ацетилхолина. В эксперименте на крысах было показано, что количество необходимого ацетилхолина для вызова потенциала на постсинаптической мембране у новорожденных крыс существенно меньше по сравнению с взрослыми особями. Высокая частота стимуляции волокон диафрагмы у новорожденных приводит в итоге к нарушению нервно-мышечной передачи. Причиной может служить как неодинаковый метаболизм ацетилхолина у новорожденных и взрослых, так и различное строение нервно-мышечных синапсов. Созревание диафрагмы по мере развития ребенка связано не только с увеличением числа *мышечных волокон*, но и с изменением их типа. В настоящее время неизвестно, какие мышечные волокна человека более устойчивы к воз-

действию активных радикалов и менее утомляемы. Вместе с тем сравнение саркоплазматического ретикулула мышечных волокон показало, что у новорожденных он развит менее значительно и это приводит к замедлению высвобождения и повторного захвата ионов кальция. Отсутствие развитого саркоплазматического ретикулула у новорожденного способствует увеличению времени сокращения и расслабления волокна, а это ограничивает окислительный метаболизм под нагрузкой.

Грудная стенка новорожденного очень податливая, поэтому в фазе быстрого сна, когда межреберные мышцы находятся под тормозным влиянием дыхательного центра, основная нагрузка приходится на диафрагму. В положении спящего ребенка на спине каждый вдох сопровождается смещением грудной клетки вниз, брюшная стенка поднимается вверх, что обуславливает дополнительную нагрузку на дыхательную систему. Диафрагма новорожденного производит за единицу времени значительно большую работу по сравнению с взрослым человеком. Возможно, это и служит причиной широкого распространения среди новорожденных синдрома дыхательной недостаточности и утомляемости дыхательных мышц.

Различия в реактивности дыхательной системы на внешние стимулы у взрослых и детей. В настоящее время доказано, что дети младшего возраста и новорожденные имеют иной характер ответной реакции дыхательной системы на внешние стимулы по сравнению с взрослыми. В условиях низкого парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе дыхание новорожденного не только не активируется, но в ряде случаев и снижается до базального уровня. Вместе с тем угнетение дыхания не сопровождается гиперкапнией, что свидетельствует о физиологическом характере подобной ответной реакции. Показано, что ответная реакция новорожденного на дефицит кислорода занимает промежуточное положение между теми картинами, которые наблюдают у взрослых и у плода. Обратите внимание, что в последнем случае снижение поступления кислорода приводит к полному прекращению дыхательных движений плода. Конкретный механизм ответной реакции новорожденного на гипоксию до конца не изучен. Помимо особенностей метаболических путей в процессе борьбы с гипоксией, основные различия сводятся к особым механическим свойствам легких и дыхательных путей, а также к различной степе-

ни зрелости хеморецепторов каротидных телец и мембраны центральных нейронов. Доказано, что стойкость к гипоксии большей части тканей новорожденного (включая сердце, головной мозг и почки) существенно выше по сравнению с таковыми у взрослого человека. Это объясняется способностью клеток новорожденного к метаболизму лактата и кетонов, угнетению метаболизма в условиях существенной гипоксии, а также различными механизмами синтеза некоторых белков (например, белков теплового шока).

Реактивность детей к гиперкапнии также существенно снижена. Полагают, что причиной тому служит как врожденное ограничение чувствительности к углекислому газу, так и существенные различия в механических функциях легких по сравнению с взрослыми.

Несмотря на описанные выше существенные изменения периферических звеньев дыхательной системы по мере взросления ребенка, основная роль все же отводится созреванию центральных нейронов. С течением времени мотонейроны диафрагмы увеличиваются, однако сопротивление их мембраны снижается вследствие изменения геометрии и характера роста дендритов, числа ионных каналов на поверхности мембраны, а также увеличения количества синапсов на мотонейронах. Повышается также скорость проведения импульсов по аксонам, а длительность потенциала действия мотонейронов ядер подъязычного и диафрагмального нерва сокращается. Сходные изменения наблюдаются и в других клетках нервной системы. Так, мотонейроны ядра одиночного пути приобретают способность к усилению частоты импульсации. Кроме того, увеличивается их способность к интеграции и взаимодействию, что, в свою очередь, также влияет на реактивность дыхательной системы в ответ на внешние стимулы.

Клинические проявления

Апноэ (см. т. 1, п. 41.2). Апноэ называют дыхательную паузу продолжительностью более 3 SD от среднего времени акта дыхания для конкретного возраста ребенка. Указанное определение требует сведений о среднем времени акта дыхания для детей определенного возраста и не выделяет короткие либо длинные дыхательные паузы. Альтернативным определением апноэ служит дыхательная пауза, которая сочетается с изменениями деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Потребление кислорода на массу тела новорожден-

ного существенно выше по сравнению с тем же показателем у взрослого человека, поэтому даже незначительная дыхательная пауза на протяжении нескольких секунд может привести к тяжелым последствиям, особенно у недоношенных новорожденных. Небольшой дыхательный объем легких и скудные запасы кислорода в организме ребенка делают эту проблему еще более актуальной. Независимо от возраста ребенка задержка дыхания встречается значительно чаще во сне, чем при бодрствовании. Частота и продолжительность апноэ у ребенка зависят от возраста и фазы сна. Наиболее опасной в этом плане является фаза быстрого сна; по мере взросления продолжительность и частота апноэ снижаются.

Данные относительно патогенеза апноэ противоречивы. В настоящее время доказано, что апноэ во сне возможно как у доношенных новорожденных, так и у детей более старшего возраста и даже взрослых. Ряд исследователей полагают, что апноэ — это нормальный физиологичный процесс, а его отсутствие свидетельствует об отклонении от нормы. Вместе с тем длительное апноэ ведет к угрожающим жизни осложнениям. Патогенез таких дыхательных пауз может быть связан с основным заболеванием. Кроме того, в каждом случае необходимо собрать перинатальный анамнез, а также уточнить причину паузы, которая может быть связана с нарушением центральной либо периферической регуляции дыхания. Длительные эпизоды апноэ требуют специфического лечения с учетом конкретных звеньев патогенеза заболевания.

Обструкция верхних дыхательных путей (см. т. 5, п. 604.5 и гл. 470). Частота обструкции верхних дыхательных путей у детей во сне продолжает неуклонно повышаться. В ряде случаев у этих детей отмечают аномалии строения верхних дыхательных путей: гипертрофия аденоидов и небных миндалин, обусловленная рецидивирующей инфекцией, пороки развития лицевого черепа, микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти) и мышечная гипотония. Чаще всего обструкция верхних дыхательных путей развивается в ротоглотке — пространстве между задней стенкой глотки, мягким небом и подбородочно-язычной мышцей. Во время сна (особенно в быстрой его фазе) тонус мышц ротоглотки снижается, что и служит провоцирующим фактором обструкции. Неотложная терапия направлена на устранение причины обструкции.

ЛИТЕРАТУРА

- Haddad G. G. Cellular and membrane properties of brainstem neurons in early life. In: Lung Biology in Health and Disease, vol. 53, Developmental Neurobiology of Breathing / G. G. Haddad, J. Farber (eds.). — New York: Marcel Dekker, 1991. — P. 591–614.
- Haddad G. G., Donnelly D. F., Bazy A. R. Developmental control of respiration: Neurobiologic basis. In: Lung Biology in Health and Disease, vol. 79, Regulation of Breathing / J. A. Dempsey, A. I. Pack (eds.). — New York: Marcel Dekker, 1994. — P. 743–85.
- Smith J. C., Ellenberger H. H., Ballanyi K. et al. Pre-Botzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991; 254: 726–9.

Глава 458

Патогенез нарушений дыхания

Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan), Габриель Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)

Дыхательная система человека состоит из нагнетательного механизма (дыхательные мышцы, грудная стенка, воздухоносные пути), области газообмена (структуры между воздушным пространством и легочными капиллярами) и дыхательного центра, объединенного в единую сеть с химическими и механическими рецепторами. Последние расположены как в системе кровообращения, так и по всей поверхности самой дыхательной системы. Основой подобной структуры является тесное взаимодействие дыхания и кровообращения, которое обеспечивает не только эффективный газообмен, но и своевременное изменение объема поглощаемого кислорода и выделяемого углекислого газа в зависимости от условий окружающей среды. Нарушение деятельности отдельных звеньев дыхательной системы либо их взаимодействия с системой кровообращения приводит к различным клиническим состояниям, самые тяжелые из которых характеризуются изменением парциального давления кислорода (P_{O_2}) и углекислого газа (P_{CO_2}) в артериальной крови. Подобные состояния носят название дыхательной недостаточности.

Угнетение дыхания и дыхательная недостаточность. Функция дыхательной системы регулируется высочувствительной сетью нейронов, которая интегрирует сигналы от хеморецепторов вентрального ретикулярного ядра продолговатого мозга (центральные хеморецепторы, чувствительные к изменению рН и P_{CO_2}) и каротидных телец (периферические хеморецепторы, чувствительные к изменению P_{O_2}), а также от механорецепторов легких. Повышение P_{CO_2} артериальной крови (гиперкапния) и снижение P_{O_2} (гипоксемия) вызывают немедленный ответ в виде импульсов из дыхательного центра к дыхательным мышцам. Распределение импульсов осуществляется таким образом, что часть из них попадает к диафрагме, а меньшая доля стимулирует дополнительную дыхательную мускулатуру — мышцы брюшной стенки и лестничные мышцы. Увеличение минутного объема дыхания (функции дыхательного объема и частоты дыхания) может при определенных условиях нормализовать газовый состав крови. Таким образом, заболевания дыхательной системы сопровождаются объективными признаками снижения эффективности дыхания либо субъективными проявлениями в виде чрезмерных усилий человека, предпринимаемых для адекватного обеспечения кислородных потребностей организма в условиях повышенной физической нагрузки или лихорадки.

Сочетание артериальной гипоксемии и, особенно, гиперкапнии с отсутствием признаков стимуляции дыхательной системы свидетельствует в первую очередь о нарушении центральной регуляции дыхания. Причиной тому может служить повреждение головного мозга (травма, внутричерепное кровоизлияние), ятрогенное лекарственное торможение дыхательного центра (передозировка опиоидов), а также дисфункция или повреждение мотонейронов спинного мозга, иннервирующих дыхательную мускулатуру (полиневрит).

Частота и сила сокращения дыхательных мышц зависит в первую очередь от стимулов механорецепторов, расположенных по всей поверхности дыхательных путей, паренхимы легких и грудной стенки. Продолжительность вдоха и выдоха, дыхательный объем и последовательность сокращения дыхательных мышц определяет активность нейронов продолговатого мозга. Таким образом происходит регуляция оптимального газообмена в конкретных условиях окружающей среды. Опыт-

ный врач по характеру дыхания способен судить о патологическом процессе в организме.

Работа дыхательной мускулатуры и энергетическая потребность дыхания. Большая часть заболеваний дыхательной системы сопровождается нарушением механических функций легких и грудной стенки. С точки зрения патологической физиологии все эти заболевания усиливают работу дыхательной мускулатуры, направленную на поддержание нормального газового состава крови. Чаще всего увеличения работы удастся добиться путем повышения частоты импульсации со стороны дыхательного центра, которое проявляется в виде *одышки* (*респираторный дистресс*). Развитие этого патологического процесса приводит в итоге к *дыхательной недостаточности*, когда дыхательная мускулатура не способна выполнять все команды, поступающие со стороны дыхательного центра (см. п. 458.1).

Работа дыхательной мускулатуры определяется разницей объемов легких сначала до и после вдоха, а затем до и после выдоха. На графике она имеет вид площади, расположенной между кривыми «объем–давление» для легких и грудной стенки и осью ординат (рис. 458.1). Отношение между объемом и давлением определяется тем усилием, которое необходимо для растяжения ткани легкого, либо тем сопротивлением, которое оказывают дыхательные пути во время прохождения воздуха. Таким образом, работу дыхательной системы можно оценить с помощью одного значения, отражающего потребление энергии для совершения дыхания.

Рестриктивные и обструктивные нарушения дыхания. Питательные вещества, поступающие с кровью к дыхательной мускулатуре, обеспечивают последние энергией для сокращения. Впоследствии энергия трансформируется в работу либо рассеивается в виде тепла. В зависимости от типа трансформации энергии работу дыхательной системы подразделяют на два варианта.

При первом варианте имеет место обратимая перестройка альвеолярной поверхности, разделяющей жидкую и воздушную среду, поскольку во время вдоха происходит растяжение легких и грудной стенки. Таким образом, запасенная при вдохе энергия может быть использована при выдохе. Эти процессы отражают *эластические* свойства легочной ткани. Примером может служить резиновая лента, которая запасает энергию во время растяжения и выделяет энергию по мере возвращения к начальной форме.

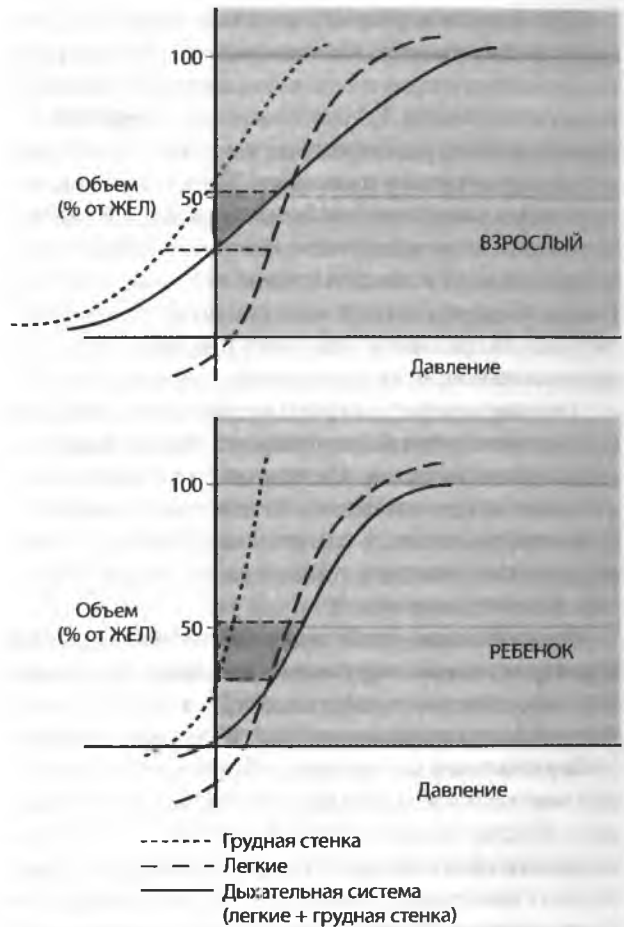


Рис. 458.1. Идеальные кривые «объем–давление», отражающие эластичность легких, грудной стенки и дыхательной системы в целом у детей и взрослых. Объем указан в процентах от жизненной емкости легких (ЖЕЛ). При любом объеме давление, создаваемое дыхательными мышцами для противодействия эластической тяге дыхательной системы, соответствует сумме эластической тяги легких и грудной клетки. Пересечение кривой с осью ординат отражает тот момент, когда каждый из компонентов дыхательной системы находится в состоянии покоя (т. е. тот объем, при котором эластическая тяга равна нулю). Кривая «объем–давление» для легких одинакова у взрослых и детей. Вместе с тем соответствующая кривая для грудной стенки более крутая в детском возрасте, поэтому объем в состоянии покоя дыхательной системы имеет меньшее значение по сравнению с взрослыми. *Заштрихованная площадь* — работа, которую совершает дыхательная мускулатура при вдохе. Эта работа имеет большее значение у детей, поскольку эластическая тяга грудной клетки, в отличие от взрослых, не участвует в процессе вдоха (Pérez Fontán J. J. Mechanics of breathing. In: Perinatal and Pediatric Pathophysiology: A Clinical Perspective / P. D. Gluckman, M. A. Heymann (eds.). — London: Edward Arnold, 1993)

При втором варианте имеет место необратимая перестройка молекул. Запасаемая при этом энергия рассеивается в виде тепла либо разносится по организму кровотоком. Все механические процессы, сопровождаемые рассеиванием энергии, происходят только при условии движения. Таким образом, потери тепла зависят от частоты дыхания. Снижение давления в альвеолах под действием мышц вдоха сопровождается поступлением воздуха в легкие. Скорость перемещения воздуха зависит в первую очередь от градиента давления и обратно пропорциональна сопротивлению воздухоносных путей.

Точная диагностика поражения легких и выбор адекватного лечения основаны на оценке варианта нарушения дыхания. *Рестриктивные нарушения* дыхания сопровождаются изменением *эластических* свойств легких, в то время как *обструктивные нарушения* связаны с повышением *резистентности* дыхательных путей.

Эластические свойства дыхательной системы и рестриктивные нарушения дыхания. Доказано, что эластические свойства дыхательной системы зависят от состояния легких и грудной стенки. Поверхностное натяжение, обусловленное пленкой жидкости в альвеолах, препятствует растяжению легких. Данный эффект особенно выражен в условиях максимального выдоха, когда размеры альвеол невелики, а поверхностное натяжение, согласно закону Лапласа, способствует повышению внутреннего давления. Монослой гидрофобных молекул сурфактанта на поверхности жидкого слоя альвеол в значительной степени снижает это давление. В условиях максимального выдоха пленка сурфактанта существенно толще, а значит, и снижение поверхностного натяжения происходит более эффективно. Однако даже при условии достаточного количества сурфактанта в альвеолах на долю поверхностного натяжения приходится не более 65 % общей эластической тяги легких. Снижение количества сурфактанта либо его функциональная неполноценность (*болезнь гиалиновых мембран*, см. т. 1, п. 41.3) сопровождается повышением эластической тяги легких и спадением альвеол.

В настоящее время доказано, что эластические и коллагеновые волокна легких обеспечивают важную опорную функцию, поддерживая стенки альвеол и межальвеолярные перегородки. Комплекс волокон образует особую сеть, обладающую хорошей способностью к растяжению и сокращению. Помимо обеспечения возможности значительно-

го изменения объема легких без тенденции к разрыву ткани, альвеолярный сурфактант и фиброзный каркас играют важнейшую роль в поддержании стабильности альвеол и дыхательных путей. Снижая поверхностное натяжение, сурфактант препятствует объединению небольших альвеол в одну крупную полость (примером может служить мыльная пена, в которой пузырьки имеют тенденцию к объединению). Объединяя отдельные структуры легких друг с другом, межальвеолярные перегородки передают эластическую тягу, образуемую под действием дыхательной мускулатуры, на стенки альвеол, воздухоносные пути и сосуды. *Механическая взаимосвязь* между альвеолами, воздухоносными путями и легочными сосудами обеспечивает равномерное расширение легких в пределах полости грудной клетки при вдохе.

Размер воздушного пространства легких влияет как на поверхностное натяжение, так и на эластическую тягу легочных волокон. Поэтому совсем не удивительно, что общая эластическая тяга легких зависит от объема вдоха, равно как напряжение резиновой ленты обусловлено степенью ее растяжения. Зависимость объема от эластической тяги легких, грудной стенки и их комплекса (дыхательной системы в целом) можно легко вычислить путем оценки изменения давления при пассивном вдохе и выдохе (см. рис. 458.1). В каждом из трех случаев кривая «объем–давление» имеет S-образную форму: минимальный прирост объема в заданном диапазоне давления происходит при малом и большом объеме воздуха в легких. Промежуточные значения объема, характеризующие дыхание в спокойном состоянии, имеют почти линейную зависимость от давления. Данный факт отражает концепцию *соответствия* объема и давления в норме.

Объяснение взаимодействия между этими показателями основано на двух предположениях. Во-первых, при любом объеме воздуха эластическая тяга дыхательной системы равна сумме эластических тяг в легких и грудной клетке. Во-вторых, изменение объема воспринимается легкими, грудной клеткой и дыхательной системой в целом в одинаковой степени. Таким образом, давление в плевральной полости, соответствующее эластической тяге грудной клетки при полном расслаблении дыхательной мускулатуры, может быть довольно высоким у больных бронхиальной астмой. Поскольку на сердце и сосуды в пределах грудной клетки также передается повышенное плевральное

давление, у ряда больных вдох сопровождается заметным снижением сердечного выброса и АД (*парадоксальный пульс*).

Доказано несколько сходных принципов регуляции легочного объема. Точка пересечения графика с осью объема (см. рис. 458.1) отражает так называемый *объем расслабления*, при котором эластическая тяга дыхательной системы равна нулю. В нормальных условиях объем расслабления легких значительно ниже по сравнению с тем же показателем для грудной стенки; это обстоятельство имеет ряд существенных последствий. Во-первых, объем расслабления для дыхательной системы в целом составляет промежуточную величину между показателями легких и грудной стенки. В постнатальный период объем расслабления для дыхательной системы начинает совпадать с *функциональной остаточной емкостью* (ФОЕ) — объемом воздуха в легких к концу акта выдоха (рис. 458.2). Разнонаправленная тяга легких и грудной клетки в момент достижения объема расслабления создает отрицательное плевральное давление, которое способствует возвращению венозной крови в сердце и позволяет соприкоснуться легким с грудной клеткой. В условиях сообщения плевральной полости и атмосферной среды, наблюдаемых при *пневмотораксе*, происходит спадение легких и расширение

грудной полости (см. гл. 504). Кроме того, направленная наружу эластическая тяга грудной клетки помогает расправляться легким при вдохе.

Рестриктивные заболевания легких развиваются в том случае, когда поверхностное натяжение становится слишком высоким (например, при болезни гиалиновых мембран новорожденных, см. т. 1, п. 41.3), либо при изменении геометрических характеристик соединительнотканной основы легких (интерстициальный отек, пневмонит, фиброз). Кроме того, рестриктивные заболевания могут развиваться при заполнении альвеолярного пространства жидкостью или инфильтратом клеток воспаления (альвеолярный отек, пневмония). В свою очередь, *рестриктивные заболевания грудной стенки* чаще всего бывают в результате изменения структуры самой стенки (сколиоз, деформация ребер), нервно-мышечной патологии или вздутия живота (последнее наиболее распространено). Независимо от локализации первоначального поражения рестриктивные заболевания дыхательной системы имеют характерные клинические проявления (табл. 458.1). Первым признаком служит существенная нагрузка на мышцы вдоха (в особенности, на диафрагму). Во-вторых, чтобы снизить энергетические затраты, больной старается дышать часто и неглубоко (данный признак в большинстве



Рис. 458.2. Изменение различных показателей внешнего дыхания при обструктивных и рестриктивных заболеваниях дыхательной системы. Все объемные показатели внешнего дыхания (общая емкость легких (ОЕЛ), ФОЕ и ЖЕЛ) снижаются в результате повышения эластической тяги легких либо заполнения альвеолярного пространства жидкостью и воспалительным инфильтратом. Остаточный объем в таких случаях чаще всего снижается (как показано на рисунке), но может и повышаться. Последнее наблюдается в том случае, если нарушение формы грудной клетки препятствует полному выдоху. Обструкция внутригрудных дыхательных путей нарушает способность легких к полному выдоху, в результате чего воздух как бы задерживается в легких. Это приводит к повышению ФОЕ и остаточного объема за счет ЖЕЛ. ОФВ₁ снижается как при обструктивных, так и рестриктивных заболеваниях. Вместе с тем соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ сохраняется в норме либо снижается по прошествии некоторого времени

Таблица 458.1

Клинические признаки обструктивных и рестриктивных заболеваний легких у детей и взрослых

Клинический признак	Рестриктивное заболевание	Обструктивное заболевание	
		За пределами грудной клетки	В пределах грудной клетки
Скорость дыхания	Повышена	Снижена	Не изменена или повышена
Продолжительность вдоха	Снижена	Повышена	Не изменена
Продолжительность выдоха	Снижена	Не изменена	Повышена
Участие резервной дыхательной мускулатуры	При вдохе	При вдохе	При вдохе и выдохе (брюшные мышцы)
Расширение межреберных промежутков	Есть	Есть	Часто
Глубина дыхания	Незначительная	Нормальная или снижена	Нормальная или снижена
Результаты аускультации	Влажные хрипы, «хрюканье»	Шумный вдох (инспираторный стридор)	Сухие хрипы на выдохе
Рентгенологические признаки	Снижение объема легких, повышение плотности альвеол	Не изменены	Снижение объема легких

случаев указывает именно на рестриктивный тип нарушения дыхания). Наконец, повышение эластической тяги легких или грудной клетки снижает объем расслабления дыхательной системы в целом. Неудивительно поэтому, что ФОЕ и объем форсированного вдоха за первую секунду (ОФВ₁) снижаются при всех формах рестриктивных заболеваний (см. рис. 458.2). Поскольку при незначительном объеме в легких силы эластической тяги гасятся главным образом соединительнотканной основой, альвеолы приобретают дополнительный стимул к спадению. Это обстоятельство еще сильнее нарушает вентиляционно-перфузионное отношение и провоцирует гипоксемию.

Резистивные свойства дыхательной системы: обструктивные заболевания. Резистивные свойства дыхательной системы обусловлены молекулярной перестройкой, инициируемой движением. Самые важные реакции происходят в результате столкновения молекул воздуха и стенок дыхательных путей, приводящего к развитию феномена трения. Согласно закону Пуазейля, разница между давлением на концах трубы прямо пропорциональна вязкости газа, длине трубы, скорости потока и обратно пропорционально радиусу трубы в четвертой степени. С учетом этого закона становится понятным, почему заболевания дыхательных путей (например, *бактериальный или вирусный бронхолит*) затрудняют дыхание у новорожденных и детей младшего возраста: незначительное уменьшение радиуса бронхиолы приводит к существенной потере давления на выходе. Вместе с тем трение — это не единственная причина резистивных свойств

дыхательной системы. Значительное рассеивание энергии происходит в результате молекулярных взаимодействий, которые особенно заметны при турбулентном потоке воздуха в патологически измененных дыхательных путях. Основным фактором, препятствующим турбулентному движению воздуха, является плотность, а не вязкость газовой смеси. Поэтому детям с *крупом* назначают дыхание газовой смесью, состоящей из кислорода и гелия. Несмотря на несколько большую вязкость подобной смеси, ее плотность существенно ниже по сравнению с воздухом или чистым кислородом. Кроме того, важную роль в обеспечении резистивных свойств легких и дыхательной системы в целом играют также необратимые молекулярные взаимодействия на границе воздух–жидкость.

Графически резистивные свойства дыхательной системы отражены на рис. 458.3. График «объем–давление» для легких, грудной стенки и дыхательной системы в целом образует характерную петлю. Обратите внимание, что во время вдоха и выдоха зависимость объем–давление имеет противоположную направленность (так называемый феномен *гистерезиса*). Наличие гистерезиса всегда свидетельствует о том, что система работает с потерей энергии, и чем больше показатель гистерезиса, тем более выражены потери энергии. Количественный показатель гистерезиса определяется на графике площадью петли «объем–давление». Отношение гистерезиса к скорости тока воздуха отражает *резистентность* каждого компонента дыхательной системы — показатель количества рассеиваемой резистивной энергии. График «объем–давление»

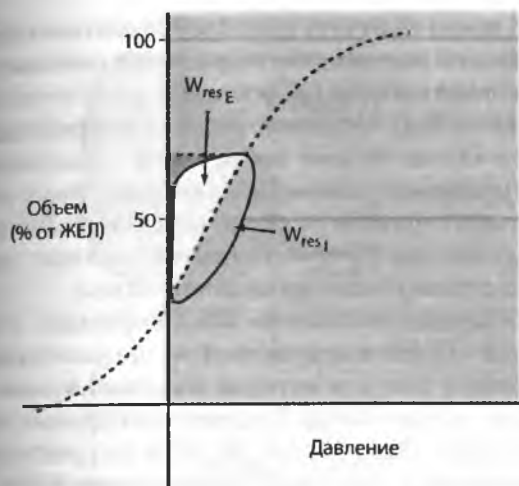


Рис. 458.3. Графическое изображение резистивных свойств дыхательной системы при вдохе. В результате рассеивания энергии кривая «объем–давление» образует петлю. Площадь петли отражает работу, которую необходимо совершить для преодоления резистивного давления, обусловленного трением воздуха о стенки дыхательных путей. Работу на вдохе (W_{res_i}) выполняет дыхательная мускулатура, тогда как работа на выдохе (W_{res_e}) обусловлена энергией эластической тяги легких (Pérez Fontán J. J. Mechanics of breathing. In: Perinatal and Pediatric Pathophysiology: A Clinical Perspective / P. D. Gluckman, M. A. Heymann (eds.). — London: Edward Arnold, 1993)

показывает, что несмотря на возможность резистивной работы как при вдохе, так и на выдохе, рассеивание резистивной энергии происходит исключительно на вдохе. В обычных условиях выдох не требует сокращения дыхательной мускулатуры, а вся резистивная работа на выдохе выполняется эластической тягой, накопленной в легких и грудной стенке при вдохе. При болезни, характеризующей повышением сопротивления на выдохе (астма, бронхиолит), а также при физической нагрузке или обструкции внутригрудных дыхательных путей для адекватного выдоха необходимо задействовать брюшные мышцы. Участие вспомогательной мускулатуры при выдохе у ребенка в состоянии покоя свидетельствует о нарушении дыхания по обструктивному типу.

Точная диагностика обструктивных заболеваний легких невозможна без понимания зависимости диаметра воздухоносных путей и объема легких. Диаметр воздухоносных путей зависит от эластичности их стенки и трансмурального давления. Эластичность стенки обусловлена степенью

зрелости воздухоносных путей (незрелые пути склонны к спадению при минимальном повышении внутригрудного давления), а также тонусом их мускулатуры. Повышение тонуса гладкой мускулатуры под действием импульсов ЦНС происходит при физической нагрузке, в условиях гипоксии или гиперкапнии.

Трансмуральное давление — это разность между давлением, воздействующим на внешнюю и внутреннюю стенки воздухоносных путей. Характер изменения трансмурального давления во время дыхательного цикла зависит от локализации дыхательных путей. При расположении последних за пределами грудной стенки (полость носа, глотка, гортань и часть трахеи) в качестве внешнего давления выступает атмосферное. Поскольку внутреннее давление при вдохе всегда ниже атмосферного, а при выдохе выше его, трансмуральное давление на вдохе всегда отрицательно, а на выдохе — положительно. При расположении дыхательных путей в пределах грудной клетки в качестве внешнего давления выступает плевральное (трахея, главные бронхи) либо внутрилегочное, обусловленное растяжением паренхимы легких (мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолярные ходы). В случае значительного растяжения паренхимы легких внутрилегочное давление достигает показателя давления плевральной полости. Вместе с тем на протяжении вдоха давление в просвете воздухоносных путей значительно выше по сравнению с давлением в альвеолах. Альвеолярное давление, в свою очередь, чаще всего превышает плевральное (иначе легкие имели бы отрицательную эластическую тягу). Таким образом, трансмуральное давление внутригрудных дыхательных путей во время вдоха непрерывно повышается. При выдохе внутреннее давление внутригрудных путей существенно ниже альвеолярного. Положительное или отрицательное значение трансмурального давления в конкретной точке внутригрудных путей зависит от потери (градиента) внутреннего давления между указанной точкой и внешней средой. Значительный градиент обуславливает отрицательное трансмуральное давление, ведущее к спадению стенок путей. Данный процесс усиливается в случае функциональной неполноценности и чрезмерной мягкости стенок (например, у недоношенных или страдающих трахеобронхомаляцией детей). Чем сильнее ребенок пытается преодолеть резистивность дыхательной системы на выдохе путем привлечения дополнительной мускулатуры, тем

существенное повышается плевральное давление, приводящее к сдавлению воздухоносных путей извне. В зависимости от объема легких максимальная скорость выдоха может меняться (*ограничиваться*). Для определения степени обструкции внутригрудных воздухоносных путей в динамике и оценки эффективности лечения исследуют скорость форсированного выдоха.

Обструкция воздухоносных путей способствует чрезмерному изменению их диаметра при дыхании. Секрет либо инородное тело в просвете верхнего дыхательного пути способствует созданию на протяжении вдоха отрицательного внутреннего давления в сегменте дистальнее места обструкции. Сложившуюся ситуацию не может изменить избыточное усилие диафрагмы и других дыхательных мышц. Спадение верхних дыхательных путей ниже точки обструкции сопровождается характерными хрипами или *стридором*. Обструкция внутригрудных дыхательных путей (астма, инородное тело) сопровождается повышением положительного плеврального давления при выдохе. Внутренне давление в дистальном сегменте от точки обструкции существенно снижается, что повышает вероятность спадения этого сегмента дыхательных путей. К клиническим проявлениям спадения дистального сегмента внутригрудных дыхательных путей относят хорошо слышные на выдохе *хрипы*, а также снижение показателя скорости воздушного потока на выдохе.

Дифференциальная диагностика обструктивных и рестриктивных нарушений дыхания: исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Тщательное физикальное обследование позволяет в большинстве случаев заподозрить, какой тип нарушения дыхания у ребенка (см. табл. 458.1). Вместе с тем исследование ФВД помогает в диагностике неясных случаев, а также в оценке эффективности лечения. ФВД определяют с помощью скоростных и объемных показателей. Скоростные показатели наиболее информативны при исследовании форсированного выдоха. Если ребенок слишком мал, чтобы произвести самостоятельный форсированный выдох, его одевают в специальный жилет, обеспечивающий перемежающуюся насильственную компрессию грудной клетки. Помимо простоты исследования, дополнительным положительным качеством показателя объемной скорости выдоха служит его воспроизводимость с течением времени.

С целью облегчить трактовку показателя скорости выдоха рекомендуют отражать его зависимость от легочного объема с помощью графика поток-объем (рис. 458.4). Основной принцип интерпретации петли «поток-объем» заключается в следующем. Рестриктивные заболевания вызывают пропорциональное снижение скорости выдоха и объема, в то время как при обструктивных заболеваниях чаще всего снижается только скорость выдоха.

Объемные показатели ФВД оценивают с помощью общей плетизмографии, по разведению инертного газа или методом вымывания азота из легких (см. рис. 458.2). Чаще всего обструкция внутригрудных дыхательных путей и рестриктивное заболевание сопровождаются снижением ЖЕЛ. На рис. 458.2 показаны основные объемные различия ФВД при обоих типах заболевания.

В случае комбинированного рестриктивного и обструктивного заболевания легких для постановки точного диагноза необходимы дополнительные методы исследования. Рестриктивное заболевание подозревают в том случае, когда снижение объемной скорости выдоха не соответствует отношению $ОФВ_1/ЖЕЛ$ или в случае снижения общей емкости легких.

Реактивность дыхательной системы в ответ на заболевание. Существует два типа ответной реакции дыхательной системы в ответ на увеличение ее нагрузки при заболевании. На первом этапе происходит стимуляция дыхательной мускулатуры, приводящая к повышению энергетических затрат организма. Ограничения первого этапа связаны как с запасом доступного энергетического субстрата, так и с физическими возможностями самих дыхательных мышц. Второй этап характеризуется попыткой повысить эффективность дыхания путем изменения его ритма.

В настоящее время доказано, что эффективность работы дыхательной системы взрослого человека в покое составляет 8% (иными словами, только 8% энергии, потребляемой дыхательными мышцами, превращается в работу). У новорожденных, а тем более недоношенных детей, показатель эффективности работы дыхательной системы еще ниже. Нетрудно догадаться, какие показатели целевого потребления энергии будут характерны для заболеваний дыхательной системы у детей младшего возраста. Факторы, которые влияют на эффективность расходования энергии, включают продолжительность акта дыхания, функциональное состояние

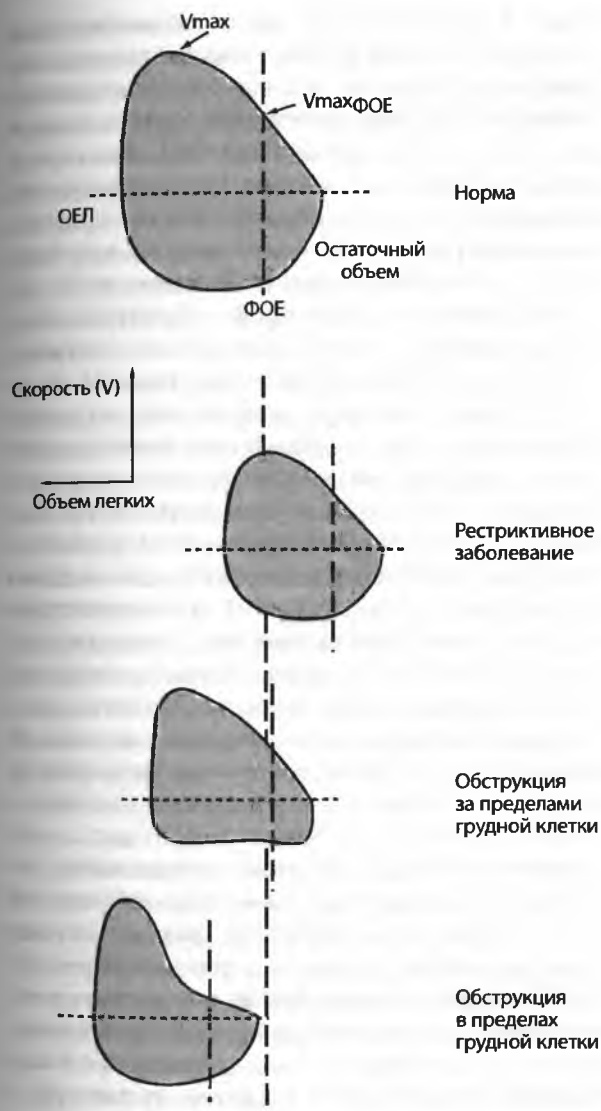


Рис. 458.4. Кривые «поток-объем» больных при выдохе форсированной ЖЕЛ с последующим вдохом ЖЕЛ и окончательным выдохом до остаточного объема. Направление графика — по часовой стрелке; при вдохе график смещается вниз, а при выдохе — вверх. V_{\max} отражает пиковую объемную скорость, а $V_{\max\text{ФОЕ}}$ — пиковую объемную скорость ФОЕ. Рестриктивные заболевания приводят к снижению объема, а также объемной скорости на вдохе и выдохе без изменения формы петли. Обструкция дыхательных путей за пределами грудной клетки приводит к уплощению нисходящей части петли, отражающей вдох; при этом характеристика выдоха не меняется. Обструкция внутригрудных дыхательных путей повышает ФОЕ и снижает объемную скорость на выдохе. Ограничение объемной скорости становится более значительным по мере снижения объема легких, что приводит к образованию характерной впадины на участке петли, отражающей выдох

диафрагмы, а также деформацию грудной клетки во время дыхания.

Ритм дыхания включает индивидуальную комбинацию частоты и объема дыхания. Доказано, что в каждом случае существует один-единственный ритм дыхания, который обеспечивает адекватный газообмен при минимальной затрате энергии. Оптимальный ритм дыхания зависит в первую очередь от механических свойств дыхательной системы. К примеру, по мере развития рестриктивного заболевания эластическая тяга дыхательной системы увеличивается, что приводит к усилению дыхания. Чрезмерная активация резистивных свойств легких при обструкции дыхательных путей снижает частоту дыхания. Таким образом, для первичного рестриктивного заболевания характерно частое поверхностное дыхание, в то время как при обструктивном поражении дыхание имеет редкий, но глубокий характер. Вместе с тем необходимо помнить, что на ритм дыхания помимо энергетических предпосылок влияют и другие факторы. Для детей с острым респираторным заболеванием (ОРЗ) характерно существенное отклонение от оптимального ритма дыхания. Примером может служить плач и возбуждение, которые при определенных условиях могут провоцировать дыхательную недостаточность.

Подобно скелетной мускулатуре, *диафрагма* развивает максимальную силу только при начале сокращения от оптимальной длины. Указанная длина наблюдается при ФОЕ (см. рис. 458.2). Доказано, что при указанном объеме диафрагма имеет форму куполообразного цилиндра. Кроме того, эта форма позволяет прилегать отдельным участкам диафрагмы к ребренному каркасу. При вдохе содержимое брюшной полости смещает нижние ребра вниз и в стороны, что способствует дополнительному увеличению объема легких. Более пологая форма купола диафрагмы у новорожденных детей не позволяет воспользоваться описанным выше преимуществом. Причиной тому служит значительное переднезаднее и боковое расстояние между нижними отделами грудной клетки у детей младшего возраста.

Расширение межреберных промежутков при вдохе имеет место у людей любого возраста. Межреберные промежутки, лишенные жесткого каркаса, под действием отрицательного давления плевральной полости при вдохе смещаются внутрь. При развитии заболевания, способствующего увеличению отрицательного давления плевральной поло-

сти, при вдохе наблюдается *западение* межреберных промежутков. Высокая податливость грудной клетки новорожденных и детей младшего возраста, обусловленная ограниченным окостенением ребер и грудины, облегчает роды, однако оказывает отрицательное влияние при заболеваниях дыхательной системы (см. рис. 458.1). Во-первых, избыточная податливость грудной клетки снижает объем расслабления дыхательной системы, что приводит к существенному увеличению энергетических затрат при удлиненном выдохе для поддержания достаточной ФОЕ. Указанный метод неприменим в условиях нарушенного контроля ЦНС за тонусом мышц грудной клетки (травма головного мозга, назначение седативных препаратов), а также во время фазы быстрого сна, когда тонус этих мышц существенно снижен. Поскольку ФОЕ представляет собой самый крупный запас кислорода в организме, снижение данного показателя у новорожденных детей ведет к гипоксемии. Кроме того, избыточная податливость грудной клетки способствует чрезмерному расширению межреберных промежутков. Врач должен понимать, что изолированное расширение межреберных промежутков еще не является признаком заболевания. Например, у недоношенных новорожденных работа по расширению межреберных промежутков существенно превышает энергию, необходимую для вдоха.

Легкие — орган газообмена

Характеристика системы легочного кровообращения. Легочный газообмен проходит в миллионах мельчайших субъединиц, представленных легочными капиллярами и расположенных рядом с воздушным пространством. В легочные капилляры кровь поступает из правого желудочка сердца.

После периода адаптации к дыханию атмосферным воздухом (см. т. 1, п. 41.1) сопротивление малого круга кровообращения существенно снижается по сравнению с большим кругом, поэтому для создания достаточного легочного кровотока необходимо относительно невысокое давление в легочной артерии. В результате миокард правого желудочка перестраивается таким образом, чтобы обеспечить максимальную нагрузку объемом, а не давлением. При заболеваниях, сопровождаемых *легочной гипертензией*, наблюдается обратная картина. Главным проявлением легочной гипертензии служит существенное повышение давления в легочной ар-

терии. В экспериментальных исследованиях было показано, что такие физиологические стимулы, как хроническая гипоксия или высокая сила сдвига на стенку сосудов, приводят к гипертрофии гладкой мускулатуры, отложению эластина и коллагена I типа. В итоге у таких животных развивается облитерация легочных сосудов. Сходные процессы приводят к развитию легочной гипертензии у больных с паренхиматозными заболеваниями легких и врожденным пороком сердца, характеризующимся обструкцией выносящего тракта левого желудочка или большим сбросом крови слева направо.

Легочные артериолы (резистивные сосуды системы легочного кровообращения) более чувствительны к изменению концентрации кислорода и углекислого газа крови по сравнению с артериолами большого круга кровообращения. Снижение содержания кислорода в альвеолах служит мощным сосудосуживающим стимулом. Для профилактики артериальной гипоксемии неоксигенированная кровь максимально удаляется от участков с низким вентиляционно-перфузионным соотношением. Гиперкапния также сопровождается сужением легочных сосудов, а гипокапния — их расширением. Воздействие кислорода и углекислого газа на систему легочного кровообращения противоположно эффекту этих газов на систему сосудов мозга.

Легочные капилляры имеют ряд особенностей, отражающих их газообменные функции. Стенка капилляров образована крайне тонкими выростами эндотелиальных клеток. Поскольку альвеолярный эпителий также весьма тонок, расстояние между кровью и воздухом в альвеолах достигает 1 мкм. Данное обстоятельство объясняет ту легкость, с которой кислород и углекислый газ проникают из одного пространства в другое. Кроме того, в отличие от древовидного ветвления капилляров, характерного для других тканей и органов, легочные капилляры образуют густую сеть с мелкими очагами соединительной ткани. Подобная структура обеспечивает максимальную площадь контакта крови и альвеолярного воздуха, снижая вероятность обструкции сосудов при максимальном растяжении альвеол и повышая легочный кровоток в условиях повышенной потребности кислорода. В процессе развития дыхательной системы расширение капиллярной сети значительно отстает от показателя роста альвеол. В экспериментальных исследованиях было показано, что повышение физической активности новорожденного животного

не способствует вовлечению в легочный кровоток новых капиллярных элементов. По этой причине существенная активизация легочного кровотока у новорожденных детей может привести к легочной гипертензии. Подобные проявления наиболее выражены при наличии врожденного порока сердца с существенным сбросом крови слева направо, а также при односторонней гипоплазии легких, после лобэктомии или пневмонэктомии.

Более крупные легочные сосуды подвержены действию сил, создаваемых внутри легких при дыхании. Обратите внимание, что артерии проникают внутрь ацинуса, тогда как легочные вены расположены межацинусарно. Поскольку крупные легочные сосуды контактируют с соединительнотканной основой легких, легочное давление передается на их стенки. Альвеолярные сосуды расположены в толще альвеолярной стенки, поэтому повышение альвеолярного давления при вдохе также сопровождается их сдавливанием. Создаваемое при вдохе давление оказывает максимальное воздействие на экстраальвеолярные сосуды при низком легочном объеме, а на альвеолярные — при высоком объеме. Кривая общей резистивности системы легочного кровообращения в зависимости от легочного объема имеет U-образную форму. Точка минимальной резистивности совпадает с ФОЕ, при которой наблюдается максимальный кровоток для любого заданного давления в легочной артерии. Снижение объема легких (например, при спадении альвеол) и их перерастяжение (например, при астме) повышают резистивность легочных сосудов и постнагрузку правого желудочка.

Кроме того, система легочного кровообращения представляет собой зону активного обмена воды и электролитов между сосудистым пространством и интерстицием легких. Последний расположен между альвеолярным эпителием и эндотелием, а также вокруг дыхательных путей и легочных сосудов. Обмен происходит между клетками эндотелия и регулируется балансом гидростатических и онкотических сил. Активная фильтрация жидкости, ведущая к отеку легких, наблюдается в случаях превышения давления микрососудистого русла над онкотическим давлением (например, при левожелудочковой недостаточности или обструкции легочных вен), а также при повышенной проницаемости эндотелия для воды и электролитов (примером может служить практически любая форма поражения легких). Удаление избыточного количе-

ства жидкости из интерстиция легких происходит с помощью системы лимфатических сосудов. Полное заполнение последних сопровождается проникновением жидкости в альвеолярное пространство с нарушением как механических функций легких, так и газообмена.

Основные факторы, определяющие эффективность газообмена в легких. Артериальная кровь представляет собой смесь, полученную путем объединения крови от различных ацинусов легких. Доказано, что в нормальных условиях капиллярная кровь из разных ацинусов легких может иметь весьма разнообразный газовый состав. Эти различия усиливаются при легочных заболеваниях. Таким образом, причина гипоксемии у большинства детей с заболеванием легких в неоднородных вентиляционно-перфузионных отношениях в различных ацинусах. Несмотря на видимый порой диффузный характер заболевания легких, все ацинусы повреждаются по-разному. Для понимания тонких звеньев патогенеза легочных заболеваний необходимо четко уяснить механизмы перемещения кислорода и углекислого газа из воздуха в кровь и обратно.

В процессе дыхания газовый состав альвеолярного воздуха обновляется. В газообмене участвует только тот воздух, который попадает или выводится из легких за единицу времени. Эта часть воздуха называется альвеолярной вентиляцией и определяется соотношением продукции (элиминации) углекислого газа и его парциального давления в альвеолярной смеси. Таким образом, парциальное давление углекислого газа в артериальной крови или альвеолярной смеси прямо пропорционально его выработке и обратно пропорционально минутной альвеолярной вентиляции. Разность между минутной вентиляцией и минутной альвеолярной вентиляцией носит название *вентиляции мертвого пространства* и представляет собой ту долю минутной вентиляции, которая не принимает участия в газообмене. Вентиляция мертвого пространства включает в себя воздух дыхательных путей (анатомическое мертвое пространство), а также воздух альвеол, который не вступил в непосредственный контакт с капиллярами (альвеолярное мертвое пространство). Заболевания дыхательной системы обычно характеризуются увеличением показателя вентиляции мертвого пространства.

Транспорт кислорода и углекислого газа в кровь легочных капилляров и обратно осуществляется

путем диффузии по градиенту концентрации. Известно, что в легочные капилляры поступает венозная кровь, бедная кислородом и богатая углекислым газом. Состав альвеолярного воздуха обусловлен эффективностью его замены при дыхании, а также активностью транспорта газов из крови и обратно. При условии прочих равных факторов активация вентиляции легких сопровождается увеличением содержания кислорода и снижением уровня углекислого газа как в альвеолах, так и в легочных капиллярах. В свою очередь, снижение вентиляционно-перфузионного отношения снижает парциальное давление кислорода в альвеолах и легочных капиллярах. Показатели альвеолярного (артериального) P_{O_2} и P_{CO_2} связаны как в условиях изолированной альвеолы, так и целого легкого математическим соотношением, которое учитывает состав вдыхаемой газовой смеси, а также относительную скорость транспорта кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану:

$$P_{aO_2} = P_{iO_2} - P_{aCO_2} / R + F_{iO_2} P_{aCO_2} (1 - R) / R,$$

где P_{aO_2} — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе, P_{iO_2} — парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе (рассчитывается путем умножения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{iO_2}) и разницы между атмосферным давлением и давлением паров воды при температуре тела), P_{aCO_2} — парциальное давление углекислого газа в альвеолярной смеси (на практике этот показатель заменяют парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови).

При дыхании комнатным воздухом последний член выражения принимает ничтожно малое значение, поэтому формула принимает следующий сокращенный вид:

$$P_{aO_2} \cong P_{iO_2} - P_{aCO_2} / R.$$

Выраженное снижение вентиляции (*гиповентиляция*) наблюдается крайне редко; в большинстве случаев оно обусловлено поражением головного мозга, нарушением нервной проводимости, слабостью дыхательной мускулатуры или ее утомляемостью. Все эти состояния снижают скорость обновления альвеолярного воздуха, что способствует повышению парциального давления углекислого газа и снижению того же показателя кислорода. Снижение парциального давления кислорода в альвеолярной смеси приводит к относительному

выравниванию данного показателя с парциальным давлением кислорода в легочных капиллярах, что является одним из наиболее характерных проявлений гипоксии вследствие гиповентиляции. Ингаляция кислорода способствует быстрому повышению его парциального давления в артериальной крови.

Диффузия кислорода и углекислого газа из альвеолярного воздуха в кровь и обратно происходит по градиенту концентрации. Во время диффузии молекулы кислорода проникают через базальную мембрану и цитоплазму альвеолярного эпителия и эндотелия, через плазму, а также мембрану и цитоплазму эритроцита. В эритроците кислород вступает в химическую реакцию с молекулой гемоглобина. Диффузия идет довольно быстро, поскольку к моменту прохождения эритроцитом $1/3$ своей траектории в стенке альвеолы процесс насыщения кислородом гемоглобином завершается. Вследствие высокой диффузионной способности кислорода и углекислого газа нарушение диффузии очень редко приводит к гипоксии и практически не может вызвать гиперкапнию у ребенка в состоянии покоя. Данное утверждение справедливо даже для тех случаев, когда альвеолярный интерстиций заполнен жидкостью, воспалительным инфильтратом или замещен соединительной тканью. В ряде случаев нарушение диффузии проявляется в виде увеличения градиента парциального давления кислорода в альвеолах и артериальной крови при условии активации легочного кровотока (физическая нагрузка). Причиной тому служит недостаточное количество времени для обеспечения полноценной диффузии.

Как уже было сказано выше, степень оксигенации крови зависит в значительной степени от скорости легочного кровотока. *Венозное примешивание* или *относительное шунтирование* наблюдаются в том случае, когда из малого круга кровообращения поступает кровь с недостаточным содержанием кислорода. Согласно строгому определению, указанные термины отражают тот объем венозной крови, который следует добавить к «идеальной» капиллярной крови для обеспечения артериального парциального давления кислорода. Венозное примешивание наблюдается при нарушениях диффузии, вентиляционно-перфузионном несоответствии, а также при истинном шунтировании венозной крови. Последнее развивается при прохождении крови через неventилируемые альвеолы. Ингаляция кислорода приводит к быстрому разрешению

гипоксемии, обусловленной нарушением диффузии или вентиляционно-перфузионным несоответствием. При истинном шунтировании назначение ингаляции кислорода не позволяет избавиться от гипоксемии. В настоящее время доказано, что незначительное венозное примешивание имеет место у большинства здоровых людей. Причиной тому

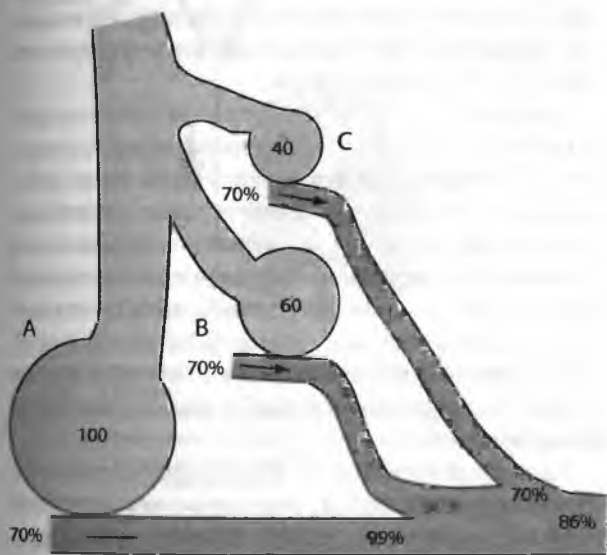


Рис. 458.5. Схема воздействия низкого вентиляционно-перфузионного соотношения на оксигенацию артериальной крови в легких. На схеме представлены три альвеолярно-капиллярные структурные единицы. Единица А характеризуется нормальной вентиляцией и поддержанием парциального давления кислорода в альвеолярной крови около 100 мм рт. ст. (значение парциального давления отражено в центральной части схематичного круга). В крови, которая проходит через А, показатель насыщения крови изменяется от 70 до 99 %. Единица В характеризуется низким вентиляционно-перфузионным соотношением и поддержанием парциального давления кислорода в альвеолярной крови около 60 мм рт. ст. В крови, которая проходит через В, показатель насыщения крови повышается до 90 %. Наконец, единица С не вентилируется вовсе. Парциальное давление альвеолярного воздуха этой единицы равно тому же показателю для венозной крови. Последняя минует капилляр в неизменном виде. В итоге насыщение кислорода артериальной крови представляет собой среднее значение; при условии равного потока крови в структурных единицах А, В и С оно составляет 86 %. Вентиляционно-перфузионное несоответствие — одна из наиболее распространенных причин артериальной гипоксемии при заболеваниях легких. Назначение ингаляционного кислорода повышает его парциальное давление в альвеолярном воздухе, а следовательно, и в артериальной крови

служит незначительный альвеолярно-артериальный градиент парциального давления кислорода, который варьирует от возраста и составляет около 5–6 мм рт. ст. у подростков в комнатных условиях. Незначительный градиент парциального давления кислорода обусловлен шунтированием крови из малого в большой круг кровообращения, а также некоторым вентиляционно-перфузионным несоответствием. У новорожденных, особенно недоношенных, альвеолярно-артериальный градиент существенно выше, что можно объяснить большим диффузионным расстоянием между мешочками и мешотчатыми капиллярами, значительной гетерогенностью вентиляционно-перфузионных отношений, а также спадением воздухоносных путей в положении ребенка на спине.

Основной механизм гипоксемии и гиперкапнии у пациентов с заболеваниями легких — *вентиляционно-перфузионное несоответствие*. Во-первых, содержание кислорода и углекислого газа в крови, выходящей из конкретной альвеолярно-капиллярной структурной единицы, зависит от соотношения вентиляции и перфузии в этой единице. Во-вторых, содержание кислорода и углекислого газа в артериальной крови составляет среднюю сумму указанных показателей для каждой порции крови от всех структурных единиц. Низкое вентиляционно-перфузионное соотношение свидетельствует о низкой оксигенации крови и наоборот (рис. 458.5). Смешивание бедной кислородом крови из зон низкого вентиляционно-перфузионного соотношения с богатой кислородом кровью сопровождается существенным снижением P_{O_2} в итоге.

Литература

- Bryan A. C., Wohl M. E. B. Respiratory mechanics in children. In: The Respiratory System: Mechanics of Breathing / P. T. Macklem, J. Mead (eds.). — Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986. — P. 179.
- Fineman J. R., Soifer S. J., Heymann M. A. Regulation of pulmonary vascular tone in the perinatal period. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 115.
- Joint Committee of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics and the European Respiratory Society Pediatrics Assembly. Respiratory mechanics in infants: Physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 474.
- Perez Fontana J. J. Pulmonary gas exchange. In: Chernick-Mellins Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease / G. G. Haddad, S. H. Abman, V. Chernick (eds.). — Philadelphia: B. C. Decker, 2002.

Rysconi F., Castagneto M., Gagliardi L. et al. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1994; 94: 350.

West J. B. *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*. — Oxford: Blackwell Scientific, 1990.

458.1. ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Х. Хулио Перез Фонтан (J. Julio Perez Fontan), Габриэль Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)

Дыхательной недостаточностью называют клиническую ситуацию, при которой дыхательная система не способна удовлетворить кислородные потребности организма. Характерный признак дыхательной недостаточности — изменение показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови (см. также т. 2, гл. 122). PO_2 и PCO_2 находятся под строгим контролем головного мозга, поэтому изменение этих показателей может свидетельствовать как о патологии регуляторной ЦНС, так и о поражении дыхательного аппарата (дыхательная мускулатура и легкие). При выявлении в процессе физикального обследования дыхательной недостаточности не следует дожидаться результатов исследования газового состава крови. Необходимо в кратчайшие сроки начать мероприятия неотложной терапии. Кроме того, изменение показателей PO_2 и PCO_2 по данным лабораторных методов исследования не является достаточным условием для постановки диагноза дыхательной недостаточности, а отсутствие характерных изменений не исключает этот диагноз. Например, снижение PO_2 наблюдают у больных с внутрисердечным сбросом крови справа налево, а PCO_2 увеличивается в условиях метаболического алкалоза. Обратите внимание, что в обоих случаях истинного нарушения дыхания не происходит. Другим примером служит нормальное парциальное давление кислорода артериальной крови у больного со сниженными показателями газообмена при ингаляции обогащенной кислородом газовой смеси.

Этиология. Острая дыхательная недостаточность способна впервые развиваться как осложнение пневмонии, отека легких вследствие сердечной недостаточности, а также обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, эпиглоттит). Кроме

того, острая недостаточность может явиться следствием хронической дыхательной недостаточности. Дыхательную недостаточность способны вызывать такие инфекционные возбудители, как респираторный синцитиальный вирус (РСВ) или вирус гриппа у детей с бронхолегочной дисплазией или муковисцидозом. В условиях компенсированного заболевания системы дыхания даже незначительное повышение потребности в кислороде (например, вследствие лихорадки) может спровоцировать гипоксемию и гиперкапнию.

Диагностика. Нарушение газообмена служит поздним проявлением дыхательной недостаточности. В большинстве случаев на первом этапе заболевания у ребенка развиваются такие симптомы, которые могут быть и не связаны с поражением дыхательной системы. При анализе клинической картины заболевания врач должен попытаться выявить один из трех возможных клинических признаков (рис. 458.6), для каждого из которых строго определены причины и разработаны оптимальные схемы лечения.

Причиной наиболее распространенного клинического варианта служит нарушение механических свойств дыхательных путей, паренхимы легких и грудной стенки. Обструкцию воздухоносных путей чаще всего относят к обструктивному заболеванию, поражение паренхимы легких и грудной стенки приводит к рестриктивному типу дыхательных нарушений. Нарушение механических свойств не сопровождается ограничением контроля дыхательной системы со стороны головного мозга, поэтому афферентные сигналы хемо- и механорецепторов усиливают эфферентную импульсацию к дыхательной мускулатуре. Субъективно такие процессы сопровождаются одышкой (чувством нехватки воздуха) и увеличением работы дыхательных мышц. Последнее, в свою очередь, стимулирует развитие признаков угнетения дыхания: тахипноз, западение межреберных промежутков вследствие снижения плеврального давления при вдохе, использование дополнительной дыхательной мускулатуры и раздувание крыльев носа. В зависимости от степени нарушения механических свойств и возраста больного возможны такие симптомы, как шумный выдох (вследствие нестабильности объема легких на фоне рестриктивного заболевания), стридор (свидетельство нарушения проходимости внегрудных дыхательных путей), а также увеличение времени выдоха (признак обструкции внутригрудных путей).

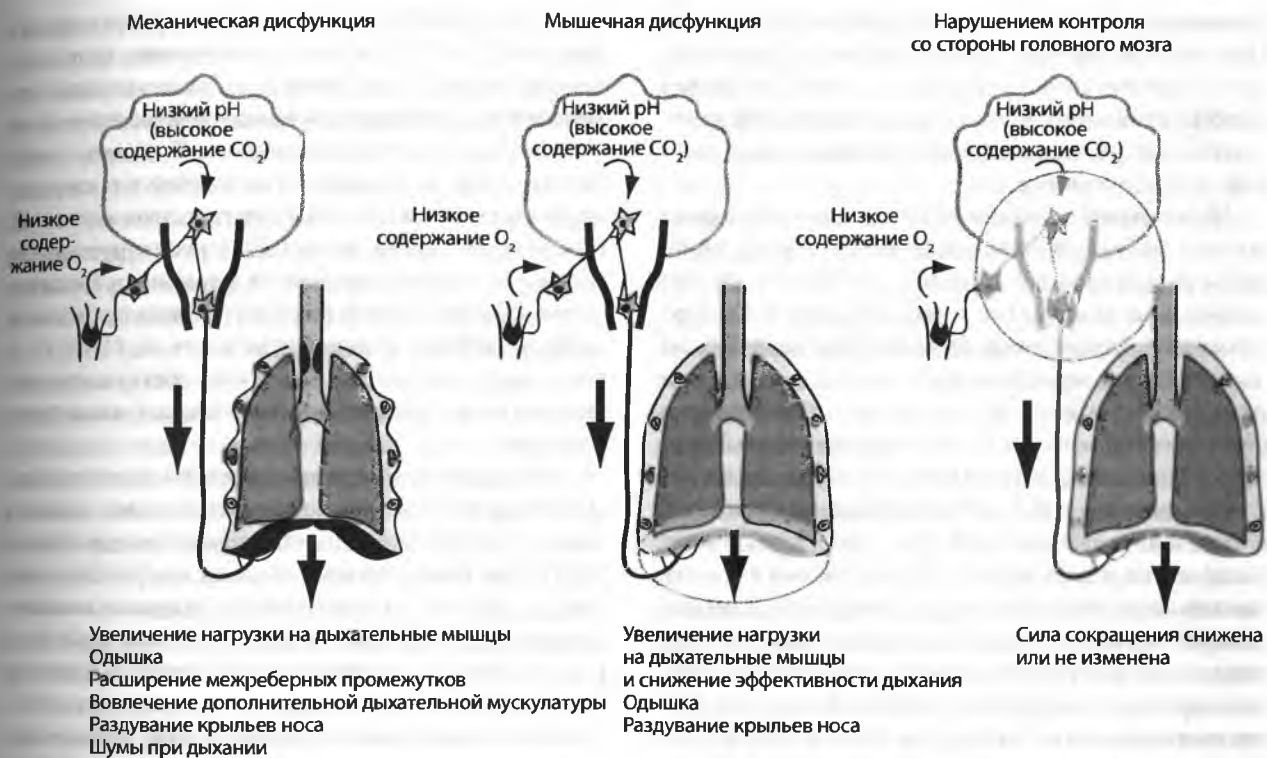


Рис. 458.6. Схема различных вариантов дыхательной недостаточности в детском возрасте. В условиях нарушения механических свойств дыхательной системы развивается артериальная гипоксемия и гиперкапния, которые регистрируются периферическими и центральными хеморецепторами, расположенными в каротидных тельцах и продолговатом мозге соответственно. После интеграции с другой информацией легких и грудной стенки дыхательный центр активирует эфферентные импульсы дыхательной мускулатуры (*вертикальные стрелки*), которые в итоге приводят к угнетению дыхания. При условии поражения дыхательных мышц или нарушения их иннервации активация эфферентной импульсации (*стрелки*) не приводит к увеличению работы. Поэтому физические признаки угнетения дыхания выражены менее значительно. Третий вариант характеризуется нарушением контроля со стороны головного мозга. Ответная реакция ЦНС на гипоксемию и гиперкапнию отсутствует поэтому нарушение газообмена не сопровождается угнетением дыхания

Второй клинический вариант развивается в результате поражения дыхательной мускулатуры (миопатия) либо нарушения ее иннервации (полиневропатия, поражение диафрагмального нерва). Активная эфферентная импульсация у этих больных не может превращаться в эффективную работу дыхательных мышц. Для второго клинического варианта характерны частое поверхностное дыхание и одышка, однако западение межреберья при вдохе может отсутствовать.

Третий клинический вариант связан с нарушением контроля дыхания (см. п. 458.2), причиной которого служат разнообразные аномалии развития (синдром «проклятие Ундины», синдром апноэ у недоношенных детей), поражение головного мозга (травмы, менингоэнцефалит, сдавление

ствола головного мозга), а также прием опиоидов. Перечисленные симптомы сопровождаются снижением эфферентной импульсации к дыхательной мускулатуре, поэтому угнетения дыхания обычно не наблюдается даже при условии существенного нарушения газообмена.

Компенсация механических повреждений дыхательной системы. Как рестриктивные, так и обструктивные заболевания сопровождаются увеличением работы дыхательной мускулатуры и существенным повышением затрачиваемой энергии. Если потребности организма превышают возможности дыхательных мышц, развивается дыхательная недостаточность. В здоровом организме запасы энергии значительно превышают ее потребление, и даже в условиях существенных энергозатрат со-

стояние организма остается компенсированным. Однако в случае нарушения формы грудной клетки, выраженного вздутия живота, перерастяжения легких, утомления дыхательных мышц или недостаточного питания возможно развитие дыхательной недостаточности.

Механизмы компенсации в условиях повышенной работы дыхательной мускулатуры, равно как и результаты газового анализа крови, крайне важны для диагностики заболевания и выбора оптимального лечения. Избыточная нагрузка на дыхательную мускулатуру с течением времени приводит к утомлению этих мышц. Последнее, в свою очередь, способствует снижению силы каждого сокращения, что в конечном итоге приводит к снижению работы. У новорожденных склонность к утомлению дыхательной мускулатуры выражена более значительно. Причиной тому может служить снижение эффективности дыхания, обусловленное такими механическими факторами, как высокая податливость грудной стенки и небольшая площадь контакта диафрагмы с грудной клеткой. Незрелость дыхательной мускулатуры имеет в этом случае меньшее значение. Иногда заболевания респираторной системы сочетаются с недостатком питания, снижением перфузии легких, электролитными нарушениями и гипофосфатемией. Все это повышает вероятность утомления дыхательных мышц и развития дыхательной недостаточности. Таким образом, для восстановления функции дыхательных мышц и профилактики дыхательной недостаточности необходимо обеспечивать адекватную калорийность пищи, поддерживать достаточный легочный кровоток и корректировать электролитные нарушения. Соблюдение этих принципов особенно важно у больных с хроническими заболеваниями — бронхиальной астмой, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией, а также после длительной ИВЛ.

Хроническая дыхательная недостаточность. Независимо от природы заболевания изменение парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови обеспечивает физиологический ответ, направленный на нормализацию газового состава крови и повышение резистентности организма к этим изменениям. Большая часть физиологических изменений развивается в течение нескольких дней или месяцев, что свидетельствует о хроническом характере заболевания. К примеру, артериальная гипоксемия активирует

ряд генов. Наиболее изучен из них фактор транскрипции HIF-1, который, в свою очередь, запускает еще ряд генов. Среди последних доказано наличие фактора эритропоэза, отвечающего за развитие эритроцитоза у больных с хронической артериальной гипоксемией. У новорожденных детей, а также при недостаточности питания эритроцитоз может не развиваться. Кроме того, HIF-1 регулирует активацию генов гликолитических ферментов, которые оптимизируют энергообмен в условиях недостатка энергии, а также факторов ангиогенеза (VEGF) и расширения сосудов (I-NOS), способствующих повышению активности тканей в захвате кислорода из крови.

Гиперкапния артериальной крови стимулирует секрецию протонов водорода почечными канальцами, приводя к увеличению содержания ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости (увеличение Pco_2 на 10 мм рт. ст. способствует приросту концентрации гидрокарбонат-ионов на 3,5 ммоль/л). Это, в свою очередь, увеличивает рН крови и снижает поток стимулов дыхательного центра, направленный на стимуляцию вентиляции. При назначении ингаляционного кислорода новорожденным и детям младшего возраста с хронической дыхательной недостаточностью важно помнить, что зависимость их ритма дыхания от импульсов периферических хеморецепторов в условиях длительной артериальной гипоксемии существенно увеличилась. Однако это не является противопоказанием к назначению ингаляционного кислорода.

Клинические проявления. Ограниченная способность развивающейся дыхательной системы компенсировать нарушения ее механических свойств приводит к раннему развитию выраженных клинических проявлений дыхательной недостаточности. Для профилактики грозных нарушений газообмена необходимо предвидеть возможность дыхательной недостаточности у детей из группы риска (см. т. 2, п. 122.3).

При физикальном обследовании врач не должен влиять на сложившиеся с течением времени компенсаторные механизмы организма ребенка. К примеру, бодрствующего ребенка с обструкцией верхних дыхательных путей вследствие крупа или эпиглоттита лучше осматривать на руках у матери, поскольку увеличение нагрузки на дыхательную систему при плаче может спровоцировать дыхательную недостаточность. Кроме того, положение на спине ребенка с тяжелым рестриктивным или

обструктивным заболеванием способствует оттоку крови под действием силы тяжести в те отделы легких, которые вентилируются в наименьшей степени. Воздействие органов брюшной полости способствует дополнительной нагрузке на диафрагму.

При подозрении на дыхательную недостаточность обследование ребенка должно начинаться с оценки эффективности вентиляции, включая активность дыхательных движений, ритм дыхания, наличие цианоза и обструкции верхних дыхательных путей (см. т. 2, п. 122.3). Дети с неэффективным дыханием либо полной обструкцией дыхательных путей могут погибнуть в считанные минуты, поэтому медицинская помощь должна оказываться незамедлительно. Особое внимание следует уделять уровню сознания ребенка. Чаще всего гипоксемия и гиперкапния вызывают сонливость и спутанность сознания. В ряде случаев первым признаком угнетения сознания служит возбуждение. Поражение головного мозга оказывает дополнительное отрицательное влияние на систему контроля дыхания; у больных повышается риск обструкции дыхательных путей и аспирации инородных тел.

Острая гипоксемия и гиперкапния способствуют расширению кровеносных сосудов головного мозга и увеличению кровотока, что в большинстве случаев сопровождается тяжелой головной болью. Внезапное вовлечение резервных дыхательных мышц может вызвать боль в поясничной области. В свою очередь, легкая и умеренная гипоксемия способствует развитию периферической вазоконстрикции, признаками которой являются холодные конечности. Подобная клиническая картина может напоминать поражение сердечно-сосудистой системы, поэтому в каждом случае важно проводить тщательную дифференциальную диагностику заболеваний разных систем. К другим признакам гипоксии относят беспокойство, головокружение и нарушение мыслительной деятельности.

Лечение. Основная цель лечения — восстановление нормального газообмена при условии минимального количества осложнений. Это достигается путем своевременного устранения этиологического фактора заболевания. Таким образом, дыхательную недостаточность вследствие кардиогенного отека легких лечат с помощью инотропных препаратов и диуретиков. Детям с бронхиальной астмой назначают бронходилататоры и противовоспалительные препараты. К сожалению, для развития эффекта лекарственных препаратов требуется некоторое

время, поэтому в ряде случаев больным показано протезирование функции дыхательной системы (см. также т. 2, п. 122.4).

Гипоксемия более опасна, чем гиперкапния, но и легче подвергается лечению. Ингаляционный кислород у детей из группы риска дыхательной недостаточности даже при отсутствии гипоксемии дает выраженный терапевтический эффект. Кислород подают через маску, носовые канюли или с помощью кислородной палатки. Ограничение использования масок у детей младшего возраста связано со страхом больных. Недостатками дыхательных шлемов служат их большие размеры и ограничение доступа к ребенку.

Показанием к ИВЛ служит значительное ограничение либо прогрессивное снижение газообмена (см. т. 2, п. 122.3 и т. 1, п. 57.4). ИВЛ рекомендуется детям с пневмонией при условии выраженной гипоксии и гиперкапнии (для развития эффекта современных антибиотиков требуется время). В ряде случаев ИВЛ назначают при отсутствии изменений парциального давления углекислого газа артериальной крови. Примером служит гемодинамический шок, при котором поражение сердечно-сосудистой системы может привести к ограничению компенсаторных возможностей дыхательной системы и возможному тяжелому нарушению газообмена в ближайшем будущем. В условиях гемодинамического шока снижение скорости кровотока и доставки питательных веществ способствует ограничению силы сокращения дыхательной мускулатуры даже при отсутствии нарушения механических функций дыхательной системы.

ИВЛ проводят путем интубации трахеи с помощью эндотрахеальной трубки либо путем трахеостомии (см. т. 2, п. 122.3 и 122.4). Независимо от типа ингалятора основной целью ИВЛ служит не нормализация газового состава крови, а поддержание адекватного газообмена. Определение адекватного газообмена с течением времени изменяется. В настоящее время для профилактики повреждения легких кислородом или избыточным растяжением у больного сохраняют легкую степень гипоксемии или гиперкапнии. Умеренная гиперкапния (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови составляет 60–80 мм рт. ст.) на протяжении короткого времени не имеет существенных отрицательных последствий вследствие ее минимального воздействия на рН крови из-за задержки бикарбоната почками. Умеренная

гипоксия (насыщение кислорода 85–90 %) также хорошо переносится больными при условии поддержания достаточного уровня гемоглобина и сердечного выброса, а также отсутствия лихорадки и возбуждения, приводящих к увеличению тканевой потребности в кислороде. Высокочастотная ИВЛ применяется в случае неэффективности обычных способов вентиляции; вместе с тем побочные эффекты данного метода при некоторых клинических обстоятельствах до настоящего времени не изучены (см. т. 2, п. 122.3 и 122.4).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с элиминацией углекислоты используется для лечения новорожденных и детей младшего возраста с тяжелой, угрожающей жизни дыхательной недостаточностью при отсутствии эффекта от ИВЛ (см. т. 1, п. 41.7). Вследствие большого числа побочных эффектов экстракорпоральной мембранной оксигенации, связанных с сосудистым доступом и введением антикоагулянтов, в каждом случае важно взвесить положительные и отрицательные стороны такого лечения. В настоящее время метод экстракорпоральной мембранной оксигенации заменяют ингаляционной записью азота. Этот метод повышает парциальное давление кислорода в крови путем нормализации легочного сосудистого напряжения.

Литература

- DeBruin W., Notterman D. A., Magid M. et al.* Acute infants and children: Clinical and pathologic characteristics. *Crit Care Med* 1992; 20: 1223.
- Guillemin K., Krasnow M. A.* The hypoxic response: Huffing and HIFing. *Cell* 1997; 89: 9.
- Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1573.

458.2. СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ («ПРОКЛЯТЬЕ УНДИНЫ»)

Габриель Дж. Хаддад
(*Gabriel G. Haddad*)

У детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции чаще всего отсутствуют крупные анатомические аномалии строения; в ряде случаев

у них выявляют опухоли ствола мозга, артериовенозные мальформации и неврологические заболевания. Первичный дефект обычно расположен в головном мозге, но возможны нарушения других звеньев обратной связи дыхательной системы (поражение каротидных телец, снижении чувствительности периферических хеморецепторов).

Патогенез и патофизиология. Этиология и патогенез синдрома врожденной центральной гиповентиляции неизвестны. Несмотря на имеющиеся сообщения о семейных случаях заболевания, конкретные типы наследования до настоящего времени не выявлены. В 1978 г. был впервые описан синдром Хаддада (сочетание синдрома «проклятье Ундины» и болезни Гиршпрунга). В одном случае обнаружили миссенс-мутацию экзона 12 протоонкогена *RET*. Исследование различных вариаций гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) показало, что у 1 из 19 больных с синдромом врожденной центральной гиповентиляции имеются мутации указанного гена. По данным семейных исследований случай-контроль, у больных с синдромом «проклятье Ундины», а также у их родителей и близких родственников вероятность поражения вегетативной нервной системы в несколько раз больше по сравнению с остальной популяцией. Мутации генов, приводящие к поражению вегетативной нервной системы у лиц с синдромом врожденной центральной гиповентиляции, наследуются в полном соответствии с законами Менделя.

Характерным признаком синдрома «проклятье Ундины» и синдрома Хаддада является отсутствие чувствительности дыхательного центра к углекислому газу и реакции дыхательной системы на повышение парциального давления углекислого газа во сне. Во время бодрствования уровень регистрации углекислого газа существенно снижается, поэтому организм адекватно реагирует на все изменения его концентрации в крови. Кроме того, данное заболевание сопровождается отсутствием чувствительности к гипоксии. К сожалению, с возрастом эти признаки заболевания не изменяются, поэтому даже у взрослых больных имеют место сходные проявления. У детей старшего возраста физическая нагрузка способствует увеличению объема вентиляции, однако причина данного синдрома не активность дыхательного центра, а рефлексы нервной системы, связанные с подвижностью конечностей, и гормональные изменения.

Наиболее четкая клиническая картина синдрома врожденной центральной гиповентиляции развивается во время сна, когда сенсорная обратная связь имеет относительно небольшое значение. Чаще всего дефект локализуется в стволе головного мозга. В настоящее время доказано, что основной причиной клинических проявлений при данном синдроме является поражение центральных структур, однако их взаимодействие с периферическими рецепторами (сонный гломус) также имеет большое значение. Важно отметить, что премоторные нейроны, контактирующие с мотонейронами диафрагмального или межреберных нервов, в ряде случаев могут непосредственно стимулировать дыхательную мускулатуру (например, во время бодрствования ребенка).

При аутопсии у ряда больных с синдромом врожденной центральной гиповентиляции обнаруживали отсутствие дугообразного ядра, однако значимость этого факта для патогенеза синдрома до настоящего времени не установлена. Описан также глиоз структур ствола мозга, но подобное проявление может быть частью общей реакции ЦНС на гипоксию и ишемию, приводящей к длительной или периодической дыхательной недостаточности.

Клинические проявления. Признаки синдрома врожденной центральной гиповентиляции развиваются в первые несколько часов жизни. Большинство новорожденных имели нормальную массу тела, соответствующую сроку гестации, однако индекс по шкале Апгар варьировал в широких пределах. В течение первого дня жизни развивается дыхательная недостаточность в виде слабых, нерегулярных дыхательных движений, длительных дыхательных пауз (более 40 с) и цианоза. В каждом случае следует исключить инфекционную природу синдрома, а также сердечно-сосудистые, дыхательные и метаболические заболевания, включая неблагоприятное влияние на плод лекарственных препаратов. Одним из наиболее характерных признаков синдрома «проклятье Ундины» служит неспособность к адекватному дыханию в течение сна. Вместе с тем при тяжелом течении синдрома дыхательная недостаточность возможна и во время бодрствования ребенка. У большей части новорожденных с этим синдромом парциальное давление углекислого газа повышается до 80–90 мм рт. ст. и возвращается к нормальным значениям вскоре после пробуж-

дения. В течение нескольких первых недель жизни у детей отмечаются длительные дыхательные паузы в сочетании с нормальным объемом вдоха и очень редким дыханием (до 8–10 раз в минуту на протяжении сна, особенно его медленной фазы). Во время бодрствования частота дыхания оставалась нормальной.

Из-за главной причины дыхательной недостаточности степень гипоксии соответствует уровню гиповентиляции; при этом аномалии артериально-альвеолярного градиента обычно отсутствуют. В тяжелых случаях гиповентиляция вызывает спадение дыхательных путей, микроателектазы и повышение артериально-альвеолярного градиента.

У значительного количества детей наблюдаются вздутие живота, запор или кишечная непроходимость. При болезни Гиршпрунга отмечают также агангиоз толстой и тонкой кишки. Частота агангиоза толстой кишки у больных с синдромом врожденной центральной гиповентиляции не установлена.

У детей с этим синдромом отмечают также увеличение ЧСС по сравнению с их возрастной нормой, а также синусовую аритмию. К другим нарушениям вегетативной регуляции функций жизненно важных органов, обнаруживаемым при аутопсии, относят множественную ганглионеуробластому симпатического ствола и мозгового вещества надпочечников.

Дифференциальная диагностика. Для постановки правильного диагноза необходимо исключить другие неврологические заболевания: инфаркт ствола мозга, опухоли, артериовенозные мальформации, сирингомиелию, некротическую энцефаломиелопатию, оливопонтocerebellарную атрофию и синдром Мебиуса.

Лечение включает полноценное питание, ИВЛ, профилактику ацидоза, гипоксии и ишемии головного мозга. Ряд детей с этим заболеванием, несмотря на гиповентиляцию, практически не отличаются от сверстников по росту и развитию. Попытки лекарственной стимуляции дыхания до настоящего времени неэффективны.

У детей старше 2 лет используют непрямую электростимуляцию диафрагмы. Несмотря на большое число инфекционных осложнений и возможность развития фиброза диафрагмального нерва, в ряде случаев непрямая электростимуляция позволяет избежать ИВЛ.

Литература

- Bolk S., Angrist M., Schwartz S. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome mutation analysis of the receptor tyrosine kinase RET. *Am J Med Genet* 1996; 63: 603.
- Croaker G. D., Shi E., Simpson E. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 316–22.
- Haddad G. G., Mazza N. M., Defendini R. et al.* Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* 1978; 57: 517.
- Marazita M. L., Maher B. S., Cooper M. E. et al.* Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 229–36.
- Mellins R. B., Balfour H. H., Turino G. M. et al.* Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine* 1990; 49: 487.
- Sakai T., Wakizakas A., Matsuda H. et al.* Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: 924.
- Weese-Mayer D. E., Bolk S., Silvestri J. M. et al.* Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am J Med Genet* 2002; 107: 306–10.
- Weese-Mayer D. E., Silvestri J. M., Huffman A. D. et al.* Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 237–45.

Глава 459

Защитные механизмы и метаболическая функция легких

Габриель Дж. Хаддад (*Gabriel G. Haddad*), Х. Хулио Перез Фонтан (*J. Julio Perez Fontan*)

459.1. ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Обзор. Особая важность эффективных защитных механизмов в легких обусловлена непрерывным контактом этого органа с раздражителями, инфекционными возбудителями и аллергенами воздуха. Защитная система состоит из трех звеньев:

1) кашлевой рефлекс; 2) активность дыхательной мускулатуры; 3) эффект ЦНС. Функционирование мерцательного эпителия способствует удалению частичек пыли во внешнюю среду (см. гл. 495). Механическая защита легких включает фильтрацию микрочастиц, согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха, а также абсорбцию вредных газов верхними дыхательными путями. Временное прекращение дыхания, рефлекторное снижение его глубины, ларинго- или даже бронхоспазм ограничивают глубину проникновения и количество поглощаемых инородных веществ. Вместе с тем спазм или снижение глубины дыхания обеспечивают лишь временную защиту. Во время глотания надгортанник закрывает вход в гортань, препятствуя аспирации пищи и инородных тел. Кашель — один из важнейших механизмов защиты. В настоящее время доказано, что отделы дыхательной системы, расположенные кнутри от гортани, в норме не содержат микроорганизмов. Склонность человека к воспалительным заболеваниям легких обусловлена активностью иммунной системы.

К *верхним дыхательным путям* относятся полость носа, придаточные пазухи носа и глотка. *Нижние дыхательные пути* расположены ниже гортани. Полость носа имеет довольно большую поверхность, выстланную богато васкуляризованным реснитчатым эпителием. К моменту поступления воздуха до уровня бифуркации трахеи он увлажняется и согревается на 75 %. При выдохе с воздухом удаляются тепло и влага. Фильтрация крупных частиц размером более 10–15 мм происходит у наружного носового отверстия с помощью жестких волосков, выстилающих эту область полости носа. Большая часть чужеродных частиц размером более 5 мм оседает в полости носа (см. разд. 2).

Из-за относительной узости гортани и большого количества хрящевых структур этот орган у маленьких детей склонен к обструкции. Чаще всего причиной этого служит воспаление, при котором отек тканей быстро приводит к сужению просвета и стридору.

Трахея и крупные бронхи выстланы многоядным цилиндрическим мерцательным эпителием, состоящим из реснитчатых и бокаловидных клеток. Слизистые железы занимают по толщине около 1/3 стенки дыхательных путей; чаще всего они расположены между поверхностью эпителия и хрящами. Жесткость трахеи обеспечивают хрящевые полукольца, объединяемые в заднем отделе

мышечной мембраной. В структуру стенки бронхов входят пластинки хрящей неправильной формы, которые особенно многочисленны в зоне бифуркации. Чем меньше диаметр бронхов, тем меньшее количество хрящей встречается в их стенках. Бокаловидные клетки представляют собой по сути подслизистые железы, расположенные на глубине 2–5 мм. Они секретируют слизь, которая располагается на вершинах ресничек. Каждая реснитчатая клетка содержит около 275 ресничек, движения которых обусловлены активностью микротрубочек. Частота биения ресничек составляет около 1000 в минуту; скорость перемещения слизи по направлению к глотке — 10 мм/мин. По мере приближения к терминальным отделам дыхательного дерева эпителиальные клетки приобретают кубовидную, а впоследствии плоскую форму; при этом количество реснитчатых и бокаловидных клеток прогрессивно уменьшается.

Окончательное согревание и увлажнение воздуха на вдохе происходит в трахее и крупных бронхах. При недостаточности увлажняющей функции легких сухой воздух проникает в дистальные отделы дыхательных путей. Чужеродные частицы размером 1–5 мм оседают на слизи трахеобронхиального дерева, поэтому в дыхательные бронхиолы и альвеолы проникают фрагменты размером не более 1 мм.

Секреция дыхательного тракта осуществляется слизистыми и серозными клетками подслизистых желез, протоки которых открываются на поверхность эпителия, а также бокаловидными клетками и клетками Клара, расположенными в поверхностном эпителии бронхов и бронхиол. Кроме того, в состав слизи трахеобронхиального дерева, содержащей до 95 % воды, входят трансудат из сосудистого русла и альвеолярная жидкость. Последняя служит источником большей доли фосфолипидов, обнаруживаемых в слизи.

По мере взросления ребенка между отдельными альвеолами образуются так называемые *поры Кона*, по которым воздух может переходить между различными дольками или даже сегментами легких. Есть также сведения о бронхиолоальвеолярных коммуникациях, называемых *каналами Ламберта*. Подобные анатомические контакты позволяют предупредить либо отсрочить развитие ателектазов.

Клиренс микрочастиц. Клиренс частиц из различных отделов воздухоносных путей с помощью

мукоцилиарного механизма занимает несколько часов, тогда как время удаления чужеродных веществ из альвеол может составлять от нескольких дней до месяцев. Возможно поглощение частиц макрофагами в альвеолах и лимфоцитами в регионарных лимфатических узлах и в крови. В ряде случаев чужеродные вещества проникают из альвеол в интерстиций легких без фагоцитоза. Мукоцилиарный клиренс облегчается с помощью кашля, во время которого большой объем слизи перемещается вверх по трахеобронхиальному дереву.

Кашель подразумевает четыре этапа. На первом этапе происходит глубокий и быстрый вдох, во время которого организм запасает достаточный объем воздуха. Второй этап характеризуется сдавливанием внутреннего пространства, при котором закрытие входа в гортань сочетается с напряжением диафрагмы и мышц грудной стенки. В результате повышается плевральное, альвеолярное и внутрибрюшное давление. На третьем этапе происходит внезапное открытие надгортанника, сопровождаемое резким выдохом с характерным звуком. Четвертый этап характеризуется расслаблением мускулатуры и нормализацией плевального, альвеолярного и внутрибрюшного давления. В ряде случаев при кашле может отсутствовать один или несколько этапов.

Эффект кашля на мукоцилиарный клиренс зависит от нескольких факторов. К ним относят характер взаимодействия газ–жидкость, реологию слизи, тип дыхания и особенности напряжения мышц при вдохе. При медленном потоке воздуха он проникает сквозь слизь, не влияя на скорость мукоцилиарного клиренса. Подобная картина наблюдается при обструктивном заболевании легких и при избыточном количестве слизи. Кроме того, характер слизи может меняться у больных с воспалительными заболеваниями легких. При прочих равных условиях, чем выше поток воздуха, тем больше вероятность транспорта слизи вверх по трахеобронхиальному дереву. Важное значение имеет реология слизи; так, у больных с муковисцидозом отхождение мокроты существенно нарушено из-за повышенной вязкости большинства секретов организма. Влияние дыхания на этот процесс описывают следующим образом. Чем больше объем вдыхаемого воздуха и короче время выдоха, тем более значимо влияние на мукоцилиарный клиренс. Кроме того, поскольку сила кашля зависит от структуры дыхательных путей, различные забо-

левания легких могут приводить к изменению данного показателя. К примеру, спадение дыхательных путей на выдохе существенно ограничивает силу кашля. Подобная ситуация наблюдается у недоношенных детей с трахеомалацией, а также при стенозе трахеи и сдавлении воздухоносных путей. Нарушение кашля возможно при поражении дыхательных мышц (вследствие их слабости, паралича или утомления) или невозможности достаточной фиксации дыхательных путей.

Защита от инфекции. В ряде случаев фагоцитоз и мукоцилиарный клиренс не позволяют защитить дыхательные пути от живых микроорганизмов — бактерий и вирусов. К дополнительным факторам защиты относят клеточный и гуморальный иммунитет. Развивающиеся из моноцитов макрофаги альвеол и интерстиция — важнейший компонент иммунной системы легких. Взаимодействие чужеродных частиц с особыми веществами (опсонинами) значительно облегчает их фагоцитоз. Основным типом антител дыхательной системы является IgA, который продуцируется плазматическими клетками подслизистого слоя дыхательных путей (см. т. 3, п. 182.3) и обладает высокой устойчивостью к протеолитическим ферментам, выделяемым при лизисе бактерий и погибших клеток. IgA может нейтрализовать некоторые вирусы и токсины, а также способствовать лизису бактерий. Кроме того, IgA препятствует проникновению чужеродных веществ через слой эпителиальных клеток. Секреторный IgA легких достигает уровня взрослого человека на протяжении первого месяца жизни ребенка. Воспаление служит стимулом к выработке IgG и IgM.

Защитную роль в отношении дыхательной системы играют такие вещества, как лизоцим, лактоферрин и интерферон. Кроме того, небольшая доля антител на поверхности дыхательных путей представлена IgE, имеющим важное значение в развитии аллергических реакций (см. т. 3, гл. 198).

На фагоцитарную способность альвеолярных макрофагов и активность мукоцилиарного клиренса влияют такие факторы, как избыточное потребление этанола, курение, гипоксемия, голодание, переохлаждение, назначение глюкокортикоидов, вдыхание диоксида азота и воздушных смесей с избыточным содержанием кислорода, опиоидные препараты и некоторые ингаляционные анестетики. Антибактериальная способность макрофагов существенно снижается при ацидозе, азотемии,

некоторых острых вирусных инфекциях (краснуха, грипп). Токсическое влияние на эпителиальные клетки оказывают соли бериллия и асбест, органическая пыль при переработке хлопка и сахарного тростника, двуокись серы, диоксид азота, озон, хлор, аммиак и сигаретный дым.

Мукоцилиарный клиренс существенно снижается при гипо- и гипертермии, гипотиреозе, а также при употреблении морфина и кодеина. Вдыхание сухого воздуха через рот больными с затрудненным носовым дыханием, дыхание через трахеостому, а также применение недостаточно увлажненного кислорода приводят к сухости слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и ограничению активности ресничек. Кроме того, слизистую оболочку дыхательных путей может раздражать холодный воздух.

Повреждение эпителия дыхательных путей имеет место при рините, синусите, бронхите, бронхолите и ОРЗ, особенно в условиях загрязненного воздуха. Случивание эпителия наблюдают при бронхиальной астме, воздействии раздражающих веществ, бронхоспазме, отеке, заложенности носа и незначительном изъязвлении слизистой оболочки. В свою очередь, обширное изъязвление слизистой оболочки, бронхоэктазы, бронхиолэктазы, плоскоклеточная метаплазия и фиброз приводят к необратимому повреждению воздухоносных путей. Неблагоприятное влияние на легкие оказывают гипервентиляция, снижение парциального давления кислорода в альвеолах, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), отек легких, аллергические реакции и некоторые препараты (например, салицилаты).

Литература

- Newhouse M. T., Bienenstock J.* Respiratory tract defense mechanisms. In: textbook of Pulmonary Diseases / G. L. Baum, E. Wolinsky (eds.). — Boston: Little, Brown, 1989. — P. 21–47.
- Wilmott R. W., Fiedler M. F., Stark J. M.* Host defense mechanisms. In: Kendig's Textbook on Disorders of the Respiratory Tract in Children, 6th ed. / V. Chernick, T. Boat (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 238–64.

459.2. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ

Легкие содержат более 40 типов различных клеток, однако альвеолоциты I и II типа, альвеолярные макрофаги и клетки Клара обнаружены только в

легких. Легкие способны синтезировать липиды и белки, включая гликопротеиды, секреторные антигены, интерферон, протеолитические и фибринолитические ферменты, коллаген и эластин. Некоторые тканевые факторы (например, тромбопластин) обнаруживаются в легких в наибольшей концентрации по сравнению с другими органами. Кроме того, в легких концентрируются мегакариоциты.

Крупные альвеолоциты II типа синтезируют и высвобождают сурфактант. Повреждение этих клеток или другие причины недостаточной выработки сурфактанта приводят к болезни гиалиновых мембран новорожденных и другим заболеваниям (см. т. 1, п. 41.3, гл. 497 и 498). Основная функция сурфактанта заключается в стабилизации воздушного пространства альвеолы путем регуляции сил поверхностного натяжения. Другой тип клеток нейроэпителиального происхождения обнаруживают в местах бифуркации воздухоносных путей; максимальное количество этих клеток отмечают у детей младшего возраста. Серотониновые пузырьки нейроэпителиальных клеток выделяют свое содержимое в ответ на низкую концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Особая чувствительность к кислороду обусловлена наличием калиевых мембранных каналов, посылающих афферентные импульсы в ЦНС с помощью блуждающего нерва.

Поскольку легкие обладают единым капиллярным руслом, через которое в нормальных условиях проходит весь объем циркулирующей крови, этот орган идеально подходит для регуляции выработки вазоактивных веществ. Ангиотензин II, который в 50 раз активнее своего предшественника, образуется из ангиотензина I при однократном прохождении крови через легочные капилляры. Большая часть вазоактивных веществ (серотонин, брадикинин, АТФ, простагландины E₁, E₂ и F₂) инактивируется или удаляется из кровотока при однократном прохождении крови через легкие, в то время как на другие (адреналин, простагландин A₁ и A₂, ангиотензин II, вазопрессин) легкие не оказывают заметного воздействия. Норадреналин и гистамин подвергаются умеренным изменениям в легких. Неспособность к инактивации или периодическое высвобождение в кровоток таких веществ, как серотонин, брадикинин, гистамин, лейкотриены, фактор хемотаксиса нейтрофилов, фактор агрегации тромбоцитов и др., могут вызвать некоторые заболевания легких. Указанные вещества способ-

ствуют развитию легочной и системной гипертензии, артериальной гипотонии и отека легких.

Эпителий легких снабжен большим количеством рецепторов и мембранных белков, играющих важную роль в абсорбции жидкости из легких после родов, травмы легких или воспалительных заболеваний этого органа. Действительно, эпителий имеет большое число каналов: белок-регулятор мембранной проводимости, Na⁺- и K⁺-каналы, контртранспортеры (например, Na⁺, K⁺-АТФаза, Na⁺/K⁺/2Cl⁻, Na⁺/H⁺), аквапорины. Агонисты дофамина, воздействующие на D₁-рецепторы, стимулируют экспрессию Na⁺, K⁺-АТФазы в клеточной мембране, что повышает способность альвеолоцитов абсорбировать жидкость. Развитие высотного отека легких связано с ограничением экспрессии Na⁺-зависимого белка в условиях ограниченного содержания кислорода воздуха.

Литература

- Barnard M. L., Ridge K. M. et al. Stimulation of the dopamine 1 receptor increases lung edema clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 982–6.
- Said S. Metabolic and endocrine functions of the lung. In: *Kendig's Textbook on Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. / V. Chernick, T. Boat (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 74–85.
- Towne J. E., Harrod K. S., Krane C. M. et al. Decreased expression of aquaporin (AQP) 1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 34–44.

Глава 460

Диагностика заболеваний дыхательной системы

Габриэль Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad), Регина М. Палаццо (Regina M. Palazzo)

Наиболее важные этапы в диагностике заболеваний дыхательной системы — сбор анамнеза и физикальное обследование. Первые признаки и симптомы заболевания в существенной мере сужают круг диагностического поиска с привлечением лабораторно-инструментальных методов исследования.

Сбор анамнеза. Для более точной интерпретации результатов физикального обследования необходим подробный опрос и семейный анамнез. При сборе анамнеза заболевания следует уделить особое внимание длительности симптомов поражения дыхательной системы, времени их возникновения на протяжении суток, а также их взаимосвязи с физической нагрузкой или приемом пищи. Кроме того, у больных возможно поражение сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, ЦНС, системы крови и иммунной системы. К примеру, при частых пневмониях следует заподозрить гастроэзофагеальный рефлюкс или иммунодефицит.

Физикальное обследование. Нарушение функции дыхательной системы сопровождается изменением типа дыхания. Нормальные показатели ФВД представлены в т. 2, табл. 122.1; они зависят от множества факторов, включая возраст больного. Однократная оценка функции дыхания неинформативна, поскольку эти показатели в значительной степени зависят от воздействия окружающей среды. В первую неделю жизни частота дыхания варьирует от 40 до 50 в минуту, а в первые дни жизни может повышаться до 60 в минуту. Нарушение контроля дыхания приводит к снижению частоты или нарушению ритма дыхания. Механическая дисфункция дыхательной системы влечет за собой компенсаторные изменения, направленные на поддержание адекватной вентиляции: увеличение частоты дыхания, раздувание крыльев носа и западение межреберных промежутков. Рестриктивные заболевания характеризуются повышением частоты и снижением глубины дыхания. Опуская надгортанник к концу выдоха, больные пытаются увеличить ФОЕ, что приводит к характерным хрипам на выдохе. Обструктивные заболевания характеризуются снижением частоты дыхания и повышением его глубины. При обструкции за пределами грудной клетки (кнаружи от среднего отдела трахеи) вдох сопровождается стридором, а его продолжительность существенно повышается по сравнению с выдохом. Обструкция внутригрудных дыхательных путей характеризуется увеличением продолжительности выдоха с вовлечением дополнительной мускулатуры. При перкуссии легких у больных с рестриктивными заболеваниями отмечают притупление легочного звука, при обструктивном заболевании имеет место коробочный звук. При аускультации у больных с заболеваниями дыхательной системы удается выявить *стридор*

(однотонный шум, возникающий преимущественно на выдохе), *влажные хрипы* на вдохе и ранней фазе выдоха (аускультативное проявление открытия спавшихся дыхательных путей), а также *сухие хрипы* (высокотональные продолжительные звуки, обусловленные турбулентным током воздуха в суженных дыхательных путях).

Исследование газов крови. Одним из наиболее информативных лабораторных методов оценки функции дыхания служит газовый анализ крови. Поскольку цианоз усиливается за счет кровоснабжения кожи и содержания гемоглобина крови, этот признак не следует использовать для выявления гипоксемии. К характерным поздним признакам гиповентиляции относят артериальную гипертензию, тахикардию и потливость. Наиболее точный метод оценки газообмена — *прямое* исследование парциального давления кислорода и углекислого газа, а также рН артериальной крови (см. т. 2, гл. 120, и т. 1, п. 41.3). Кровь берут в *анаэробных* условиях с помощью шприца, промытого раствором гепарина (следы гепарина должны оставаться в игле и кончике шприца). После забора крови шприц герметично закрывают, помещают в лед и немедленно направляют в лабораторию. Недостатком метода служит высокая инвазивность, поэтому по возможности его следует заменять альтернативными исследованиями.

При интерпретации результатов исследования газов крови следует учитывать возраст больного. За исключением новорожденных, нижний порог парциального давления кислорода артериальной крови у ребенка в комнатных условиях и положении сидя составляет 85 мм рт. ст. Для оценки оксигенации артериальной крови, особенно при гиперкапнии, подсчитывают альвеолярно-артериальный градиент кислорода. Уровень парциального давления углекислого газа выше 45 мм рт. ст. свидетельствует о гиповентиляции или существенном снижении вентиляционно-перфузионного соотношения. Исключение составляет гиперкапния как признак компенсации метаболического алкалоза (см. т. 2, гл. 110).

Диафаноскопия грудной клетки. У детей до 6 мес. пневмоторакс диагностируют с помощью диафаноскопии. Свободный воздух в плевральной полости сопровождается значительным рассеиванием света на коже вокруг его источника. Этот метод неприменим у детей старшего возраста, а также при наличии подкожной эмфиземы или ателектаза.

Лучевые методы исследования

Рентгенография грудной клетки. При соответствующей возможности проводят рентгенографию грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях. Необходимые условия исследования — положение ребенка стоя и глубокий вдох. Прикрыватная рентгенография (в положении больного лежа) недостаточно информативна. Интерпретация снимков, сделанных на выдохе, затруднена и может приводить как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам. При подозрении на наличие инородного тела в дыхательных путях сравнивают данные исследования на вдохе и на выдохе (локальное сохранение пневматизации на выдохе свидетельствует об обструкции бронха). При подозрении на наличие жидкости в плевральной полости показана рентгенография в положении лежа на боку. Снимки в положении лежа на спине представляют трудности в интерпретации у больных с жидкостью в плевральной полости.

Рентгенография верхних дыхательных путей. Снимок шеи в боковой проекции позволяет диагностировать обструкцию верхних дыхательных путей, а также оценить состояние заглоточного, надглоточного и подглоточного пространств. Визуализация последних возможна также при рентгенографии шеи в переднезадней проекции. Для более точной интерпретации необходимы сведения о фазе дыхания, в момент которой был выполнен этот снимок. При подозрении на обструкцию верхних дыхательных путей рентгенологическое исследование проводят в присутствии врача-педиатра.

Рентгенография полости носа и придаточных пазух. При подозрении на синусит показана рентгенография придаточных пазух носа. Наиболее информативным методом исследования в подобном случае является КТ во фронтальной проекции. Из-за небольшого размера и медленного развития фронтальной и верхнечелюстной пазух диафаноскопия недостаточно информативна. Риноскопию проводят при явной обструкции верхних дыхательных путей, а также при подозрении на опухоль или инородное тело в полости носа.

КТ и МРТ. По сравнению с обычной рентгенографией КТ позволяет оценить строение органов грудной клетки с большей четкостью. Современные достижения позволили снизить время исследования и лучевую нагрузку, сделали возможной трехмерную реконструкцию изображения на компью-

тере. Особую значимость имеет КТ при поражении средостения или плеврального пространства, при выявлении солидных или кистозных образований паренхиматозных органов, а также при диагностике бронхоэктатической болезни. Для визуализации сосудистых структур во время исследования внутривенно вводят контрастное вещество.

МРТ используют по тем же показаниям, что и КТ. МРТ отличается особой информативностью при поражении сосудов корней легких.

Рентгеноскопия. Рентгеноскопию используют для оценки природы стридора, а также исследования аномальной подвижности диафрагмы и средостения. Рентгеноскопия облегчает аспирационную биопсию объемного образования. Запись получаемого изображения на видеопленку снижает время исследования и лучевую нагрузку на больного, поскольку делает возможным повторный детальный анализ после завершения процедуры.

Рентгенологические методы исследования с использованием контрастных средств

Рентгенологическое исследование с барием. Рентгенологическое исследование с барием в виде рентгенографии или рентгеноскопии показано больным с частыми пневмониями, непрерывным кашлем неясного генеза, стридором или постоянными хрипами. Различные модификации метода позволяют использовать бариевую взвесь различной концентрации и плотности для оценки акта глотания, выявления сосудистых колец или трахеопищеводных свищей. Контрастную эзофагографию проводят новорожденным с подозрением на атрезию пищевода; недостатком этого метода, ограничивающим его использование на практике, является высокий риск аспирации. Кроме того, рентгенологическое исследование с барием используют для диагностики гастроэзофагеального рефлюкса.

Бронхография. Детали строения мелких бронхов, которые невозможно определить с помощью рентгенографии и бронхоскопии, оценивают по данным бронхографии. Для этого исследования контрастный материал вводят в дыхательные пути. Бронхография показана больным с бронхоэктатической болезнью для решения вопроса о хирургическом лечении. В последнее время бронхографию заменяют более современные методы — КТ и МРТ. К недостаткам бронхографии относят необходимость местной анестезии и седативных препаратов. В ряде случаев бронхографию проводят под общей анестезией.

Ангиопульмонографию используют для оценки состояния сосудистого русла легких и показателей легочного кровотока. Этот метод позволяет диагностировать такие аномалии развития, как долевая агенезия, синдром Мак-Лауда (одностороннее повышение прозрачности легких), сосудистые кольца, артериовенозные мальформации. Кроме того, ангиопульмонография дает дополнительную информацию при обследовании детей с солидными или кистозными образованиями легких. Альтернативным методом является неинвазивная ЭхоКГ.

Аортография. Грудная аортография позволяет визуализировать дугу аорты с основными сосудами и систему легочного кровообращения. С помощью этого метода удастся выявить сосудистые кольца и легочную секвестрацию. Чаще всего источником легочного кровотока служат бронхиальные артерии, однако метод аортографии для выявления подобного источника у детей обычно не применяется. Возможная альтернатива — ЭхоКГ, которую в ряде случаев комбинируют с КТ или МРТ. Аортографии всегда предшествует ЭхоКГ.

Пневмоперитонеум и пневмоторакс. В ряде случаев для диагностики релаксации диафрагмы в грудную и брюшную полость вводят небольшое количество воздуха, который при рентгенологическом исследовании создает четкий контраст с диафрагмой. Небольшое количество воздуха быстро резорбируется из полостей тела и не оказывает отрицательного воздействия на функцию внутренних органов.

Сцинтиграфия легких. Обычно сцинтиграфию проводят путем внутривенного введения альбуминовых микросфер, меченных ^{99m}Tc , которые впоследствии распределяются по кровеносному руслу легких. Сцинтиграфия позволяет выявить ТЭЛА, врожденные аномалии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Острые нарушения перфузии легких неминуемо приводят к снижению вентиляции.

Равномерность вентиляции легких исследуют также с помощью ингаляционных препаратов, содержащих радиоактивный изотоп (например, ^{133}Xe). Внутривенное введение радиоактивного ксенона, растворенного в физиологическом растворе, позволяет оценить как перфузию, так и вентиляцию легких. Время появления ксенона в легких после его внутривенного введения отражает степень перфузии, скорость вымывания изотопа из легких характеризует их вентиляцию. Основное показание

к этому исследованию — подозрение на нарушение кровотока в сосудах легких из-за врожденных аномалий развития либо тромбоземболии. В настоящее время для более четкого выявления тромбов и эмболов в легких используют спиральную КТ с контрастированием. Местные нарушения вентиляции характерны для врожденной долевой эмфиземы, муковисцидоза и бронхиальной астмы.

Оценка ФВД

Общие сведения. Оценка ФВД у новорожденных и детей младшего возраста существенно затруднена из-за отсутствия продуктивного контакта с ребенком, поэтому предприняты попытки предложить новые методы исследования, которые не требовали бы активных действий больного. В настоящее время возможности методов оценки ФВД у детей младшего возраста остаются ограниченными.

Независимо от типа нарушения дыхания большая часть заболеваний сопровождается изменением объема легких (см. рис. 458.2). При рестриктивных заболеваниях чаще всего наблюдается снижение ОЕЛ и остаточный объем, оценка которого в обычных условиях невозможна. К косвенным методам определения остаточного объема относят метод разведения и плетизмографию. Рестриктивные заболевания сопровождаются снижением ЖЕЛ, которую оценивают с помощью спирометрии. Последнюю часто используют у постели больного для выявления степени прогрессирования нервно-мышечных заболеваний. Обструктивные заболевания характеризуются феноменом перераздувания легких, которое приводит к увеличению остаточного объема и ФОЕ.

Обструкцию дыхательных путей чаще всего выявляют с помощью пневмотахометрии. При тяжелых обструктивных заболеваниях пиковая скорость выдоха существенно снижается. Широкое распространение портативных пневмотахометров, позволяющих оценить пиковую скорость выдоха у постели больного, значительно увеличило процент выявления подобных заболеваний. Недостатком метода является необходимость активных действий ребенка и низкая чувствительность на ранних этапах заболевания. Методика проведения других исследований скоростных показателей ФВД включает максимальный вдох с последующим полным выдохом за минимальное время. Таким образом, для получения достоверного результата необходи-

мо строгое выполнение инструкций испытуемым, а также значительная сила его дыхательной мускулатуры. ОФВ₁ отражает тяжесть обструктивного заболевания. Наиболее достоверным показателем обструкции легкой степени тяжести является максимальная объемная скорость середины выдоха, хотя она недостаточно точна при существенном изменении остаточного объема и ЖЕЛ, поэтому при тяжелых заболеваниях эту методику не используют. Построение кривой «поток-объем» во время форсированного выдоха позволяет избежать учета ограничений со стороны дыхательной системы (см. гл. 458).

Практические вопросы. *Спирометр* используют для оценки ЖЕЛ и ее частей, а также показателей объемной скорости вдоха и выдоха (см. рис. 458.2). Для исследования нервно-мышечного компонента дыхания используют простой *манометр*, оценивающий давление на вдохе и на выдохе (обычно этот показатель не превышает 30 мм вод. ст.). Нормальные значения ЖЕЛ, ФОЕ и ОЕЛ зависят от роста больного.

Объемную скорость дыхания (ОФВ₁ и максимальная объемная скорость середины выдоха) также определяют с помощью спирометрии. Дополнительную информацию дает кривая «поток-объем» во время форсированного выдоха. Объем выражают в долях единицы от ЖЕЛ или ОЕЛ. В настоящее время доказано, что скоростные показатели дыхания при объеме легких менее 75 % ЖЕЛ практически не зависят от усилий испытуемого. Что же касается скоростных показателей выдоха при объеме легких менее 50 % ЖЕЛ, то они в большей степени зависят от состояния мелких дыхательных путей. Дополнительным информативным показателем состояния мелких дыхательных путей служит объемная скорость выдоха при объеме легких, соответствующем 25 % ЖЕЛ (V_{25}). Низкая скорость выдоха при большом объеме и нормальная скорость при малом объеме легких свидетельствуют об обструкции верхних дыхательных путей (см. гл. 457 и 458).

Сопrotивление дыхательных путей (R_{aw}) определяют с помощью плетизмографии (в см вод. ст./л/с). Альтернативный показатель — *проводимость дыхательных путей* (G_{aw}). Вследствие изменения показателя R в зависимости от объема легких испытуемого было решено использовать индекс специфического сопротивления ($SR_{aw} = R_{aw}/V_n$), где V_n — объем воздуха в легких. Индекс специфического

сопротивления незначительно варьирует у детей старше 6 лет и составляет в норме менее 7 с/см вод. ст.

Диффузионная способность монооксида углерода связана с диффузией кислорода и измеряется путем повторного дыхания из контейнера, содержащего известную начальную концентрацию CO, либо с помощью метода единого вдоха. Снижение диффузионной способности монооксида углерода отражает ограничение проницаемости кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану. Первичные нарушения диффузии встречаются у детей крайне редко, поэтому данный метод исследования чаще всего применяют у детей с ингаляционным отравлением либо после облучения грудной стенки.

Региональный газообмен может быть измерен сцинтиграфией с ксеноном. В ряде случаев эффективность газообмена можно оценить анализом *газового состава артериальной крови* (см. выше).

Клинические вопросы. Оценка ФВД редко позволяет поставить точный диагноз, однако в большинстве случаев *определяет тип патологии* (обструктивный или рестриктивный), *выраженность функциональных нарушений, эффективность лечения и прогноз*. Внешнее дыхание оценивают в *предоперационный период*, а также при обследовании больных с субъективными жалобами и отсутствием патологических изменений по результатам физикального обследования. При обследовании больного с обструктивным заболеванием необходимо повторное исследование ФВД после назначения бронходилататоров.

Большинство проб требует активного участия больного. Интерпретацию проб значительно облегчает информация о поведении ребенка в момент исследования. Обследование ребенка в возрасте 3–6 лет требует большого терпения врача и подготовки испытуемого. В возрасте 6 лет и старше проблемы взаимопонимания врача и ребенка решаются значительно проще. Для исследования ФВД у детей младшего возраста им чаще всего назначают седативные препараты. Исследование податливости грудной стенки и сопротивления воздухоносных путей проводят путем оценки давления на вдохе, а также объемной скорости выдоха. Последний показатель в большинстве случаев определяют пассивным сдавливанием грудной клетки и брюшной полости с помощью пневматического жилета после введения седативных препаратов. ФОЕ и сопро-

тивление дыхательных путей исследуют методом разведения или плетизмографией.

Микробиологическое исследование секрета

Точная диагностика заболеваний нижних дыхательных путей зависит в первую очередь от правильного сбора секрета и грамотного приготовления препарата. Результаты посева смывов и мазков из носа и зева чаще всего не совпадают с исследованием секрета нижних дыхательных путей. Наиболее предпочтительна мокрота, получаемая при откашливании больного. Непосредственный забор мокроты из трахеобронхиального дерева проводят назотрахеальной аспирацией, пункционной коникотомией. Недостатком первого метода служит высокая вероятность бактериального обсеменения образца, а второй метод вообще неприменим у детей младшего возраста. У новорожденных и детей младшего возраста мокроту собирают стерильным катетером, введенным в трахею с помощью ларингоскопа или эндотрахеальной трубки. Кроме того, образцы мокроты получают при бронхоскопии. Единственный метод, позволяющий получить образец мокроты с отсутствием флоры полости рта, — трансторакальная пункция и открытая биопсия.

Мы предполагаем, что источник образца полученной при откашливании мокроты расположен в трахеобронхиальном дереве, однако у детей это зачастую не соответствует действительности. Признаком трахеобронхиального секрета служит наличие макрофагов — крупных мононуклеаров. Реснитчатые эпителиальные клетки могут появляться в мокроте как из носоглотки, так и трахеобронхиального дерева. Секрет носоглотки и полости рта обычно содержит большое количество плоских эпителиоцитов. Чаще всего в мокроте присутствуют как реснитчатые, так и плоские эпителиальные клетки.

Во время сна мукоцилиарный транспорт продолжает перемещать секрет трахеобронхиального дерева в сторону глотки и далее в желудок. Поэтому утренняя аспирация желудочного содержимого позволяет получить секрет трахеобронхиального дерева, содержащий кислотоустойчивые бактерии.

Отсутствие полиморфно-ядерных лейкоцитов в мокроте или образце бронхоальвеолярного лаважа, окрашенного по Райту, при наличии доста-

точного количества макрофагов свидетельствует об отсутствии инфекционного воспаления в нижних отделах дыхательных путей. Дополнительные условия — нормальное количество и сохраненная функция нейтрофилов крови. Эозинофилы свидетельствуют об аллергическом заболевании. При специальной окраске на железо мокроты больного с гемосидерозом легких обнаруживают гранулы гемосидерина в макрофагах. Кроме того, образцы мокроты окрашивают по Граму, чтобы выявить возможные микроорганизмы внутри или в непосредственной близости от макрофагов и нейтрофилов. При вирусной пневмонии обнаруживаются внутриядерные или цитоплазматические тельца при окраске по Райту. Грибковые возбудители выявляют при окраске по Граму или с помощью серебрения.

Пробы с физической нагрузкой

Пробы с физической нагрузкой — довольно простой способ диагностики нарушения диффузии и других признаков заболевания дыхательной системы (см. п. 517.5). Измерение пульса, частоты дыхания, минутного объема дыхания, потребления кислорода и продукции углекислого газа, а также показателей газового состава артериальной крови при увеличении физической нагрузки позволяет предположить природу заболевания. В ряде случаев для дифференциальной диагностики заболевания дыхательной системы с патологией других систем организма достаточно оценки толерантности к физической нагрузке (с учетом простых показателей ФВД).

Исследования во сне

Сон оказывает значительное влияние на функцию дыхательной системы, особенно у новорожденных и детей младшего возраста. При подозрении на поражение ЦНС, мышечные заболевания или патологию дыхательной системы в результате гастроэзофагеального рефлюкса проводят сомнографию. Для диагностики рефлюкса используют также точную пищеводную рН-метрию (см. гл. 405). Сомнография, которая в большинстве случаев включает одновременную оценку усилий дыхательной мускулатуры, объемной скорости на вдохе и выдохе, а также газообмена, используется для диагностики и лечения ночных эпизодов гипоксемии

и гиперкапнии у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями (см. п. 458.2).

Визуализация легких и биопсия

Эндоскопия

Ларингоскопия. Исследование природы стридора, поражения голосовых связок и других патологических состояний верхних дыхательных путей связано с непосредственным осмотром области поражения. Несмотря на широкое распространение непрямой (зеркальной) ларингоскопии при диагностике заболеваний у взрослых и подростков, этот метод практически не используется у детей младшего возраста и новорожденных. Прямую ларингоскопию проводят с помощью жесткого ларингоскопа либо фиброларингоскопа. Необходимым условием для безопасного применения жесткого инструмента является местная анестезия в комплексе с седативными препаратами или общая анестезия. Использование фиброларингоскопа возможно в амбулаторных условиях; при этом седативные препараты применяют только при наличии соответствующих показаний. Дополнительное преимущество гибкого ларингоскопа — удобство введения аппарата на требуемую глубину. Вследствие весьма распространенного одновременного поражения верхних и нижних дыхательных путей при ларингоскопии важно обследовать области выше и ниже глотки независимо от основного показания к исследованию.

Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Бронхоскопия — метод визуального обследования дыхательных путей. Суть БАЛ сводится к получению образцов секрета из нижних дыхательных путей для последующей цитологической и микробиологической диагностики заболеваний легких. БАЛ особенно показан при невозможности получить мокроту с помощью кашля (отхаркивания). Чаще всего БАЛ выполняют после бронхоскопии, но до забора биоптата с помощью щипцов или защищенного щеточного соскоба. БАЛ проводят путем осторожного введения бронхоскопа в долевой, сегментарный или субсегментарный бронх с последующим впрыскиванием и аспирацией стерильного раствора, не содержащего бактериостатические компоненты. Количество введенной жидкости должно быть достаточным для того, чтобы она достигла альвеолярного пространства. БАЛ у больных, находящихся на ИВЛ, проводят путем

впрыскивания физиологического раствора через катетер, введенный в эндотрахеальную трубку на максимальную глубину. Обнаружение в промывных водах альвеолярных макрофагов свидетельствует о правильном выполнении пробы. При БАЛ высок риск примешивания секрета из верхних дыхательных путей, поэтому для правильной интерпретации исследования важен тщательный цитологический и микробиологический анализ. Чаще всего правильное выполнение БАЛ позволяет избежать открытой биопсии легких, которая особенно нежелательна у лиц с иммунодефицитом.

Показания к диагностической бронхоскопии и БАЛ следующие: повторные пневмонии, ателектазы, постоянные хрипы, кровохарканье, интерстициальное поражение легких, подозрение на наличие инородного тела или врожденные аномалии, пневмония у больного с иммунодефицитом. Лечебную бронхоскопию и БАЛ проводят при обструкции бронха объемным образованием, инородным телом или слизистой пробкой, а также при необходимости общей санации трахеобронхиального дерева. При использовании фибробронхоскопа дыхание осуществляется через свободное пространство вокруг него, тогда как при исследовании жестким бронхоскопом больной дышит через его просвет. Жесткая бронхоскопия предпочтительна для удаления инородного тела и большого скопления крови при выраженном легочном кровотечении. В остальных случаях проводят фибробронхоскопию, преимуществом которой является высокая безопасность в условиях местной анестезии и общей премедикации, а также легкость в манипуляции.

Вне зависимости от типа бронхоскопии основная доля *побочных эффектов* связана с премедикацией. В ряде случаев возможны временная гипоксемия, ларингоспазм, бронхоспазм и аритмии. Имеются единичные сведения о возможности инфекционных осложнений, кровотечений, пневмоторакса и пневмомедиастинума. Отек слизистой оболочки подскладочного пространства гортани более распространен при использовании жесткого бронхоскопа вследствие его крупного диаметра и высокой вероятности травматизации слизистой оболочки. При крупозном воспалении слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, развившемся после бронхоскопии, больным назначают ингаляцию кислорода, сосудосуживающие средства, при необходимости — глюкокортикоиды.

Торакоскопия. Плевральную полость обследуют торакоскопом, который напоминает по строению жесткий бронхоскоп. Последний проводят через межреберное пространство для осмотра висцеральной и париетальной плевры. Через торакоскоп возможно введение различных манипуляторов для биопсии плевры или легкого, резекции булл, скарификации плевры или перевязки сосудистых колец.

Методы чрескожной пункции

Торакоцентез. С целью диагностики или лечения удаляют жидкость из плевральной полости с помощью пункционной иглы. Чаще всего при торакоцентезе удаляют максимальное количество жидкости, после чего проводят рентгенографию грудной клетки в положении больного *стоя*. К осложнениям торакоцентеза относятся инфекции, пневмоторакс или кровотечение. Торакоцентез правой половины грудной клетки может осложниться проколом или разрывом капсулы печени, а левой половины — капсулы селезенки. Полученный при торакоцентезе образец жидкости должен быть микроскопически исследован на возможную бактериальную инфекцию. Кроме того, в нем определяют общее содержание белка и клеточных элементов. Биохимическое исследование жидкости из плевральной полости включает определение уровня ЛДГ, холестерина, триглицеридов и амилазы. При подозрении на злокачественное новообразование в первую очередь проводят цитологическое исследование образца.

Причиной образования *транссудата* служат механические факторы, приводящие к изменению скорости продукции или реабсорбции плевральной жидкости. Дополнительных диагностических исследований при обнаружении транссудата обычно не требуется. *Экссудат* образуется в результате воспалительного процесса плевры или легких и чаще всего нужны дополнительные исследования. Характерный признак транссудата — содержание общего белка менее 30 г/л (соотношение белка транссудата и белка сыворотки крови менее 0,5), общее количество лейкоцитов менее 2000/мкл с преимущественным содержанием лимфоцитов, а также низкий уровень ЛДГ. При исследовании экссудата отмечают высокое содержание белка и нейтрофилов (исключение составляют злокачественные новообразования и туберкулез, при которых в экссудате обнаруживают лимфоциты). В тяжелых случаях, требующих выполнения дренажа плев-

ральной полости, рН экссудата снижается до 7,2 и ниже. Плевральный выпот при туберкулезе характеризуется низким содержанием глюкозы и высоким — холестерина.

Чрескожная пункция легкого, выполняемая по принципам торакоцентеза, а также открытая биопсия легкого служат единственными методами непосредственного получения бактериологического материала из легочной паренхимы. Преимущество — исключение возможной контаминации образца микрофлорой полости рта. Чрескожную пункцию легкого проводят следующим образом. Под местной анестезией по верхнему краю ребра вводят иглу со шприцем, заполненным стерильным физиологическим раствором без бактериостатического компонента. Область пункции выбирают в зависимости от зоны поражения легкого. После внедрения иглы в паренхиму легкого содержимое шприца быстро вводят, а затем аспирируют. Указанные мероприятия должны занимать минимальное количество времени.

Основным показанием к чрескожной пункции легкого служит обнаружение инфильтратов легочной паренхимы неустановленной этиологии, особенно при отсутствии эффекта от лечения у больных с иммунодефицитом. Осложнения аналогичны наблюдаемым при торакоцентезе. Особенностью чрескожной пункции легкого является высокая частота пневмоторакса, которая в ряде случаев зависит от основного заболевания легких. Например, у детей с *пневмоцистной* пневмонией частота пневмоторакса при выполнении такого исследования может достигать 30 %; в 5 % случаев требуется дренирование плевральной полости. В последнее время вместо чрескожной пункции легких все чаще выполняют БАЛ.

Биопсия легкого. В ряде случаев биопсия легких является единственным способом постановки точного диагноза (например, при длительном течении неинфекционного заболевания). У новорожденных и детей младшего возраста методом выбора служит торакоскопия или открытая биопсия легкого. При выполнении исследования опытным врачом риск тяжелых осложнений минимален. Биопсия легкого с помощью детского бронхоскопа диаметром 3,5 мм ограничивает размеры биоптата и диагностическую ценность исследования в целом. В каждом случае хирург должен тщательно осмотреть поверхность легкого и выбрать наиболее подходящее место для биопсии. У детей более стар-

шего возраста трансбронхиальную биопсию выполняют щипцами, вводимыми через бронхоскоп или трахеобронхиальную трубку под контролем рентгеноскопии. Указанная методика наиболее предпочтительна при диффузном поражении легкого (например, в случае *пневмоцистной пневмонии*), а также при реакции отторжения трансплантированного легкого. Малый размер биоптата компенсируется последовательным получением нескольких образцов. Риск пневмоторакса при бронхоскопии повышается при выполнении трансбронхиальной биопсии, однако польза от этой процедуры в большинстве случаев превышает возможный вред.

Исследование пота (см. гл. 494).

ЛИТЕРАТУРА

- Baughman R. P. (ed.). Bronchoalveolar Lavage. — St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.
- Margolis P., Ferkol T., Marsocci S. et al. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994; 124: 552.
- Saccomanno G. Diagnostic Pulmonary Cytology. — Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press, 1986.

Глава 461

Синдром внезапной детской смерти

Карл Э. Хант (Carl E. Hunt),
Ферн Р. Хок (Fern R. Hauck)

Синдромом внезапной детской смерти (СВДС) называют гибель новорожденного при отсутствии предпосылок в анамнезе заболевания, а также явных причин по результатам аутопсии. При аутопсии выявляют врожденные аномалии строения органов, возможные инфекционные заболевания или следы травм (табл. 461.1). К сожалению, по данным аутопсии невозможно провести дифференциальную диагностику между СВДС и удушением; для этого тщательно анализируют обстоятельства смерти и собирают анамнез.

Эпидемиология. СВДС — 3-я по частоте причина гибели новорожденных в США и самая распространенная причина смерти детей в возрасте

Таблица 461.1

Дифференциальная диагностика СВДС

Причина смерти	Основные критерии диагноза	Скрытые факторы	Относительная частота
<i>Причина, выявляемая при аутопсии</i>			
Естественные причины инфекции	Анамнез, данные аутопсии микробиологическое исследование	При отсутствии характерных признаков ставят диагноз СВДС	18–20%*
врожденные аномалии	Анамнез, данные аутопсии	При отсутствии характерных признаков ставят диагноз СВДС или удушения	35–46%**
Неумышленные травмы	Анамнез, рассмотрение обстоятельств смерти, данные аутопсии	Насильственные действия в отношении ребенка	14–24%**
Насильственные действия в отношении ребенка	Анамнез, рассмотрение обстоятельств смерти	Неумышленные травмы	15%*
Другие причины	Анамнез, данные аутопсии	При отсутствии характерных признаков ставят диагноз СВДС или удушения	13–24%*
<i>Причина, не выявляемая при аутопсии</i>			
СВДС	Анамнез, рассмотрение обстоятельств смерти, отсутствие характерных признаков по данным аутопсии	Удушение	12–17%*
Намеренное удушение	Признание виновника, отсутствие характерных признаков по данным аутопсии	СВДС	80–82%
			Неизвестно

* Процент от всех случаев внезапной смерти новорожденных с характерными данными аутопсии.

** Процент от всех случаев внезапной смерти новорожденных вследствие естественных причин с характерными данными аутопсии.

Hunt C. E. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: Diagnosis, mechanisms and risk for recurrence in siblings *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 346–57.

1 мес. — 1 года. Ежегодная частота СВДС до 1992 г. составляла 1,3–1,4 на 1000 живых новорожденных (около 7000 детей в год). В 1992 г. для снижения риска СВДС ААП предложила наиболее предпочтительные положения для сна ребенка — на спине или на боку. С указанного момента частота СВДС стала неуклонно снижаться, достигнув в 1999 г. показателя 0,70/1000 живых новорожденных (2648 детей). Таким образом, для снижения вероятности развития СВДС родители должны препятствовать положению ребенка на животе. Современные исследования показатели, что, несмотря на предпринятые меры, 12–35 % детей в США до сих пор спят на животе.

Патоморфология. СВДС — это диагноз исключения, поэтому характерные патоморфологические признаки данного заболевания отсутствуют. Вместе с тем современные исследования позволили выявить ряд закономерностей. У 90 % погибших детей обнаруживали петехиальные кровоизлияния, частота которых была существенно выше по сравнению с другими причинами детской смертности. Кроме того, для СВДС характерен отек легких.

К тканевым признакам хронической гипоксии легкой степени тяжести, обнаруживаемым по данным аутопсии у $2/3$ детей с СВДС, относят бурую жировую ткань в надпочечниках, эритропоз в печени, глиоз в стволе мозга и другие структурные аномалии. Помимо астроглиоза признаками поражения ствола мозга служат гипомиелинизация и выросты дендритов, которые наиболее распространены в крупноклеточном ядре ретикулярной формации, а также в дорсальном и солитарном ядрах блуждающего нерва. Дополнительный характерный симптом — повышение числа реактивных астроцитов продолговатого мозга, которое не наблюдается в дыхательном центре. В варолиевом мосту жертв СВДС обнаруживают повышенное количество нейропептида — субстанции Р. Тщательные анатомические исследования показали, что СВДС в ряде случаев сопровождается гипоплазией дугообразного ядра — центра интеграции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, здесь происходит регуляция эмоционального поведения, функции хеморецепции и вегетативных функций. Исследования нейротрансмиттеров показали, что у ряда жертв СВДС снижено число рецепторов к каиновой кислоте, м-холино- и серотониновых рецепторов. Отмечена прямая зависимость между снижением плотности мускариновых рецепторов

и рецепторов к каиновой кислоте. Таким образом, дефицит нейротрансмиттеров в дугообразном ядре приводит нарушению вегетативного контроля сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Иммунореактивность в отношении тирозингидроксилазы ядер блуждающего нерва и вентролатеральной области ретикулярной формации свидетельствует о поражении адреналин- и норадреналинсодержащих нейронов.

К признакам хронической гипоксии жертв СВДС относят задержку развития как в пре-, так и постнатальный период, а также повышение уровня кортизола крови. О длительном периоде тканевой гипоксии свидетельствует повышение уровня гипоксантина стекловидной влаги. С учетом того, что аденозин — предшественник гипоксантина — угнетает дыхание, представленные выше факты свидетельствуют о важном взаимодействии асфиксии и гиповентиляции. Асфиксия любой природы стимулирует распад АМФ и накопление аденозина, который, в свою очередь, усиливает гиповентиляцию.

Исследования ДНК японцев, погибших в результате СВДС, выявили полиморфизм гена — переносчика серотонина: аллели L и XL встречались значительно чаще по сравнению с группой контроля здоровых новорожденных. Указанные факты свидетельствуют о повышенной активности обратного захвата серотонина и сниженной концентрации серотонина в межклеточном пространстве у жертв СВДС по сравнению с контролем. Иными словами, контроль дыхательной и сердечно-сосудистой систем со стороны головного мозга у этих больных существенно нарушен.

Молекулярно-генетические исследования показали, что у жертв СВДС возможны мутации гена натриевого канала кардиомиоцитов (SCN5A), приводящие к развитию тяжелых аритмий с увеличением интервала Q–T. Клинические исследования в качестве возможной причины СВДС также рассматривают увеличение интервала Q–T (бокс 461.1). Частота увеличения интервала Q–T (более 440 мс) среди всех жертв СВДС не была установлена, однако доказано, что этот признак в первую неделю жизни повышает вероятность СВДС.

Факторы риска окружающей среды. Значительное снижение распространенности СВДС по всему миру стало следствием широкой пропаганды среди родителей простых правил, приводящих к меньшему воздействию факторов риска на ребенка. Одним из таких факторов риска стало положение

◆ **Бокс 461.1.** Генетические или биологические факторы риска, связанные с СВДС

- Нарушение регуляции со стороны вегетативной системы ствола мозга следующих процессов и показателей:
 - Пробуждение
 - Тип дыхания
 - ЧСС
 - Температура тела
 - Тонус блуждающего нерва
 - АД
 - Циркадианный ритм
- Характерный семейный анамнез с наличием случаев СВДС у сиблингов
- Развитие угрожающих жизни состояний в прошлом
- Преждевременные роды
- Нарушения метаболизма (например, жирных кислот)
- Патологическая воспалительная/иммунная реакция организма в ответ на инфекцию
- Синдром удлиненного интервала Q-T

на животе во сне. Другие факторы риска перечислены в боксе 461.2.

Неизменяемые факторы риска. Несмотря на то что СВДС встречается у детей всех социальных слоев населения, низкий социально-экономический статус сочетается с повышенным риском синдрома. Так, например, в США риск поражения детей афроамериканцев и североамериканских индейцев в 2–3 раза выше по сравнению с белым населением. Самые низкие показатели СВДС зарегистрированы среди жителей Азии, островов Тихого океана и латиноамериканцев, что объясняется более широким распространением нищеты и других неблагоприятных факторов среды среди афроамериканцев и североамериканских индейцев.

Максимальный риск СВДС приходится на возраст 2–4 мес.; после 6 мес. СВДС встречается значительно реже. По мере снижения общей частоты синдрома пик заболеваемости несколько сглаживается, а максимальное число жертв смещается в сторону более молодого возраста. Изменение положения ребенка во сне способствовало исчезновению зимних пиков СВДС, наблюдаемых ранее в некоторых странах. Данное обстоятельство свидетельствует о значимой связи между положением ребенка во сне и факторами зимнего периода (перегревание, инфекционные заболевания). Мальчики страдают в 1,3–1,5 раз чаще, чем девочки.

◆ **Бокс 461.2.** Факторы внешней среды, повышающие риск СВДС

Факторы риска со стороны матери и плода во время беременности

- Курение
- Наркомания (кокаин, героин)
- Недостаточность питания
- Отсутствие дородового наблюдения
- Низкое социально-экономическое положение
- Большое количество родов
- Короткий интервал между беременностями
- Внутриутробная гипоксия
- Внутриутробная задержка развития

Факторы риска со стороны новорожденного

- Возраст (пик заболеваемости — 2–4 мес., но возможен и раньше)
- Мужской пол
- Раса/национальность (например, афроамериканцы, американские индейцы)
- Задержка развития
- Отсутствие соски-пустышки
- Преждевременные роды
- Положение на животе (реже — на боку)
- Лихорадка в недавнем прошлом
- Курение матери после родов
- Мягкая кровать
- Перегревание
- Холодное время года, отсутствие системы центрального отопления

Изменяемые факторы риска

Беременность. Повышение риска СВДС связано с рядом факторов беременности. Так, СВДС наименее характерен для первенцев, а его частота не зависит от возраста матери и от количества беременностей с короткими интервалами между ними. Вместе с тем в группу риска входят дети, чьи матери начали получать специализированную медицинскую помощь на более позднем этапе беременности либо не получали ее вовсе. К дополнительным факторам риска относят низкую массу тела ребенка, преждевременные роды, задержку развития во внутриутробном и постнатальном периодах.

Курение матери во время беременности существенно увеличивает риск СВДС. До начала кампании по ограничению факторов риска дети курящих матерей страдали в 3 раза чаще остальных, а в настоящее время — в 5 раз чаще. Таким образом, после исключения самого весомого фактора риска — положения на животе во сне — на 1-е место вышел фактор курения матери. Предполагают, что

риск СВДС увеличивается пропорционально количеству выкуренных за день сигарет. Воздействие курения отца и других членов семьи оценить довольно трудно, поскольку чаще всего оно сочетается с курением матери.

Большая часть исследований свидетельствует об увеличении риска СВДС у матерей, страдающих наркоманией. Вместе с тем употребление матерью алкоголя до и после родов не расценивают как фактор риска этого синдрома. Исключение представляют североамериканские индейцы, у которых подобная зависимость была все же выявлена.

Условия сна ребенка. Доказано, что сон на животе значительно повышает риск развития СВДС. По мере распространения этой информации среди родителей относительный риск детей, которые продолжали спать на животе, существенно повысился. Наибольший риск СВДС наблюдают у детей, родители которых позволили им занять положение на животе впервые за длительное время (непривычное положение на животе), либо у детей, которые заняли это положение самостоятельно (вторичное положение на животе). Непривычное положение на животе дети занимают обычно во время дневного сна вне дома, поэтому ответственные за присмотр лица обязаны знать описанные выше правила.

Первые рекомендации по снижению риска СВДС содержали информацию о том, что положение ребенка на боку столь же безопасно, как и на спине. В последнее время появились сведения, что положение на спине вдвое безопаснее по сравнению с положением на боку. Иными словами, у детей, лежащих на боку, СВДС развивается в 2 раза чаще, чем в положении на спине. Возможным объяснением служит недостаточная устойчивость положения на боку, при котором ребенок склонен переворачиваться на живот. Таким образом, в настоящее время для профилактики СВДС оптимальным считается положение ребенка во время сна на спине. Исключения составляют заболевания, при которых положение на спине противопоказано: микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), макроглоссия и выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс.

До распространения рекомендаций по профилактике большинство родителей и врачей считали, что положение ребенка на спине способствует затруднению засыпания, возможной рвоте и аспирации рвотных масс. В настоящее время доказано, что риск регургитации и удушья наиболее высок

у детей в положении на животе. Кроме того, сон в положении на спине не провоцирует дополнительных эпизодов цианоза и апноэ, а по результатам исследования в скандинавских странах это положение даже снижает число угрожающих жизни состояний. Частота обращений к врачу по поводу лихорадки, кашля, затруднений дыхания и сна, а также рвоты, диареи и заболеваний дыхательной системы никак не зависела от преимущественного сна ребенка в той или иной позиции на протяжении первых 6 мес. жизни. Положение на боку или на спине снижает частоту развития лихорадки в возрасте 1 мес., нарушения носового дыхания и затруднения сна — в возрасте 6 мес. Частота обращений к врачу по поводу отитов снижена у детей 3 и 6 мес., спящих в положении на спине, а также детей 3 мес., спящих на боку. Представленные данные свидетельствуют о высокой безопасности и отсутствии отрицательных последствий положения ребенка на спине во сне.

Мягкая поверхность кровати, которую обеспечивают стеганые одеяла, подушки, прокладки из овчины и перины, увеличивает риск СВДС. Накрывание головы и лица постельным бельем или тяжелыми стегаными одеялами также повышает этот риск. К дополнительным факторам относят перегревание организма, которое оценивают по таким показателям, как повышенная комнатная температура, лихорадка, потоотделение, избыточное количество одежды и покрывал. Ряд исследований показал, что перегревание организма опасно только при положении ребенка на животе.

Некоторые авторы считают, что сон ребенка в одной кровати с родителями служит дополнительным фактором риска СВДС. Из 7 исследований случай-контроль, проведенных по этому поводу, 5 показали увеличение риска синдрома при использовании совместной кровати, 1 — тенденцию к увеличению такого риска и 1 — тенденцию к его снижению. Исследование случай-контроль, проведенное в Англии и Новой Зеландии, обнаружило повышение риска СВДС при использовании совместной кровати только у тех детей, чьи матери курили. Указанный риск особенно велик у ребенка в возрасте до 4 мес., при наличии в кровати других детей, а также в случае узкой кровати. Ряд авторов предположили, что снижение риска возможно при условии кормления ребенка грудью, повышенного внимания со стороны матери, более частого просыпания ребенка и менее глубокого сна.

Условия кормления ребенка и другие факторы.

Влияние кормления ребенка грудью на риск СВДС неоднозначно. Ряд исследований показал профилактическое значение кормления ребенка грудью, который, впрочем, исчезал после исключения скрытых факторов. Несмотря на большое число положительных эффектов грудного вскармливания, рекомендовать этот метод для профилактики СВДС в настоящее время нельзя.

Соски-пустышки, по данным большинства исследований, существенно снижают риск СВДС независимо от способа их применения (постоянного либо только на ночь). Причина данного феномена до настоящего времени не изучена. В прошлые годы высказывались многочисленные предположения относительно отрицательного влияния соски-пустышки на кормление ребенка грудью. В настоящее время взаимосвязи между этим фактором и длительностью грудного кормления не установлено. Несмотря на повышенную частоту среднего отита, заболеваний дыхательной системы и ЖКТ у детей, использующих соску-пустышку, в Нидерландах и Германии уже рекомендовали этот способ для профилактики СВДС.

Инфекции верхних дыхательных путей не являются доказанным независимым фактором риска СВДС, однако могут играть роль в его патогенезе. К примеру, риск СВДС у лиц, перенесших инфекцию дыхательных путей, существенно повышался только при условии сна на животе и сильного укутывания ребенка.

Взаимосвязи между вакцинацией ребенка и СВДС не выявлено. Вместе с тем среди жертв данного синдрома доля вакцинированных детей оказалась значительно меньше по сравнению с общей популяцией. Родителей следует убедить, что вакцинация не представляет никакой угрозы в плане развития СВДС.

В настоящее время доказано, что курение матери во время беременности существенно повышает риск СВДС. Оценить изолированное влияние табачного дыма из внешней среды очень сложно, поскольку курение родителей во время беременности в подавляющем числе случаев сопровождается курением и после родов. В доступной литературе удалось найти лишь одно исследование, которое касалось влияния табачного дыма на ребенка при отсутствии курения матери во время беременности. Естественно, что подобные обстоятельства также повышали риск СВДС. Американские и бри-

танские исследователи изучали влияние таких факторов, как число курящих домочадцев, число курящих людей, проживающих в одной комнате с ребенком, и количество выкуриваемых в день сигарет, на вероятность развития СВДС. Полученные данные вполне логичны: чем реже ребенок контактирует с табачным дымом, тем меньше риск развития СВДС.

При исследовании больших групп детей было показано, что курение родителей служит самым важным фактором риска СВДС. Дополнительный риск (доля тех случаев синдрома, которые бы не развились при элиминации фактора риска) составил 48 % у 25 % курящих матерей. Уговорить родителей бросить курить гораздо сложнее, чем объяснить им опасность положения сна ребенка на животе, однако каждый врач должен приложить максимум усилий для возможной элиминации всех факторов риска СВДС.

Несоответствие частоты СВДС в различных расовых и национальных группах за последние годы только усилилось. Причиной может служить тот факт, что расовые и национальные группы существенно различаются по уровню соблюдения профилактических рекомендаций. К примеру, по результатам опроса 1998 г. только 17 % белых детей продолжают спать на животе, тогда как среди афроамериканцев этот показатель составил 32 %. Таким образом, важный этап профилактики СВДС — распространение рекомендаций среди всех категорий населения. В идеале с этой информацией должны быть ознакомлены все взрослые, которые могут присматривать за ребенком, — родители, другие близкие родственники, воспитатели и медицинские работники.

Генетические факторы риска. В боксе 461.1 и табл. 461.2 представлены данные о связи определенного генотипа и нарушений регуляции дыхательной системы со стороны ствола головного мозга. Контроль дыхания и сна со стороны ЦНС имеет ряд существенных взаимосвязей, поэтому аномалии циркадианного ритма в значительной степени влияют на интеграцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также на возбуждение при пробуждении. В настоящее время выявлены гомологичные части отельных генов, отвечающих за регуляцию циркадианного ритмов у плодовых мушек рода дрозофила и у человека. Вполне понятно, что циркадианно ритмы оказывают важное влияние на сон.

Таблица 461.2

Объединенные данные относительно прямого и непрямого влияния генетических факторов на риск развития СВДС

Категория данных	Основные недостатки
<i>Исследования смертности новорожденных</i>	
Повышение риска у сиблингов жертвы СВДС	Неизвестная доля случаев умышленного удушения
	Возможное наличие других объяснимых причин
	Скудные данные относительно влияния факторов внешней среды
Повышение риска других причин смертельных исходов у сиблингов погибших детей	Отсутствие данных относительно влияния факторов внешней среды
Исследования нервной системы в экспериментальных исследованиях и у жертв СВДС	Причинно-следственная связь между выявляемыми нарушениями и СВДС не установлена
<i>Физиологические исследования</i>	
У сиблингов (младших братьев и сестер) жертв СВДС	Неизвестная доля случаев умышленного удушения
	Причинно-следственная связь между выявляемыми нарушениями и СВДС не установлена
У родителей жертв СВДС	Небольшое число исследований имеет слишком разные результаты
	Причинно-следственная связь между выявляемыми нарушениями и СВДС не установлена
Генетические исследования регуляции сна	В настоящее время не доказано, что СВДС связан только со сном
	Значимость контроля пробуждения в патогенезе СВДС до конца не установлена
<i>Семейные исследования</i>	
Синдром обструктивного апноэ во сне	Неясная взаимосвязь между СВДС и другими угрожающими жизни состояниями
	Отсутствие четких генетических факторов риска синдрома обструктивного апноэ во сне
	Ограниченная информация о частоте случаев СВДС у детей

Метод избирательной инактивации генов у животных позволил выявить ряд генов, ответственных за развитие контроля дыхательной системы во внутриутробный период. Так, в процессе эмбриогенеза выживаемость отдельных клеточных популяций, составляющих дыхательный центр ствола мозга, зависит от нейротрофинов — многочисленного семейства факторов роста и соответствующих рецепторов. Удаление нейротрофического фактора, необходимого для нормального развития дыхательного центра у мышей, приводило к угнетению дыхания с ограничением афферентных стимулов хеморецепторов. Кроме того, для нормального развития дыхательного центра необходимо адекватное функционирование гомеобокса *Krox-20*. Мутации *Krox-20*, приводящие к потере способности экспрессии (так называемые нулевые мутации), сопровождаются существенным ограничением частоты дыхания и увеличением дыхательных пауз. Выработка эндогенных энкефалинов в некоторой степени компенсирует подобные нарушения. Инактивация *Krox-20* вызывает недораз-

витие группы нейронов каудальной части моста, ответственной за обеспечение ритма дыхания, что приводит к угрожающему жизни апноэ.

Чувствительность дыхательной системы к концентрации углекислого газа определяется группой м-холинергических нейронов ствола мозга. Развитие м-холинергической системы из нервного гребня определяет активность протоонкогена *ret*, инактивация которого у мышей сопровождалась снижением чувствительности дыхательной системы к гиперкапнии. Сходную картину наблюдали у новорожденных мышей мужского пола, гетерозиготных по гену *Mash-1*. Существует четкая молекулярная связь между генами *ret* и *Mash-1*, причем последний экспрессируется в эмбриональных нейронах значительно раньше, чем первый, — в нервном гребне и нейронах голубоватого места ствола головного мозга (зона, ответственная за возбуждение). Судя по последним данным, ген *Mash-1* отвечает за развитие контроля над дыхательной системой посредством механизмов, связанных с X-хромосомой. Доказано, что anomalies этого гена повышают риск СВДС.

Взаимодействие генетических факторов и внешней среды. Механизм развития СВДС у конкретного ребенка может быть объяснен путем одновременного учета факторов внешней среды (см. бокс 461.2) и генетических предпосылок. В настоящее время доказано, что неудачное положение ребенка во сне может сочетаться с нарушением контроля деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Иногда положение на животе приводит к обструкции дыхательных путей и асфиксии даже у здоровых доношенных детей при условии сна на мягкой поверхности. Вместе с тем здоровые дети пробуждаются раньше того момента, когда обструкция начнет угрожать их жизни, а недостаточная возбудимость в указанной ситуации может привести к летальному исходу. Кроме того, положение на животе способствует перегреванию, которое, в свою очередь, оказывает дополнительное неблагоприятное влияние на систему контроля дыхательной системы. Таким образом, в большинстве случаев удается проследить связь между изменяемыми факторами внешней среды (мягкая кровать, сон в положении на животе, перегревание) и генетическими предпосылками (нарушение контроля дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сниженная возбудимость).

Повышенный риск СВДС, обусловленный табачным дымом, также связан с генетическими факторами, определяющими вегетативный контроль со стороны ствола мозга. Исследования на животных показали нарушение реактивности дыхательной системы в ответ на гипоксию при условии контакта с никотином в постнатальный период. Длительное нахождение беременной крысы в атмосфере табачного дыма приводило у крысенка к снижению содержания протеинкиназы С в нейронах задней части каудального отдела ствола мозга, отвечающих за реактивность дыхательной системы в ответ на гипоксию.

Группы детей повышенного риска СВДС

Реанимационные мероприятия в анамнезе. Реанимационные мероприятия в анамнезе ребенка повышают риск СВДС в 3–5 раз. Подсчитано, что среди жертв СВДС около 5 % детей имели в анамнезе неотложные состояния, требующие реанимационных мероприятий. В настоящее время доказана закономерность: чем больше эпизодов неотложных состояний, тем выше риск СВДС.

Младшие братья и сестры жертв СВДС. Относительный риск детей, чьи старшие братья или сестры стали жертвой СВДС, в настоящее время не установлен. Причиной тому служит отсутствие четких данных относительно доли случаев умышленного удушения, которые ошибочно диагностировали как СВДС. Для возможного разрешения этой проблемы было принято, что если родители сознались в убийстве своего первого ребенка, то все последующие случаи СВДС в этой семье должны рассматриваться как умышленное удушение. В настоящее время появляется все больше свидетельств относительно сочетания в отдельных семьях нескольких факторов риска внешней среды и генетических предпосылок, приводящих к существенному повышению вероятности СВДС. Младших братьев и сестер ребенка, погибшего от неинфекционного заболевания, относят к группе повышенного риска гибели от той же причины, включая СВДС (см. табл. 461.2). Частота повторения смертельного исхода от той или иной естественной причины в отдельной семье одинакова вне зависимости от этой причины. В настоящее время доказано, что риск СВДС у близких родственников жертв этого синдрома повышен в 5 раз. Несмотря на большое число недостатков подобных исследований (см. табл. 461.2), сочетание генетических предпосылок и факторов внешней среды однозначно повышает риск развития этого синдрома.

Преждевременные роды. Многие исследования показали обратную зависимость между показателями риска СВДС и массой тела новорожденного/сроком гестации. Факторы внешней среды, повышающие вероятность СВДС у недоношенных новорожденных, аналогичны таковым у доношенных детей и включают сон в положении на животе и на боку. Вместе с тем пик смертности от СВДС у недоношенных детей развивается на 5–7 нед. позже по сравнению с доношенными. Что же касается времени с момента зачатия, то для доношенных новорожденных оно на 4–6 нед. больше по сравнению с недоношенными. У новорожденных с массой тела 1000–1499 и 1500–2499 г риск СВДС повышен в 4 и 3 раза соответственно по сравнению с детьми массой 2500 г.

Физиологические исследования

Физиологические исследования выполнялись у детей с повышенным риском СВДС; некоторые

из них впоследствии погибли от СВДС. Основная часть исследований была направлена на выявление аномалий ствола головного мозга, связанных с нарушением нейрорегуляции функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем (см. бокс 461.1).

Характер дыхания и чувствительность хеморецепторов. К нарушениям дыхания относят длительное апноэ, большое число коротких апноэ, периодическое дыхание, а также снижение вариабельности ритма в условиях низкой частоты дыхания. У ряда новорожденных из группы риска СВДС отмечали снижение чувствительности дыхательной системы к гипоксии и/или гиперкапнии, однако в каждом случае следует учитывать широкую вариабельность этого показателя и у здоровых детей.

Способность к пробуждению. Значительное повышение порога пробуждения препятствует нормальной реакции организма новорожденного на асфиксию любой природы, что может привести к угрожающим жизни последствиям. Сниженная чувствительность дыхательной системы к гипоксии и гиперкапнии чаще всего сочетается с повышенным порогом пробуждения от указанных стимулов. Не следует забывать, у жертв СВДС повышение порога пробуждения должно сочетаться с дополнительным воздействием генетических предпосылок и факторов внешней среды. Одним из компонентов синдрома повышения порога пробуждения служит невозможность агональных вдохов.

В настоящее время доказано, что вероятность повторения угрожающего жизни состояния, требующего реанимационных мероприятий, зависит также от порога пробуждения ребенка. Большинство младенцев до 9 нед. пробуждаются даже в условиях умеренной гипоксии, тогда как в возрасте старше 9 нед. этот показатель составляет всего 10–15%. Это свидетельствует о том, что по мере взросления ребенка и достижения пика смертности от СВДС порог пробуждения в ответ на легкую и умеренную гипоксию повышается.

Терморегуляция. У ряда детей с наличием неотложных состояний в анамнезе или погибших впоследствии от СВДС отмечали избыточную потливость во время сна. Причиной потливости могут быть перегревание, гиповентиляция альвеол, вторичная асфиксия или регуляторная дисфункция дыхательного центра ствола головного мозга.

Контроль деятельности сердечно-сосудистой системы. У ряда детей, погибших от СВДС,

отмечали нарушение способности к укорочению интервала $Q-T$ в условиях тахикардии, что сопровождалось удлинением этого интервала более 440 мс. Это свидетельствует о том, что такие дети предрасположены к желудочковым аритмиям. Распространенность синдрома увеличенного интервала $Q-T$ среди жертв СВДС не установлена, однако выявление этого признака на протяжении первой недели жизни существенно повышает риск СВДС. У новорожденных, погибших впоследствии от СВДС, наблюдали увеличение ЧСС во время сна в любом положении тела по сравнению со здоровыми детьми. Кроме того, у жертв СВДС отмечали ограничение вариабельности ритма сердца при пробуждении, а также в условиях заданной частоты дыхания на протяжении всех циклов сна. Таким образом, у детей из группы повышенного риска СВДС нарушено согласование деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Возможным объяснением ограничения вариабельности ритма сердца и тахикардии новорожденных, которые впоследствии погибли от СВДС, служит снижение тонууса блуждающего нерва. Причина того — невропатия блуждающего нерва, а также поражение ствола головного мозга в конкретных областях, ответственных за регуляцию контроля парасимпатической нервной системой деятельности сердца. Кроме того, снижение вариабельности сердечного ритма во время бодрствования может объясняться ограничением подвижности ребенка. Дополнительной особенностью будущих жертв СВДС явилось отсутствие снижения силы сердечных сокращений после обструктивного апноэ, характерного для здоровых детей. Таким образом, нарушение реактивности организма в отношении обструктивного апноэ отражает его повышенную восприимчивость к внешним и внутренним стрессовым факторам, что сопровождается изменением электрофизиологических свойств кардиомиоцитов со склонностью к фибрилляции.

Регистрация основных жизненных функций у жертв СВДС в терминальном состоянии. В литературе имеется несколько сообщений о стечении обстоятельств, когда физиологические показатели последних минут жизни ребенка перед гибелью от СВДС были зарегистрированы с помощью портативных домашних мониторов. Дыхание регистрировали путем изменения показателя сопротивления грудной клетки, не способного отразить обструктивные нарушения. Датчик насы-

щения крови кислородом в большинстве случаев был отключен. Таким образом, указанные данные не могли пролить свет на причину смерти. В качестве возможных причин рассматривали апноэ, брадикардию, снижение насыщения крови кислородом либо комплекс факторов. В большинстве случаев наблюдалось внезапное прогрессирование брадикардии, которое предшествовало или совпадало по времени с центральным апноэ. Указанные проявления характерны для феномена нарушения центрального контроля variability ритма сердца, а также для снижения чувствительности к гипоксемии вследствие обструктивного апноэ. Именно гипоксемия служила причиной тяжелой брадикардии, приводящей к летальному исходу.

Клинические принципы ведения больных с повышенным риском СВДС

Мониторинг. Невозможность профилактики СВДС у конкретного ребенка объясняется отсутствием четких критериев по предварительному выявлению жертв. Исследования характера дыхания и/или сердечно-сосудистых аномалий не имеют достаточной чувствительности и специфичности для возможного применения в клинической практике. Использование домашних систем контроля основных жизненных функций не снизило частоту СВДС. В ближайшее время будут созданы такие аппараты, которые позволят выявлять обструктивное нарушение дыхания, центральное апноэ, брадикардию и снижение насыщения кислорода крови на раннем этапе, когда развитие угрожающего жизни состояния можно предотвратить. Несмотря на широкие возможности лечения синдрома удлиненного интервала Q-T, эффективность массовых ЭКГ-исследований новорожденных, а также безопасность используемых методов лечения до настоящего времени не доказаны. Массовые ЭКГ-исследования родителей также не имеют существенной значимости из-за высокой частоты спонтанных мутаций.

Снижение риска СВДС. Снижение риска СВДС вполне возможно; ярким примером может служить существенное снижение частоты этого синдрома при условии изменения положения тела ребенка во время сна. Руководство по снижению риска СВДС ААП применимо для большинства детей, однако в ряде случаев врачи должны предлагать альтернативные способы достижения конеч-

ного эффекта. Основные положения Руководства изложены ниже.

1. Все новорожденные независимо от степени их зрелости должны спать на спине. Отрицательные последствия такого положения тела не установлены. Сон на боку рекомендовать не следует.

2. Условия сна, приемлемые для взрослого, могут приводить к самым неблагоприятным последствиям у детей младшего возраста. Безопасные стандарты сна не были разработаны для плетеной колыбели с верхом и для люльки.

3. Дети не должны спать на водяных матрасах, диванах, перинах или других мягких поверхностях.

4. Мягкие предметы (подушки, стеганные одеяла, перины и мягкие игрушки) не должны находиться в детской кроватке. Поскольку пустые кровати могут создавать предпосылки для падения ребенка, валик из одеяла должен окружать плотный матрас. Вместо одеял лучше использовать специальную одежду (включая спальный мешок).

5. В ряде ситуаций сон в одной кровати с родителями может представлять опасность для ребенка. Нахождение ребенка в одной кровати с любыми людьми, за исключением родителей, недопустимо. Родители не должны спать с ребенком в том случае, если они курят, употребляют алкоголь или лекарственные препараты со снотворным эффектом. В качестве альтернативы совместного сна можно поставить кроватку ребенка в непосредственной близости от спального места родителей.

6. В каждом случае следует избегать перегрева ребенка. Его одежда должна быть достаточно легкой, чтобы обеспечить оптимальную температуру тела во время сна.

7. Положение на животе ребенок может занимать только во время бодрствования при условии наблюдения со стороны взрослого. Для профилактики деформации затылочной части головы в условиях постоянного сна на спине следует изменять положение головы, а также положение ребенка на матрасе.

8. Специальные устройства для поддержания ребенка в положении на спине применять не следует.

9. Домашний мониторинг жизненных функций может быть показан только при условии крайней нестабильности состояния ребенка. В настоящее время доказано, что применение подобных устройств не снижает риск СВДС.

10. Врачи и другие медицинские работники должны вести широкую пропаганду правильного положения тела ребенка во время сна во всех слоях и категориях населения независимо от расовой и национальной принадлежности родителей. Не следует забывать и о других полезных советах, описанных выше.

ЛИТЕРАТУРА

Общие положения

- American Academy of Pediatrics Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleeping environment and sleep position. *Pediatrics* 2000; 105: 650–6.
- Byard R. W., Krous H. F. (eds.) Sudden Infant Death Syndrome. Problems, Progress & Possibilities. — London: Arnold, 2001.
- Hauck F. R., Hunt C. E. Sudden infant death syndrome in 2000. *Curr Probl Pediatr* 2000; 30: 241–61.
- Ramanathan R., Corwin M. J., Hunt C. E. et al. and the CHIME Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285: 2199–207.

Факторы риска внешней среды

- Arnestad M., Andersen M., Vege A. et al. Changes in the epidemiological pattern of sudden infant death syndrome in southeast Norway, 1984–1998: Implications for future prevention and research. *Arch Dis Child* 2001; 85: 108–15.
- Corwin M. J., Lesko S. M., Heeren T. et al. Secular changes in sleep position during infancy. *Pediatrics*, in press.
- Gessner B. D., Ives G. C., Perham-Hester K. A. Association between SIDS and prone sleep position, bed sharing, and sleeping outside an infant crib in Alaska. *Pediatrics* 2001; 108: 923–7.

- Hoyert D. L., Freedman M. A., Strobino D. M. et al. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2001; 108: 1241–55.
- Hunt C. E., Lesko S. M., Vezina R. M. et al. Effects of infant sleep position on health outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*, in press.
- Lesko S. M., Corwin M. J., Vezina R. M. et al. Changes in sleep position during infancy: A prospective longitudinal assessment. *JAMA* 1998; 280: 336–40.
- MacDorman M. F., Cnattingius S., Hoffman H. J. et al. Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 249–57.
- Malloy M. H., Freeman D. H. Birth weight- and gestational age-specific sudden infant death syndrome mortality: United States, 1991 versus 1995. *Pediatrics* 2000; 105: 1227–31.
- McCoy R. C., Hunt C. E., Lesko S. M. et al. Population-based study of bed sharing and breastfeeding. *Pediatr Res* 2000; 47: 154A.
- Moon R. Y., Patel K. M., Shaefer S. J. M. Sudden infant death syndrome in child care settings. *Pediatrics* 2000; 106: 295–300.
- Oyen N., Markestad T., Skjaerven R. et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: The Nordic epidemiological SIDS study. *Pediatrics* 1997; 100: 613–21.
- Willinger M., Ko C.-W., Hoffman H. J. et al. Factors associated with caregivers' choice of infant sleep position, 1994–1998. The National Infant Sleep Position Study. *JAMA* 2000; 283: 2135–42.

Генетические факторы риска

- Ackerman M. J., Siu B. L., Stumer W. Q. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in SIDS. *JAMA* 2001; 286: 2264–9.
- Hunt C. E. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: Diagnosis, mechanisms and risk for recurrence in siblings. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 346–57.
- Narita N., Narita M., Takashima S. et al. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for SIDS in the Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690–702.

Раздел 2

Верхние дыхательные пути

Дети и взрослые предпочитают дышать носом, за исключением тех случаев, когда носовое дыхание затруднено. Поскольку новорожденные дышат исключительно носом, при

стенозе и атрезии хоан у них может развиваться угрожающее жизни состояние.

Физиология. Помимо функции обоняния, нос согревает и увлажняет вдыхаемый воздух. Тур-

булентный поток воздуха и большое количество жестких волос в переднем отделе полости носа способствуют отложению крупных частиц пыли; остальные отделы полости носа фильтруют частицы размером более 6 мм в диаметре. В области носовых раковин поток воздуха принимает ламинарное течение и направляется несколько вверх, согреваясь и увлажняясь. В норме полость носа обеспечивает около 50 % общего сопротивления дыхательных путей. Раздувание крыльев носа — признак угнетения дыхания — снижает сопротивление дыхательных путей на вдохе и способно улучшить вентиляцию легких.

Кровоснабжение слизистой оболочки носа, особенно в области носовых раковин, выражено более значительно по сравнению с нижними отделами дыхательных путей. Состав эпителия сходен; он содержит реснитчатые, бокаловидные клетки и железы подслизистого слоя, а поверхность эпителия покрыта тонким слоем слизи. В состав слизи помимо гликопротеидов, обеспечивающих необходимые эластические свойства, входит лизоцим и секреторный IgA, обладающие антимикробной активностью, а также IgG, IgE, альбумин, гистамин, бактерии, лактоферрин и клеточный детрит. Благодаря действию реснитчатых клеток слизь перемещается по направлению к носоглотке, где происходит ее слатывание в желудок. Полное замещение слизистого слоя полости носа происходит за 10–20 мин. Количество ежедневно продуцируемой слизи варьирует в пределах 0,1–0,3 мг/кг; большую часть слизи производят железы подслизистого слоя.

Анатомия. Придаточные пазухи полости носа развиваются в костях лицевого черепа и имеют вид крупных ячеек, заполненных воздухом и выстланных реснитчатым эпителием, секретирующим слизь. Отток содержимого из лобной и верхнечелюстной пазух, передних ячеек решетчатого лабиринта происходит в средний носовой ход, а из клиновидной пазухи и задних ячеек решетчатого лабиринта — в верхний носовой ход. Развитие пазух у плода начинается при сроке гестации 3–5 нед., однако после рождения скорость этого процесса увеличивается. В первую очередь формируются верхнечелюстная пазуха и ячейки решетчатого лабиринта (см. гл. 466). Развитие пазух продолжается и у подростков. Минимальная скорость роста характерна для лобной и клиновидной пазух; у 5 % людей лобная пазуха отсутствует вообще. В ряде случаев наблюдают гипоплазию верх-

нечелюстной пазухи, а также наличие ее дополнительных перегородок.

Аденоиды задней стенки носоглотки и миндалины у основания языка представляют собой дополнительную преграду на пути движения микроорганизмов. Носоглотку и среднее ухо соединяет евстахиева труба. Последняя также выстлана цилиндрическим эпителием, секретирующим слизь.

К предполагаемым признакам синусита по данным рентгенографии придаточных пазух в прямой проекции относят утолщение слоя слизи более 4 мм, горизонтальный уровень жидкости и затемнение. У детей младше 7 лет интерпретация рентгеновских снимков придаточных пазух в прямой проекции может представлять значительные трудности. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики патологии придаточных пазух служит КТ с высоким разрешением. Она позволяет выявить приобретенные и врожденные изменения, которые не видны на рентгеновских снимках.

Глава 462

Врожденные заболевания носа

Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)

Врожденные *структурные аномалии носа* встречаются значительно реже приобретенных. Врожденное отсутствие костей носа, характеризующее неспособностью формирования спинки носа, носит название гипоплазии. Врожденное отсутствие носа (ариния), частичное или полное его удвоение, а также расположенная по центру единичная ноздря могут наблюдаться изолированно либо в составе какого-либо синдрома. Иногда в полости носа обнаруживают зубы, которые могут быть расположены изолированно или расти из верхней челюсти.

Иногда патология костей носа сопровождается существенным сужением носовых ходов, которое может сочетаться с готическим небом. Указанные пороки развития в сочетании с инфекционным поражением верхних дыхательных путей вызывают тяжелую обструкцию; эти дети склонны к хронической или рецидивирующей гиповентиляции (см. гл. 470). Истончение и снижение хрящевой опоры крыльев носа может сопровождаться их за-

падением на вдохе. Угнетение дыхания вызывает также врожденная обструкция носослезного канала, приводящая к его кистозному расширению в носоглотке.

Заложенность носа на протяжении первого года жизни может существенно ухудшать эффективность дыхания во время сна. Причиной заложенности носа служат анатомическое сужение носовых ходов, вирусная или бактериальная инфекция, увеличенные аденоиды или воздействие материнских эстрогенов (сходная клиническая картина имеет место при рините беременных). В течение первых 6 мес. жизни диаметр носовых ходов удваивается, что ведет к разрешению описанных симптомов. Симптоматическое лечение заключается в удалении слизи с помощью катетера, соединенным со специальным отсосом, применении местных сосудосуживающих средств и антибиотиков.

Многие аномалии лицевого черепа сопровождаются более тяжелый синдром. Лечение детей должна заниматься команда врачей, состоящая из педиатра, хирурга, стоматолога и специалиста по реабилитации.

Атрезия хоан

Наиболее распространенная врожденная аномалия носа — атрезия хоан; ее распространенность составляет 1/7000 живых новорожденных. Атрезия хоан сопровождается одно- или двусторонним формированием костной (90 %) либо перепончатой (10 %) перегородки между полостью носа и глотки. Чаще всего наблюдается комбинированная костная и перепончатая атрезия. У 50 % пациентов отмечают и другие врожденные аномалии, которые наиболее характерны для двусторонней атрезии хоан. Одним из распространенных синдромов черепно-лицевых аномалий является синдром CHARGE (*Coloboma* — колобома, *Heart defects* — пороки развития, *Atresia choanae* — атрезия хоан, *Retarded growth and development or CNS abnormalities* — задержка физического и психомоторного развития либо аномалии ЦНС, *Genital abnormalities or hypogonadism* — пороки развития половых органов и/или гипогонадизм, *Ear abnormalities or deafness* — пороки развития уха и/или глухота).

Клинические проявления. Способность к дыханию через рот у новорожденных неодинакова, поэтому нарушение носового дыхания может приводить к разнообразным клиническим проявлениям.

Односторонняя атрезия хоан чаще всего остается бессимптомной до первой инфекции дыхательных путей. К клиническим признакам двустороннего поражения хоан при условии определенных сложностей с дыханием через рот относят цианоз, сопровождаемый тщетными попытками вдоха, и сосательные движения губ. При плаче цвет кожных покровов нормализуется. Ухудшение состояния новорожденного с сохраненной способностью дыхания через рот наблюдают при сосании и глотании.

Диагностика. Диагноз атрезии хоан ставят в случае невозможности проведения жесткого катетера через ноздри в носоглотку, а также с помощью волоконно-оптической риноскопии. Точно оценить состояние анатомических структур носоглотки позволяет КТ с высоким разрешением.

Лечение. На начальном этапе обеспечивают дыхание через рот путем поддержания его в открытом положении либо с помощью интубации. В ряде случаев прибегают к использованию воздуховода либо соски для бутылочки с крупными отверстиями для воздуха. Детей обычно кормят с помощью зонда. При двусторонней атрезии хоан может потребоваться интубация или трахеотомия. При отсутствии противопоказаний хирургическое лечение атрезии проводят в неонатальный период; для этого используют трансназальный доступ с привлечением волоконно-оптического риноскопа. Для профилактики стеноза или полного закрытия искусственного дефекта в просвете хоан на несколько недель оставляют стент. Трахеотомия показана детям с двусторонней атрезией хоан и наличием других угрожающих жизни заболеваний, которые препятствуют хирургическому лечению на раннем этапе. Оперативное вмешательство при одностороннем поражении может быть отсрочено на несколько лет. В случае повторного стеноза расширяют искусственное отверстие или проводят повторную операцию. Для профилактики развития грануляционной ткани в зоне операции детям назначают митомидин.

Врожденные дефекты носовой перегородки (перфорации, искривления) редки. Значительно чаще причиной перфорации перегородки служит инфекция (сифилис, туберкулез) или травма. Длительное воздействие избыточного давления воздуха через носовые канюли также способствует перфорации перегородки. Наиболее распространенная причина искривления перегородки — травма в родах. Ранняя диагностика позволяет своевременно

восстановить структуру перегородки с помощью тупого зонда или тампона под местной анестезией. Выявление искривления на более поздней стадии служит показанием к хирургическому лечению с целью профилактики нарушений развития лицевого черепа. Незначительное искривление перегородки носа среди новорожденных довольно распространено и не представляет существенной опасности. В ряде случаев врожденные дефекты носовой перегородки сочетаются с иными аномалиями развития — расщелиной губы или нёба.

Стеноз грушевидной (передней носовой) апертуры характеризуется существенным нарушением носового дыхания вскоре после рождения. Диагностика основана на данных КТ полости носа. Хирургическое лечение проводят передним доступом из-под верхней губы у больных с нарушением дыхания и кормления.

Врожденные объемные образования средней линии включают *дермоидные кисты, глиомы и энцефалоцеле* (перечислены по снижению распространенности). Данные образования могут быть расположены как внутри, так и за пределами полости носа и иметь сообщение с внутричерепными структурами. Дермоидные кисты обычно имеют вид ямочек на спинке носа и в ряде случаев покрыты волосами. При наличии сообщения с внутричерепными структурами они способствуют развитию внутричерепных инфекций. Глиомы чаще всего имеют плотную структуру, энцефалоцеле — мягкую. Последние увеличиваются в размерах при крике и натуживании. Диагностика основана на данных физикального обследования и лучевых методов исследования. КТ обеспечивает четкую визуализацию внутричерепных структур, тогда как сагиттальные срезы МРТ позволяют оценить внутричерепное распространение этих образований. В большинстве случаев необходимо их хирургическое удаление, доступ зависит от типа и размера образования.

Другие объемные образования носа включают гемангиому, полипы полости носа и опухоли (например, рабдомиосаркома). К этой же группе относят врожденную обструкцию носослезного протока. За исключением полипов полости носа, все перечисленные образования могут быть обнаружены сразу после рождения или в неонатальный период (см. гл. 464).

Недостаточное развитие придаточных пазух носа и суженные носовые ходы ведут к рецидиву

инфекции верхних дыхательных путей у детей с синдромом Дауна.

ЛИТЕРАТУРА

- Brown O. E., Myer C. M., Manning S. C.* Congenital nasal pyriform aperture stenosis. *Laryngoscope* 1989; 99: 86.
- Hughes G. B., Sharpino G., Hunt W.* et al. Management of the midline nasal mass: A review. *Head Neck Surg* 1980; 2: 222.
- Maniglia A. J., Goodwin W. J., Arnold J. E.* et al. Intracranial abscesses secondary to nasal sinus and orbital infections in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1424.
- Richardson M., Osguthorpe J. D.* Surgical management of choanal atresia. *Laryngoscope* 1988; 98: 915.
- Schwartz D. A., Lieberman S. A., Viles P. H.* et al. An unusual cause of respiratory distress in a neonate. *Pediatrics* 1988; 101: 479.
- Stankiewicz J. A.* The endoscopic repair of choanal atresia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 931.

Глава 463

Приобретенные заболевания носа

Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)

463.1. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА В ПОЛОСТИ НОСА

К инородным телам в полости носа у детей относят пищу, цветные карандаши, мелкие игрушки и камешки, ластик от карандаша, комки бумаги, бобы, кусочки губки и др. Первыми признаками инородного тела в полости носа считают ощущение заложенности, чиханье и жалобы на дискомфорт в указанной области. Боль развивается значительно реже. Раздражение слизистой оболочки приводит к ее отеку. Гигроскопические свойства некоторых материалов способствуют увеличению объема инородных тел по мере впитывания влаги, что сопровождается усилением местной заложенности и жалоб на неприятные ощущения. Развитие инфекции в области инородного тела приводит к появлению гнойного или кровянистого отделяемого из носа с неприятным запахом. В ряде случаев у детей отмечают выделение пота с неприятным за-

пахом (бромидроз). Особую опасность в качестве инородных тел полости носа представляют *галетные батареи*. Выделяемая ими щелочь приводит к местному разрушению тканей на протяжении нескольких часов, что сопровождается выраженным болевым синдромом.

Диагностика. О наличии инородного тела свидетельствуют односторонние выделения и нарушение носового дыхания. Диагноз подтверждает осмотр с помощью носового зеркала или ушной воронки. Чаще всего для визуализации инородного тела необходимо удалить гнойное отделяемое; для этого используют местные сосудосуживающие средства и отсосы. В большинстве случаев инородное тело расположено в передних отделах полости носа, однако при неправильном удалении оно может быть смещено кзади. С течением времени инородное тело покрывается грануляционной тканью и слизистой оболочкой, поэтому в ряде случаев оно может напоминать объемное образование полости носа. Для диагностики инородного тела применяют рентгенографию черепа в боковой проекции.

Лечение. С целью профилактики развития местного некроза тканей и аспирации инородного тела необходимо его раннее удаление, которое проводят под местной анестезией с помощью щипцов или отсосов. В случае выраженного отека слизистой оболочки, массивного кровотечения или избыточного роста грануляционной ткани может потребоваться общая анестезия. Удаление инородного тела обычно приводит к быстрому разрешению инфекции, поэтому дополнительного лечения не требуется.

Осложнения. Редким осложнением длительного нахождения инородного тела у детей, не имеющих специфического иммунитета, является столбняк. Токсический шок также довольно редок и развивается при тампонаде носа (см. т. 3, п. 234.2).

Литература

Haddad J. Jr. Foreign bodies of the ear, nose and pharynx. In: Current Pediatric Therapy 17 / F. D. Burg, A. Gershon, J. R. Indelfinger, R. A. Polin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002. — P. 23.

463.2. НОСОВОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Носовое кровотечение довольно редко среди новорожденных и распространено у детей старшего

возраста. С началом полового развития частота носового кровотечения резко повышается. Диагностика и лечение зависят от расположения и причины кровотечения.

Анатомия. Наиболее распространенным источником носового кровотечения служит сосудистое сплетение передненижней части носовой перегородки (зона Киссельбаха). Последнее образовано ветвями внутренней сонной артерии (передняя и задняя решетчатые артерии), а также наружной сонной артерии (клиновидно-нёбная и терминальная ветви верхнечелюстной артерии). Тонкая слизистая оболочка этой области, а также близкий контакт с внешней средой способствуют частой травматизации сосудистого сплетения (в том числе под воздействием сухого воздуха).

Этиология. К наиболее распространенным причинам кровотечения из передненижней части носовой перегородки относят травму, инородное тело, воздействие сухого воздуха и воспаление (инфекция верхних дыхательных путей, синуситы и аллергические риниты). Длительное местное применение аэрозолей кортикостероидов, а также выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс существенно повышают риск носового кровотечения. При сборе семейного анамнеза удается выявить частые случаи носового кровотечения у близких родственников, особенно в детском возрасте. Сочетание инфекции верхних дыхательных путей и воздействия сухого холодного воздуха существенно повышают риск кровотечения, приводя к образованию трещин и корок слизистой оболочки. Массивные носовые кровотечения наблюдаются при врожденных сосудистых заболеваниях (наследственная геморрагическая телеангиэктазия, варикозная болезнь, гемангиома), а также в случае тромбоцитопении, дефиците факторов свертывания, артериальной гипертензии, почечной недостаточности и венозного застоя. Полипы и другие объемные образования полости носа также способствуют развитию кровотечения. Выраженные рецидивирующие носовые кровотечения могут явиться первым признаком ювенильной ангиофибromы носоглотки, которая встречается у юношей-подростков. Частота кровотечений из зоны Киссельбаха в подростковом возрасте несколько снижается.

Клинические проявления. Носовое кровотечение развивается внезапно, чаще из одной ноздри, чем из обеих. У детей с травмой носа кровотечение может быть на фоне физической нагрузки. Ночное

кровотечение часто сопровождается проглатыванием крови, поэтому диагноз удается поставить только при наличии кровавой рвоты либо обнаружении крови в кале. Первым проявлением обильного кровотечения из задних отделов полости носа служит кровавая рвота. Легкое кровотечение из задних отделов не имеет существенного отличия от источника в зоне Киссельбаха.

Лечение. Большая часть носовых кровотечений прекращается по прошествии нескольких минут. Следует поднять ребенка в вертикальное положение, успокоить его, зажать ноздри и наклонить голову несколько вперед с целью профилактики заглатывания крови. В ряде случаев помогают холодные компрессы на спинку носа. Если эти меры не приносят желаемого результата, назначают местные препараты — оксиметазолин или фенилэфрин (0,25–1% раствор). Сохранение кровотечения служит показанием к передней тампонаде носа; наличие источника в заднем отделе требует комбинированной (передней и задней) тампонады. При установлении источника кровотечения для профилактики дальнейших осложнений прижигают кровоточащий участок раствором нитрата серебра. Для снижения вероятности перфорации носовой перегородки прижигание раствором нитрата серебра проводят только с одной стороны (питание хряща осуществляет слизистая оболочка и надхрящница). Для профилактики кровотечения зимой или в сухую ветреную погоду рекомендуют использовать комнатные увлажнители, а местно применять капли из солевого раствора и вазелин.

При тяжелых рецидивирующих кровотечениях может возникнуть необходимость в переливании крови. Этим больных должен осматривать оториноларинголог. Кроме того, этот специалист обследует детей с двусторонним кровотечением и при источнике кровотечения вне зоны Киссельбаха. Для постановки окончательного диагноза в случае частых массивных носовых кровотечений проводят риноскопию с помощью фиброскопа, а также исследование крови на предмет анемии и нарушения свертывания. При выявлении некоторых заболеваний системы крови требуется замещение факторов свертывания (см. гл. 569). Профузное носовое кровотечение в сочетании с объемным образованием полости носа у мальчиков-подростков служит проявлением **ювенильной ангиофибромы носоглотки**. Эта редкая опухоль встречается у мужчин в возрасте 2–40 лет, однако пик заболеваемости

приходится на подростковый возраст. Диагностика заболевания включает КТ с контрастированием, МРТ и ангиографию. Лечение может потребовать эмболизации и обширной операции.

Кровотечение из задних отделов полости носа с источником в верхнечелюстной артерии или других сосудах также может потребовать хирургического лечения.

Другие приобретенные патологические состояния полости носа. К носовому кровотечению могут вести другие приобретенные патологические состояния полости носа и придаточных пазух носа: опухоли, перфорации перегородки, травмы лицевого черепа с переломом хрящей или костей. При травме носа образуются гематомы перегородки; отсутствие своевременного лечения вызывает некроз перегородки с последующей седловидной деформацией носа. К изменению формы носа ведет также оссифицирующая фиброма, фиброзная остеодисплазия, цементирующая фиброма и мукоцеле придаточных пазух. Эти заболевания подтверждают с помощью КТ и биопсии. Несмотря на доброкачественное течение, объемные образования способны существенно изменять анатомические соотношения костных структур. В ряде случаев они требуют корректирующих хирургических операций.

Литература

Wurman I. H. Epistaxis. In: *Current therapy in Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 5th ed. / G. A. Gates (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1994. — P. 354.

Глава 464

Полипы носа

Джозеф Хаддад-мл. (*Joseph Haddad Jr.*)

Этиология. Полипы носа — это доброкачественные опухолевые образования на ножке из отечной и измененной в результате хронического воспаления ткани слизистой оболочки. Чаще всего они развиваются в пазухах решетчатого лабиринта и обнаруживаются в среднем носовом ходе. Значительно реже они бывают в верхнечелюстной пазухе и распространяются до носоглотки (антрохоанальные полипы). Крупные или многочисленные полипы могут полностью нарушить носовое дыхание.

Полипоз пазух решетчатого лабиринта обычно мелкие и многочисленные, тогда как ретроназальные полипы более крупные, но малочисленные (одиночные).

Муковисцидоз — вторая по частоте причина полипов носа. Данное заболевание следует подозревать у всех детей до 12 лет с полипами носа даже при отсутствии характерных проявлений дыхательной и пищеварительной систем. В настоящее время доказано, что у 30 % детей, страдающих муковисцидозом, имеют место полипы носа. Причиной полипоза также может служить хронический синусит и аллергический ринит. Довольно редкая *триада Замтера* включает полипы носа, непереносимость аспирина и бронхиальную астму.

Клинические проявления. К характерным признакам заболевания относят заложенность носа, гнусавость и постоянное дыхание через рот. В ряде случаев отмечают обильное слизистое или слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов. При риноскопии удается обнаружить блестящие гроздевидные образования серого цвета, расположенные между носовыми раковинами и перегородкой носа. Полипы пазух решетчатого лабиринта легко отличить от слизистой оболочки носовых раковин по цвету (последние имеют ярко-розовую или красную окраску). Антрохоанальные полипы, в отличие от полипов решетчатого лабиринта, имеют более яркую окраску. Длительное наличие полипов решетчатого лабиринта у детей приводит к расширению переносицы и разрушению соседних костных образований.

Лечение. Местное или системное применение сосудосуживающих средств не приводит к уменьшению объема (так называемому сморщиванию) полипов; вместе с тем эти препараты улучшают состояние больного из-за снижения сопутствующего отека слизистой оболочки. Интраназальное применение кортикостероидов, равно как и системное их назначение, уменьшает объем полипов, а потому рекомендуется детям с муковисцидозом. Показаниями к хирургическому лечению служат полное нарушение носового дыхания, профузная ринорея и деформация носа. При отсутствии лечения основного заболевания (например, муковисцидоза) полипы скоро рецидивируют. Эндоскопические хирургические методы обеспечивают радикальное удаление полипов и позволяют лечить другие сопутствующие заболевания полости носа. В ряде случаев современные методы лечения позволяют

избежать частых операций. По мере заживления послеоперационной раны детям с целью профилактики интраназально назначают кортикостероиды.

Антрохоанальные полипы лечат только хирургически. Вследствие отсутствия при таких полипах основного заболевания частота их рецидивов существенно ниже.

ЛИТЕРАТУРА

Miagit A. E. Tumors of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx. In: *Pediatric Otolaryngology*, 3th ed. / C. D. Bluestone, S. E. Stool, M. A. Kenna (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 893–904.

Глава 465

Вирусный ринит (острое респираторное заболевание)

Рональд Б. Тернер (*Ronald B. Turner*),
Грегори Ф. Хейден (*Gregory F. Hayden*)

Вирусный *ринит* — это вариант ОРЗ, при котором местные симптомы ринореи и заложенности носа выражены наиболее значительно по сравнению с системными проявлениями заболевания (миалгия, лихорадка и т. д.). Более корректное название данного заболевания — *риносинусит*, поскольку наряду со слизистой оболочкой полости носа поражаются придаточные пазухи носа.

Этиология. Наиболее распространенным этиологическим фактором вирусного ринита служит риновирусная инфекция (см. т. 3, гл. 309). Вместе с тем этот синдром может быть вызван многими другими вирусами (табл. 465.1).

Эпидемиология. Вирусным ринитом дети болеют на протяжении всего года, однако пик заболеваемости приходится на период ранняя осень — поздняя весна. Риновирусная инфекция наиболее распространена ранней осенью (август — октябрь) и поздней весной (апрель — май). Сезонный пик распространенности вируса парагриппа приходится на позднюю осень, а РСВ и вируса гриппа — между декабрем и апрелем.

Дети младшего возраста болеют вирусным ринитом 6–7 раз в год, тогда как у 10–15 % детей

Таблица 465.1

Причины вирусного ринита

Заболевание	Этиологический фактор	Относительная частота вирусного ринита
Вирусный ринит	Риновирусы	Часто
	Коронавирусы	Иногда
Другие вирусные заболевания, которые также сопровождаются синдромом ринита	РСВ	Иногда
	Вирус гриппа	Редко
	Вирусы парагриппа	Редко
	Аденовирусы	Редко
	Энтеровирусы	Редко

число эпизодов вирусной инфекции достигает 12. С возрастом заболеваемость вирусным ринитом снижается на 2–3 эпизода в год. Дети первого года, находящиеся в яслях, болеют в 1,5 раза чаще по сравнению со сверстниками, находящимися дома. По мере роста детей различия в заболеваемости между этими группами сокращаются, но остаются существенными вплоть до 3-летнего возраста.

Патогенез. Вирусы, вызывающие ринит, распространяются воздушно-пылевым путем и при непосредственном контакте (рукопожатие, через предметы домашнего обихода). Исследования риновируса и РСВ показали, что наиболее эффективный способ передачи инфекции сводится к непосредственному контакту. В свою очередь, вирус гриппа передается преимущественно воздушно-пылевым путем.

Респираторные вирусы имеют несколько способов борьбы с системой иммунитета организма хозяина. Так, инфицирование рино- и аденовирусом ведет к развитию серотип-специфического иммунитета. Причиной частых рецидивов служит большое число отдельных серотипов каждого вируса. Кроме того, вирус гриппа имеет способность менять антигены на своей поверхности, а макроорганизм расценивает эти перемены как контакт с различными серотипами. Взаимодействие коронавируса с иммунной системой хозяина до конца не изучено, хотя известно, что это семейство имеет несколько отдельных штаммов, вызывающих развитие краткосрочного иммунитета. В свою очередь, вирус парагриппа и РСВ имеют определенное число отдельных серотипов. Причина реинфицирования — отсутствие стойкого иммунитета после разрешения заболевания. Вместе с тем выраженность повторного вирусного заболевания обычно бывает существенно слабее.

Вирус гриппа и аденовирус вызывают разрушение эпителия слизистой оболочки полости носа, тогда как в случае инфицирования риновирусом, РСВ и коронавирусом 229Е подобного феномена не наблюдается. Независимо от гистологической картины поражение эпителия слизистой оболочки сопровождается острой воспалительной реакцией вследствие выделения цитокинов и инфильтрации слизистой оболочки клетками воспаления. В настоящее время доказано, что острая воспалительная реакция является причиной развития большей части симптомов ринита.

Клинические проявления. Первые симптомы заболевания обычно появляются по прошествии 1–3 дней после инфицирования. Чаще всего больной начинает предъявлять жалобы на боль или першение в горле, после чего появляются ринорея и ощущение заложенности носа. Боль в горле обычно быстро проходит, и через 2–3 дня на первый план выходят симптомы поражения носа. Кашель отмечают у 30 % больных; чаще всего он развивается уже после симптомов поражения носа. Общие симптомы заболевания и лихорадка более характерны для гриппа, аденовирусной инфекции и поражения РСВ по сравнению с риновирусной и коронавирусной инфекциями. Длительность заболевания обычно составляет около 1 нед., у 10 % детей — порядка 2 нед.

Физикальные признаки ОРЗ ограничены дыхательной системой. Чаще всего врач отмечает обильное отделяемое из носа. Изменение цвета и консистенции секрета не свидетельствует о развитии синусита или бактериальной суперинфекции. Риноскопия позволяет выявить отек и гиперемию носовых раковин. Вместе с тем данный признак неспецифичен и имеет ограниченное практическое значение.

Диагностика. При обследовании ребенка с ОРЗ важно исключить другие, более тяжелые состояния, которые требуют иного лечения. Основные заболевания, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику, представлены в табл. 465.2.

Таблица 465.2

Заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику вирусного ринита

Заболевание	Характерные признаки
Аллергический ринит	Зуд и чиханье
	Большое количество эозинофилов в отделяемом из носа
Инородное тело	Отделяемое с неприятным запахом из одной ноздри
	Кровянистое отделяемое из носа
Синусит	Головная боль, боль в верхней части лица, периорбитальный отек
	Ринорея и кашель продолжительностью более 10–14 дней
Стрептококковый назофарингит	Выделения из носа, которые сопровождаются воспалением ноздрей
Коклюш	Внезапный упорный кашель
Врожденный сифилис	Упорная ринорея (насморк) у ребенка в возрасте до 3 мес.

Лабораторные исследования. Обычные лабораторные методы исследования для диагностики вирусного ринита не применяют. При подозрении на аллергический ринит исследуют отделяемое из носа на предмет обнаружения эозинофилов. Наличие большого числа полиморфно-ядерных лейкоцитов в отделяемом из носа не свидетельствует о бактериальной суперинфекции.

Возбудителя инфекции можно определить с помощью культуральных, антигенных или серологических методов. Вместе с тем трудоемкое определение возбудителя необходимо только у тех больных, которым планируют противовирусное лечение. Посев отделяемого из носа и определение специфических антигенов проводят только при подозрении на дифтерию, стрептококковую инфекцию и инфицирование *Bordetella pertussis*. Выделение других возбудителей не является признаком бактериального ринита или синусита.

Лечение. Основой лечения вирусного ринита служит симптоматическая терапия.

Противовирусная терапия. Специфическое противовирусное лечение риновирусной инфекции

в настоящее время не разработано. Рибавирин, который рекомендуют для лечения РСВ-инфекции, в терапии вирусного ринита не применяется. Умеренную эффективность у детей, инфицированных вирусом гриппа, продемонстрировали препараты из группы ингибиторов нейраминидазы — осельтамивир и занамивир. Кроме того, назначение осельтамивира приводило к достоверному снижению частоты средних отитов, обусловленных вирусом гриппа. Применение данных препаратов сдерживает такие факторы, как трудность дифференциальной диагностики гриппа с другими ОРЗ и необходимость раннего назначения этих препаратов (в течение первых 48 ч после начала симптомов заболевания). В настоящее время проходят клинические испытания новые противовирусные препараты (например, плеконарил для лечения риновирусной инфекции), однако значимость этих средств в комплексной терапии легкого вирусного ринита еще предстоит установить. Антибактериальные препараты в лечении вирусного ринита не используются.

Симптоматическая терапия. Данные относительно необходимости применения некоторых симптоматических средств при лечении ОРЗ у детей остаются противоречивыми из-за отсутствия специальных исследований данной категории больных. Сложности в проведении подобных исследований связаны с тем, что маленький ребенок зачастую не способен оценить эффективность того или иного метода, а результаты исследования основаны на субъективной оценке родителей и врачей. В настоящее время большую часть симптоматических средств назначают детям по тому же принципу, что и у взрослых. Вместе с тем в каждом случае перед назначением препарата следует оценить относительный риск его использования у ребенка. В зависимости от стадии заболевания основные симптомы заболевания меняются, что необходимо учитывать при симптоматическом лечении. Родители, которые дают назначенный препарат ребенку, должны знать его основные эффекты и дозы.

Лихорадка. Вирусный ринит редко сопровождается лихорадкой, поэтому жаропонижающие препараты таким больным обычно не назначают.

Заложенность носа. При заложенности носа назначают сосудосуживающие средства местно (интраназально) либо внутрь. Эффективные препараты для местного применения (ксилومتазолин, оксиметазолин, фенилэфрин) выпускаются в виде

капель, спрея. Разработаны специальные формы для детей со сниженным содержанием активного вещества, однако в возрасте до 2 лет их применять все же не следует. К системным эффектам производных имидазолина относят брадикардию, гипотонию и кому. К счастью, такие побочные эффекты встречаются крайне редко. Длительное применение местных сосудосуживающих препаратов способствует развитию *лекарственного ринита*. Прекращение назначения препарата вызывает ринорейный синдром, характеризующийся усилением симптомов заложенности носа. Назначение сосудосуживающих препаратов внутрь имеет меньшую эффективность и большее число системных эффектов (стимуляция ЦНС, артериальная гипертензия и сердцебиение).

Ринорея. Антигистаминные препараты I поколения снижают выраженность ринореи на 25–30%. В настоящее время доказано, что эффект препаратов этой группы в отношении ринореи связан с антихолинергическим, а не антигистаминным действием. Вполне понятно, что препараты II поколения, лишенные антихолинергического действия, не оказывают заметного эффекта на симптомы ринита. Основным побочным действием антигистаминных препаратов I поколения служит седативный эффект, который, однако, у детей имеет меньшее значение по сравнению с взрослыми. В ряде случаев при ринорее назначают местный антихолинергический препарат ипратропия бромид, который не обладает седативным эффектом. К основным побочным эффектам ипратропия бромида относят раздражение слизистой оболочки полости носа и кровотечение.

Боль в горле. Боль в горле при вирусном рините обычно выражена незначительно; анальгетики назначают только при сочетании этого симптома с мышечной или головной болью. Применение ацетаминофена при риновирусной инфекции сопровождается угнетением выработки противовирусных антител, однако клинической значимости данный факт не имеет. Аспирин противопоказан при вирусных инфекциях у детей из-за опасности развития синдрома Рейе.

Кашель. Подавления кашля у детей с ОРЗ обычно не требуется. Причиной кашля в большинстве случаев служит раздражение рецепторов слизи, которая стекает по задней стенке глотки (так называемый внутренний насморк). Этим детям для лечения кашля назначают антигистаминные пре-

параты I поколения, которые снижают выработку слизи. Другой причиной кашля может быть непосредственное поражение вирусом дыхательных путей. В этих случаях кашель может продолжаться в течение нескольких дней или недель после начала заболевания, поэтому больным назначают бронходилататоры. Клинические исследования кодеина и декстрометорфана показали неэффективность данных препаратов в лечении кашля при ОРЗ. Отхаркивающие средства (например, гвайфенезин) также не влияют на кашель у таких больных.

Неэффективные препараты. Ряд клинических контролируемых исследований показал, что многие рекламируемые препараты для лечения простуды не оказывают существенного воздействия на течение вирусного ринита. Эффективность *витамина С, гвайфенезина и вдыхания теплого увлажненного воздуха* в качестве симптоматических средств для лечения ринита не превышала таковую плацебо.

Кроме того, был проведен ряд исследований для оценки эффективности препаратов *цинка*, назначаемых в таблетках для рассасывания больным с ОРЗ. Механизм противовирусного действия этих препаратов обусловлен тем, что цинк ингибирует ЗС-протеазу риновирусов — важнейший фермент репликации вирусов этого рода. Вместе с тем заметного действия препаратов цинка *in vivo* отмечено не было. В настоящее время представляется сомнительным, что препараты из этой группы в какой-либо мере влияют на симптомы ОРЗ.

Эхинацея — популярный компонент травяных сборов для лечения простуды. В настоящее время доказано, что экстракт эхинацеи обладает определенным биологическим действием, однако оценить эффективность данного средства при лечении ОРЗ не представляется возможным. Отсутствие стандартизации выпускаемых промышленностью препаратов эхинацеи привело к появлению непреодолимых препятствий на пути контролируемых клинических исследований данного вещества. На сегодняшний день достоверная информация относительно эффективности применения эхиноцеи у больных с ОРЗ отсутствует.

Осложнения. Наиболее частым осложнением (5–30% случаев) ОРЗ у детей является *средний отит*. Его частота существенно выше у детей, которые посещают ясли или детский сад. Симптоматические средства не влияют на развитие среднего отита, тогда как назначение осельтамивира снижа-

ет эту вероятность у детей, страдающих гриппом, с 19 до 9 %.

Довольно частым осложнением ОРЗ служит *синусит* (см. гл. 466). В настоящее время доказано, что острый бактериальный синусит осложняет течение ОРЗ в 0,5–2 % случаев у взрослых и 5–13 % случаев у детей. Дифференциальная диагностика симптомов ОРЗ и бактериального синусита довольно сложна. В последнем случае у ребенка развиваются ринорея и дневной кашель на протяжении 10–14 дней. При более тяжелом течении заболевания у ребенка наблюдаются лихорадка, отек лица; кроме того, он может жаловаться на боль в верхней части лица. Симптоматическое лечение ОРЗ не влияет на частоту развития бактериального синусита.

Довольно редкое, но опасное осложнение ОРЗ — обострение *бронхиальной астмы*. Симптоматическая терапия ОРЗ не влияет на вероятность обострения бронхиальной астмы у ребенка.

В заключение стоит отметить, что одним из последствий лечения ОРЗ явилось неоправданное назначение антибактериальных препаратов, что способствовало росту антибиотикорезистентности среди патогенных штаммов бактерий. Лишь на протяжении 1998 г. в США было зарегистрировано 25 млн случаев первичного обращения к врачу по поводу простуды, 30 % больных назначали антибиотики.

Профилактика. Химио- и иммунопрофилактика для вирусного ринита не разработаны. Исключение составляют случаи гриппа, которые сопровождаются симптомами острого ринита. Существуют сведения относительно эффективности профилактики простуды с помощью витамина С и препаратов эхинацеи, однако, по данным контролируемых исследований, эффективность этих препаратов сравнима с показателями плацебо.

Профилактику острого ринита проводят путем прерывания цепочки передачи инфекции. В условиях стационара медицинский персонал носит маски, что препятствует контакту рук с носом. Кроме того, эффективным методом профилактики вирусной инфекции служит тщательное мытье рук как больным, так и вероятным реципиентом.

ЛИТЕРАТУРА

Barrett B., Vohmann M., Calabrese C. Echinacea for upper respiratory infection. *J Fam Pract* 1999; 48: 628–35.

- Gonzales R., Malone D. C., Maselli J. H. et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757–62.
- Gwaltney J. M. Jr., Druce H. M. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1188–94.
- Gwaltney J. M. Jr., Phillips C. D., Miller D. R. et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 33: 25–30.
- Hedrick J. A., Barzilai A., Behre U. et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410–7.
- Jackson J. L., Peterson C., Lesho E. A meta-analysis of zinc salts lozenges and the common cold. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2373–6.
- Simon H. K., Weinkle D. A. Over-the-counter medications. Do parents give what they intend to give? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 654–6.
- Taverner D., Danz C., Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: A double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999; 24: 47–51.
- Turner R. B. The treatment of rhinovirus infections: Progress and potential. *Antiviral Res* 2001; 49: 1–14.
- Turner R. B., Sperber S. J., Sorrentino J. V. et al. Effectiveness of clemastine fumarate for treatment of rhinorrhea and sneezing associated with the common cold. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 824–30.

Глава 466

Синусит

Дайана Э. Паппас (Diane E. Pappas),
Дж. Оуэн Хендли (J. Owen Hendley)

Синусит — весьма распространенное заболевание среди детей и подростков, которое особенно опасно высокой вероятностью осложнений. Существует два варианта острого синусита: вирусный и бактериальный. ОРЗ способствует развитию вирусного риносинусита, который обычно разрешается самостоятельно (см. гл. 465). В настоящее время доказано, что острый бактериальный синусит осложняет течение ОРЗ у детей и подростков с частотой 0,5–2 % случаев. У ряда детей с предрасполагающими факторами имеет место длительное течение хронического синусита неинфекционного происхождения. Оптимальные способы диагностики и лечения синусита противоречивы.

В момент рождения у ребенка уже имеется пневматизированная пазуха решетчатого лабиринта и верхнечелюстная пазуха, заполнение воздухом которой происходит к 4 годам. Пазуха клиновидной кости формируется к 5 годам. Начало развития лобной пазухи приходится на возраст 7–8 лет, а завершение данного процесса отмечают только у подростков. Сообщение между придаточными пазухами и средним носовым ходом обеспечивают узкие отверстия диаметром 1–3 мм. Благодаря работе мерцательного эпителия придаточные пазухи здорового ребенка не содержат микроорганизмов.

Этиология. К этиологическим факторам острого бактериального синусита у детей и подростков относят *Streptococcus pneumoniae* (30 % случаев), нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* (20 % случаев) и *Moraxella catarrhalis* (20 % случаев). В настоящее время доказано, что около 50 % штаммов *H. influenzae* и 100 % штаммов *M. catarrhalis* обладают β -лактамазной активностью, а 25 % штаммов *S. pneumoniae* демонстрируют устойчивость к пенициллину. Кроме того, частой причиной острого синусита у детей служат стрептококки, анаэробы и *Staphylococcus aureus*. При хроническом синусите в качестве этиологического фактора выступают *H. influenzae*, α -гемолитические стрептококки, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и коагулазоотрицательные стафилококки.

Эпидемиология. Острый бактериальный синусит может развиваться в любом возрасте. К predisposing факторам относят ОРЗ (которое, в свою очередь, наиболее распространено среди детей, посещающих детский сад и имеющих братьев или сестер школьного возраста), аллергический ринит и табачный дым. Хронический синусит развивается у детей с иммунодефицитом, муковисцидозом, нарушением функции ресничек мерцательного эпителия и фагоцитов, с гастроэзофагеальным рефлюксом, аномалиями развития (например, расщелиной твердого неба), полипами носа и инородными телами в полости носа (включая назогастральный зонд).

Патогенез. Чаще всего острый бактериальный синусит развивается вследствие ОРЗ. По данным КТ у молодых людей с острым риносинуситом удается обнаружить достаточное количество жидкости в придаточных пазухах носа. При высмаркивании отделяемое из полости носа может проникнуть в придаточные пазухи. В норме мигрирующие из носоглотки бактерии быстро элиминируются под

действием ресничек мерцательного эпителия. Вирусный риносинусит способствует отеку слизистой оболочки, нарушающему транспорт бактерий из придаточных пазух в носоглотку. Таким образом, благоприятные условия для роста и размножения возбудителей ведут к развитию острого бактериального синусита.

Клинические проявления. Дети и подростки, страдающие синуситом, предъявляют неспецифические жалобы на заложенность носа, одно- или двусторонние выделения из носа, лихорадку и кашель. Значительно реже у больных отмечается неприятный запах изо рта, нарушение обоняния и периорбитальный отек. Жалобы на головную боль и боль в верхней части лица у детей довольно редки. При физикальном осмотре удается обнаружить легкую гиперемию и отек слизистой оболочки полости носа. Характерным признаком синусита у подростков и взрослых служит болезненность при перкуссии в проекции придаточных пазух.

Диагностика. Клинический диагноз острого синусита ставят на основании результатов сбора анамнеза. Длительное течение ОРЗ, сопровождаемое выделениями из носа и кашлем на протяжении 10–14 дней, а также выраженная лихорадка с температурой тела свыше 39 °С либо гнойные выделения из носа в течение 3–4 последовательных дней служат характерными признаками острого синусита. При посеве содержимого пазухи ребенка с перечисленными выше симптомами заболевания возбудитель бактериальной инфекции удается обнаружить в 70 % случаев. У детей с хроническим синуситом поражение верхних дыхательных путей (кашель, заложенность носа и ринорея) продолжается по меньшей мере в течение 90 дней.

Посев содержимого пазухи — единственный точный метод диагностики синусита, однако в широкой практике он не применяется. **Диафаноскопия** позволяет обнаружить уровень жидкости в придаточной пазухе носа, однако провести дифференциальную диагностику между вирусным и бактериальным поражением она не дает возможности. В настоящее время достоверность метода диафаноскопии у детей сомнительна. К признакам воспаления пазух по данным рентгенологических методов исследования относят *затенение, утолщение слизистой оболочки* и выявление *горизонтального уровня жидкости в проекции пазухи*. Вместе с тем определить причину воспаления этот метод не позволяет (сходная картина наблюдается при

вирусном, бактериальном или аллергическом поражении пазух).

С учетом неспецифической клинической картины заболевания дифференциальную диагностику острого бактериального синусита проводят с ОРЗ, аллергическим ринитом, эозинофильным неаллергическим ринитом и инородным телом в полости носа. ОРЗ характеризуется выделениями из носа, кашлем и лихорадкой, однако эти проявления редко продолжаются более 10–14 дней. Аллергический ринит может иметь сезонный характер, а исследование отделяемого из носа позволяет выявить эозинофилию.

Лечение. В настоящее время неясно, следует ли назначать антибактериальную терапию больному с клиническим диагнозом острого синусита. Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по сравнению эффективности лечения детей с клиническим диагнозом синусита, антибактериальная терапия амоксициллином или амоксициллином с клавулановой кислотой не влияла на продолжительность симптомов заболевания и количество трудопотерь (пропущенных занятий в школе) по сравнению с группой плацебо. Вместе с тем современные рекомендации ААП содержат сведения о необходимости антибактериальной терапии при остром бактериальном синусите с целью ускорить разрешение симптомов заболевания и профилактики гнойных осложнений. Стоит отметить, что 50–60 % детей с острым бактериальным синуситом излечиваются и без назначения антибиотиков. В случае неосложненного бактериального синусита достаточно приема амоксициллина в дозе 45 мг/кг/сут. При аллергии к пенициллинам назначают цефуроксим, цефподоксим, кларитромицин или азитромицин. При наличии факторов риска антибиотикорезистентности (антибиотикотерапия в течение предыдущих 1–3 мес., посещение детского сада, возраст ребенка до 2 лет), а также при отсутствии эффекта от амоксициллина в течение 72 ч назначают высокодозную терапию амоксициллином/клавуланатом (80–90 мг/кг/сут амоксициллина + 6,4 мг/кг/сут клавуланата). Неэффективность этой схемы служит показанием к назначению консультации отоларинголога, поскольку в таких случаях может потребоваться посев отделяемого из верхнечелюстной пазухи (выделение чистой культуры с определением чувствительности возбудителя к антимикробным средствам). Продолжительность

лечения оценивают индивидуально; основой принцип заключается в том, что терапию следует продолжать в течение 7 дней после разрешения симптомов заболевания.

Из-за высокой вероятности тяжелых внутричерепных осложнений при фронтите показано парентеральное введение цефтриаксона до достижения стабильного клинического улучшения. Впоследствии переходят на пероральные формы антибиотиков.

Эффективность и безопасность использования у детей препаратов из группы сосудосуживающих, антигистаминных средств, а также муколитиков и кортикостероидов для интраназального применения не доказаны, поэтому перечисленные лекарственные средства при остром бактериальном синусите не назначают. В настоящее время для снижения вязкости секрета применяют орошение слизистой оболочки носа физиологическим раствором. Несмотря на дополнительный сосудосуживающий эффект данного средства, эффективность и безопасность его применения у детей до сих пор не установлены.

Осложнения. Вследствие близкого расположения к придаточным пазухам носа важных органов (головной мозг, глазницы) острый бактериальный синусит может иметь тяжелые осложнения. К примеру, острый бактериальный этмоидит довольно часто осложняется флегмоной глазницы в результате непосредственного распространения инфекции на глазничную пластинку, которая служит боковой стенкой пазух решетчатого лабиринта. *Периорбитальная флегмона* сопровождается отеком и гиперемией тканей, окружающих глазное яблоко, *флегмона глазницы* – экзофтальмом, отеком конъюнктивы (хемоз), снижением остроты зрения, двоением в глазах, затруднением движений глаз и выраженным болевым синдромом. Диагностика сводится к КТ глазниц и придаточных пазух с привлечением офтальмолога и отоларинголога. В каждом случае необходимо назначить антибактериальную терапию. Иногда при флегмоне глазницы оперативно дренируют пазухи решетчатого лабиринта.

К *внутричерепным осложнениям* относят менингит, тромбоз пещеристого синуса, субдуральную эмпиему, эпидуральный абсцесс и абсцесс мозга. Нарушение сознания, ригидность затылочных мышц и повышение ВЧД служат показанием к немедленному КТ головного мозга, глазниц и придаточных пазух для своевременной диагно-

стики внутричерепных осложнений острого бактериального синусита. Не дожидаясь результатов посева отделяемого из пазухи с выделением чистой культуры и определением чувствительности возбудителя к антимикробным средствам, начинают внутривенную высокодозную антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия (обычно цефотаксим или цефтриаксон в комбинации с ванкомицином). Абсцесс любой локализации может потребовать хирургического дренирования очага инфекции. К другим осложнениям относят остеомиелит лобной кости (*опухоль Потта*), характеризующийся гиперемией и отеком лобной области, а также *мукоцеле* — хроническое воспалительное образование лобных синусов, вызывающее смещение глазных яблок с последующей диплопией. В ряде случаев для лечения мукоцеле прибегают к хирургическому дренированию очага инфекции.

Профилактика. В качестве профилактики острого бактериального синусита следует своевременно мыть руки и избегать контакта с людьми с ОРЗ. Кроме того, необходимо проводить профилактику гриппа путем иммунизации противогриппозной вакциной. Химиопрофилактика гриппа включает осельтамивир и занамивир. Вместе с тем следует помнить, что на долю гриппа приходится лишь незначительная часть всех случаев ОРЗ, осложняемого бактериальным синуситом.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: Management of Sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798–808.
- Brook I., Gooch W. M. III, Jenkins S. G. et al. Medical management of acute bacterial sinusitis: Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109 (Suppl. 1): 1–20.
- Don D. M., Yellon R. F., Casselbrant M. L. et al. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1093–8.
- Carbutt J. M., Goldstein M., Gellman E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001; 107: 619–24.
- Gwaltney J. M. Jr., Phillips C. D., Miller D. R. et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 33: 25–30.
- Gwaltney J. M. Jr., Hendley J. O., Phillips C. D. et al. Nose-blowing propels nasal fluid into the paranasal sinuses. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 387–91.
- Kaiser L., Keene O. N., Hammond J. M. et al. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3234–40.
- Kakish K. S., Mahafza T., Batieha A. et al. Clinical sinusitis in children attending primary care events. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1071–4.
- Phipps C. D., Wood W. E., Gibson W. S. et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: A prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 831–6.
- Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: S4–S32.
- Wald E. R. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992; 326: 319–23.

Глава 467

Острый фарингит

Грегори Ф. Хейден (Gregory F. Hayden), Рональд Б. Тернер (Ronald B. Turner)

ОРЗ служит одной из самых распространенных причин посещения педиатра. Около $1/3$ этих больных предъявляют основную жалобу на боль в горле.

Этиология. К наиболее распространенным возбудителям фарингита относят вирусы и стрептококки группы А. Реже в качестве этиологического фактора выступают стрептококки группы С, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Francisella tularensis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Corynebacterium diphtheriae*. В мазках из зева больных с острым фарингитом обнаруживают также *Hemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, однако их этиологическая роль до конца не установлена.

Эпидемиология. Острое вирусное заболевание наиболее распространено в зимние и весенние месяцы; заражение окружающих происходит при длительном и тесном бытовом контакте. Стрептококковый фарингит у детей 2–3 лет встречается довольно редко. Пик заболеваемости острым фарингитом приходится на младший детский возраст; у подростков и взрослых эта патология распространена менее значительно. Чаще всего фарингит

передается в организованных детских коллективах и в семье среди близких родственников. Острый фарингит, обусловленный стрептококком группы С и *A. haemolyticum*, наиболее распространен среди подростков и взрослых.

Патогенез. Заселение глотки стрептококком группы А может привести как к бессимптомному носительству, так и острому заболеванию. Основным фактором вирулентности этого возбудителя служит белок М, который повышает устойчивость бактерий к фагоцитозу нейтрофилами. Известно более 80 вариантов белка М, каждый из которых свойствен определенному серотипу бактерий. При заболевании у ребенка вырабатывается типоспецифический иммунитет, который, однако, не может противостоять бактериям с другим вариантом белка М.

Причиной *скарлатины* служит стрептококк группы А, который вырабатывает эритрогенный токсин А, В и С (или пирогенный экзотоксин). Последний вызывает у больного ребенка мелкую папулезную сыпь. После скарлатины развивается иммунитет к одному из типов эритрогенного токсина, поэтому каждый ребенок может переболеть скарлатиной трижды.

Клинические проявления. Начало стрептококкового фарингита характеризуется быстрым появлением боли в горле и лихорадки. Довольно часто отмечаются головная боль и поражение ЖКТ. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, а миндалины увеличены и покрыты желтым налетом с примесью крови. Иногда на мягком небе, задней стенке глотки и языке обнаруживают геморрагическую сыпь; при этом последний может быть также отечен и гиперемирован. Передние шейные лимфатические узлы часто увеличены и болезненны при пальпации. У ряда больных отмечают дополнительные признаки скарлатины — бледный носогубный треугольник, земляничный язык (ярко-красный язык с выступающими белыми сосочками) и сливную эритему, при которой кожа становится шероховатой и на ощупь напоминает наждачную бумагу.

Развитие вирусного фарингита всегда более плавное; к дополнительным симптомам заболевания часто относят ринорею, кашель и диарею. Аденовирусный фарингит сопровождается конъюнктивитом и лихорадкой (*фарингоконъюнктивальная лихорадка*). Фарингит, обусловленный вирусом Коксаки, характеризуется образованием

мелких серых пузырьков диаметром 1–2 мм и мелких эрозий на задней стенке глотки (*герпангина*), либо появлением белых или желтых нескрывающихся узелков с венчиком гиперемии на задней стенке ротоглотки (*лимфодулярный фарингит*). При фарингите, вызванном вирусом Эпштейна–Барр, отмечают значительное увеличение миндалин с появлением характерного налета, увеличение шейных лимфатических узлов, гепатоспленомегалию, сыпь и общую слабость. Все эти симптомы характеризуют синдром инфекционного мононуклеоза. Герпесвирусная инфекция у детей младшего возраста проявляется выраженной лихорадкой и герпетическим стоматитом.

Признаки инфицирования стрептококком группы С и *A. haemolyticum* аналогичны таковым для стрептококка группа А. Поражение *A. haemolyticum* иногда сопровождается ярко-красной пятнисто-папулезной сыпью. При гонококковом фарингите могут наблюдаться лихорадка и поражение шейных лимфатических узлов.

Диагностика. Цель диагностики — выявление возбудителя (чаще всего — стрептококка группы А). Клинические проявления вирусного и стрептококкового фарингита весьма сходны. При физикальном обследовании врачи склонны переоценивать вероятность бактериальной природы фарингита, поэтому лабораторные исследования необходимы для выделения тех детей, которым действительно показаны антибактериальные препараты. «Золотым стандартом» диагностики стрептококкового фарингита является посев мазка из глотки. Ложноположительный результат исследования возможен у бактерионосителей, а также при условии, что за гемолитический стрептококк группы А принимают иной микроорганизм. Причиной ложноотрицательного результата посева служат неправильный забор материала для исследования и бесконтрольное лечение антибиотиками. Специфичность методов экспресс-анализа на антигены стрептококков группы А весьма высокая, поэтому при положительном результате исследования дополнительных посевов мазка из глотки не требуются. Недостатком экспресс-методов служит их недостаточная чувствительность, поэтому при отрицательном результате исследования специалисты рекомендуют дополнительный посев мазка из глотки. Это особенно важно в тех случаях, когда существуют явные клинические признаки бактериальной природы заболевания. Для обнаружения *A. haemolyti-*

сит необходимы специальные среды и длительная инкубация материала в строгих условиях. Методы выявления возбудителей вирусной природы обычно слишком дороги для широкого использования в клинической практике. Диагноз инфекционного мононуклеоза подтверждают результаты клинического анализа крови (атипичные мононуклеары) и реакции агглютинации на стекле.

Лечение. В большинстве случаев при отсутствии специфического лечения разрешение бактериального фарингита происходит по прошествии нескольких дней. Своевременное назначение антибактериальной терапии сокращает этот процесс до 12–24 ч. Основная цель лечения — профилактика ревматизма в дальнейшем. Максимальная эффективность профилактики достигается в том случае, если антибиотики назначают в течение первых 9 дней после начала заболевания. В настоящее время учитывают следующие показания к антибиотикотерапии: 1) положительный результат экспресс-анализа на антигены стрептококка; 2) наличие клинических признаков скарлатины; 3) тесный бытовой контакт с лицами, страдающими подтвержденным стрептококковым фарингитом; 4) ревматическая атака в анамнезе ребенка; 5) недавняя ревматическая атака у члена семьи.

Спектр возможных антибактериальных средств для лечения стрептококкового фарингита весьма широк. В настоящее время стрептококк группы А сохранил высокую чувствительность к природным пенициллинам; к достоинствам этих препаратов в данном случае следует отнести узкий спектр действия и ограниченное число побочных эффектов. Феноксиметилпенициллин достаточно дешев; его назначают внутрь в дозе 250 мг для детей и 250–500 мг для подростков и взрослых 2 или 3 раза в сутки на протяжении 10 дней. Для детей младшего возраста предпочтителен амоксициллин, который лишен неприятного вкуса и выпускается в виде жевательных таблеток. Многочисленные исследования показали, что применение амоксициллина в дозе 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней или по 25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 6 дней аналогично по эффективности представленной выше схеме лечения феноксиметилпенициллином (по 250 мг препарата 3 раза в день на протяжении 10 дней). Однократное внутримышечное введение бензатинбензилпенициллина (для детей с массой тела до 27 кг доза составляет 600 000 МЕ, а для более крупных детей и взрослых — 1 200 000 МЕ)

либо комбинации бензатинбензилпенициллин + прокаинбензилпенициллин весьма болезненно, однако обеспечивает достаточный уровень препарата в крови на протяжении 10 дней. При аллергии к β -лактамам антибиотикам назначают эритромицин (эритромицина этилсукцинат внутрь в суточной дозе 40 мг/кг в 2 или 3 приема в течение 10 дней или эритромицина эстолат в суточной дозе 20–40 мг/кг в 2, 3 или 4 приема в течение 10 дней). Сведения о высоком проценте повторного выявления возбудителя после назначения пенициллинов для приема внутрь или для внутримышечного введения требуют дополнительного изучения. Изучение проблемы повторного выделения стрептококка группы А после курса антибиотикотерапии показало, что эффективность цефалоспоринов I поколения в данном случае несколько выше по сравнению с пенициллинами. Возможным объяснением данного факта служит предположение о большей эффективности цефалоспоринов среди носителей стрептококка. Некоторые современные антибиотики (например, азитромицин) более удобны в применении благодаря меньшей кратности введения и продолжительности курса. Недостатки данных препаратов — более высокая стоимость по сравнению с пенициллинами и большее число побочных эффектов. Оснований для сокращения курса цефалоспоринов при лечении неосложненного бактериального фарингита в настоящее время недостаточно.

Несмотря на разрешение проявлений заболевания, через некоторое время после завершения лечения необходим повторный посев мазка из глотки, поскольку определенный процент больных остаются носителями стрептококка группы А в ротоглотке. В большинстве случаев носители не представляют серьезной угрозы для окружающих; вместе с тем при повторном развитии фарингита это обстоятельство может затруднить поиск возбудителя. Наиболее эффективным методом эрадикации стрептококка служит клиндамицин в суточной дозе 20 мг/кг в 3 приема (для взрослых суточная доза препарата составляет 150–300 мг в 3 приема). Антибиотик назначают внутрь в течение 10 дней.

При вирусном фарингите этиотропная терапия отсутствует. Исследования *in vitro* показали, что при выявлении в качестве возбудителя фарингита стрептококка группы С или А. *haemolyticum* больным показаны пероральные формы пенициллинов или эритромицин соответственно. Вместе с тем

клиническая значимость подобных исследований до конца не изучена.

Лечение фарингита должно обязательно включать неспецифическую симптоматическую терапию. При лихорадке и выраженной боли в горле назначают препараты из группы НПВС, например ацетаминофен или ибупрофен. Для местной терапии используют полоскание горла теплым солевым раствором, аэрозоли с анестетиком и таблетки для рассасывания, содержащие бензокаин, фенол или ментол.

Рецидивирующий фарингит. Чаще всего причиной рецидивирующего фарингита служит один и тот же возбудитель. Если больной не соблюдал предписанную схему антибиотикотерапии, ему назначают бензатинпенициллин для внутримышечного введения. Неэффективность курса эритромицина свидетельствует о развитии резистентности возбудителя к данному средству. В ряде случаев причиной рецидива служит иной возбудитель либо феномен стрептококкового носительства. Последняя причина наиболее вероятна у больных с легким течением заболевания. При повторном выявлении стрептококка группы А через несколько дней после завершения антибиотикотерапии назначают новую схему лечения.

Тонзиллэктомия снижает вероятность повторного фарингита, обусловленного стрептококком группы А, у детей с частыми рецидивами данного заболевания. Показанием к тонзиллэктомии служит наличие более 7 эпизодов фарингита за прошедший год либо более 5 эпизодов за каждый из последних 2 лет. Несмотря на наличие четких показаний, в каждом случае следует сравнить пользу от операции и возможный риск анестезии и хирургического вмешательства. Сведения из анамнеза со слов больного или его родителей не являются достаточным основанием для назначения тонзиллэктомии.

Осложнения и прогноз. Острые респираторные вирусные инфекции могут предрасполагать к бактериальным инфекциям среднего уха. К осложнениям стрептококкового фарингита относят местные гнойные заболевания (например, окологлоточный абсцесс), а также ревматизм и острый постстрептококковый гломерулонефрит (см. т. 3, п. 236.1).

Профилактика. В настоящее время ученые разрабатывают поливалентную вакцину против стрептококков на основе белка М. Антибиотико-

профилактика, связанная с ежедневным приемом пенициллинов, позволяет избежать повторной стрептококковой инфекции. Вместе с тем данный метод рекомендуют только для профилактики ревматизма (см. т. 3, п. 236.1).

ЛИТЕРАТУРА

- Bisno A. L.* Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205–11.
- Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M. Jr.* et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Med* 2002; 35: 113–25.
- Feder H. M. Jr., Gerber M. A., Randolph M. F.* et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103: 47–51.
- Gerber M. A., Tanz R. R.* New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 51–5.
- Gerber M. A., Tanz R. R., Rabat W.* et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911–7.
- Pichichero M. E., Green J. L., Francis A. B.* et al. Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 809–15.
- Pichichero M. E., Casey J. R., Mayes T.* et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: Causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 917–23.

Глава 468

Заглоточный абсцесс, окологлоточный абсцесс и перитонзиллярный абсцесс (флегмона)

Дайана Э. Паппас (*Diane E. Pappas*),
Дж. Оуэн Хендли (*J. Owen Hendley*)

На шее расположены глубокие лимфатические узлы (заглоточные и боковые узлы шеи), в которые оттекает лимфа от верхних отделов дыхательной системы и ЖКТ. Они лежат в заглоточном пространстве (между глоткой и шейными позвонками до уровня верхнего средостения), которое соединяется с окологлоточным. Последнее ограничено изнутри глоткой, сзади — сонным влагалищем и снаружи — мышцами шиловидного отростка. Лим-

фатические узлы глубоких пространств шеи сообщаются посредством лимфатических сосудов друг с другом, что создает возможность для широкого распространения бактерий из очага инфекции. Чаще всего причиной поражения перечисленных лимфатических узлов служит очаг инфекции в ротоглотке. Заглоточный абсцесс может развиваться вследствие проникающей травмы ротоглотки, кариеса или остеомиелита шейных позвонков. Поражение лимфатических узлов имеет две стадии: абсцесс и флегмона. Осложнения инфекции заглоточного и окологлоточного пространства — сдавление дыхательных путей и задний медиастинит. Эти обстоятельства делают особенно актуальной своевременную постановку диагноза.

Заглоточный и окологлоточный абсцесс. Заглоточный абсцесс развивается чаще у мальчиков в возрасте до 3–4 лет. Причиной незначительной распространенности данного заболевания среди детей старше 5 лет служит возрастная инволюция заглоточных лимфатических узлов.

Клинические проявления заглоточного абсцесса неспецифичны и включают лихорадку, раздражительность, нежелание принимать пищу и избыточное слюноотделение. В ряде случаев у больных отмечают ригидность затылочных мышц, спастическую кривошею, нежелание поворачивать шею, глухой, невнятный голос и стридор. Основные жалобы ребенка сводятся к боли в горле или шее. При физикальном обследовании у 50 % детей с заглоточным абсцессом удается обнаружить выпячивание задней стенки глотки. Возможно увеличение шейных лимфатических узлов. Окологлоточный абсцесс проявляется лихорадкой, дисфагией, выпячиванием боковой стенки глотки, а в ряде случаев — смещением миндалин друг к другу.

Дифференциальный диагноз проводится с острым эпиглоттитом и аспирацией инородного тела. У детей младшего возраста ограничение подвижности шеи встречается при менингите. К другим сходным заболеваниям относят лимфому, гематому и остеомиелит шейных позвонков.

Для окончательной постановки диагноза необходимо хирургическое дренирование очага инфекции с последующим посевом его содержимого и выделением чистой культуры возбудителя. На практике чаще используют КТ шеи (рис. 468.1). Рентгенография мягких тканей шеи на вдохе с запрокинутой назад головой позволяет выявить увеличение ширины заглоточного пространства либо



Рис. 468.1. Компьютерная томограмма шеи мальчика в возрасте 7 мес., страдающего заглоточным абсцессом. Воспаление окружающей жировой клетчатки, дополнительный очаг инфекции справа. Этот абсцесс был успешно вылечен путем хирургического дренирования очага инфекции и применения антибиотиков

горизонтальный уровень жидкости в его проекции. КТ с контрастированием обнаруживает зону пониженной плотности в центре с кольцеобразной тенью по периферии либо фестончатыми стенками лимфатического узла.

В большинстве случаев заглоточный и окологлоточный абсцесс обусловлен полимикробной микрофлорой. Наиболее распространенные возбудители — стрептококк группы А, анаэробы содержимого ротоглотки и золотистый стафилококк. В последнее время чаще встречается стрептококк группы А. К другим возможным возбудителям относят *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* и *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Терапия включает внутривенное назначение антибиотиков как при хирургическом лечении, так и без него. В настоящее время применяют цефалоспорины III поколения в комбинации с ампициллином/сульбактамом или клиндамицином, которые эффективны в отношении анаэробной флоры. Многочисленные исследования, в том числе КТ, показали, что более 50 % детей с заглоточным или окологлоточным абсцессом могут успешно лечиться и без хирургического дренирования очага инфекции. При развитии дыхательных нарушений или неэффективности антибиотикотерапии при-

бегают к оперативному вмешательству. Внутривенное введение антибиотиков продолжают в течение нескольких дней, до тех пор пока не появятся клинические признаки разрешения заболевания; после этого больного переводят на пероральные формы.

К осложнениям заглоточного и окологлоточного абсцессов относят выраженную обструкцию верхних дыхательных путей, разрыв абсцесса с последующей аспирационной пневмонией, а также распространение инфекции на средостение. В ряде случаев наблюдают тромбоз внутренней яремной вены или эрозию сонного влагаллица.

Болезнь Лемьерра называют распространение инфекции из ротоглотки на окологлоточное пространство, сопровождаемое септическим тромбозом внутренней яремной вены и метастатическим абсцессом в легких. Этиологическим фактором болезни Лемьерра служит *Fusobacterium necrophorum* — анаэроб микрофлоры ротоглотки. К характерным клиническим признакам заболевания относят острое развитие лихорадки и поражение дыхательной системы у подростка или молодого человека, перенесшего в недавнем прошлом ангину или фарингит. Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить в легких множественные очаги инфекции, которые часто сочетаются с плевральным выпотом. Посев крови в ряде случаев позволяет выявить возбудителя. Лечение включает внутривенную антибиотикотерапию (пенициллины или цефокситин), при необходимости — хирургическое дренирование очагов инфекции в легких.

Перитонзиллярный абсцесс (флегмона). Перитонзиллярный абсцесс, который встречается значительно чаще по сравнению с инфекцией глубоких клетчаточных пространств шеи, развивается в результате прорыва бактериальной инфекции через капсулу небной миндалины и обсеменении окружающих мягких тканей. Чаще всего перитонзиллярный абсцесс отмечают у подростков, которые страдали в недавнем прошлом ангиной или бактериальным фарингитом. К *клиническим проявлениям* заболевания относят боль в горле, лихорадку, тризм жевательной мускулатуры и дисфагию. При физикальном обследовании обнаруживают асимметрию небных дужек и смещение язычка. В случаях, когда полноценное обследование полости рта затруднено из-за тризма жевательной мускулатуры, прибегают к КТ. Наиболее распространенными возбудителями

перитонзиллярного абсцесса служат стрептококки группы А и смешанная анаэробная флора полости рта. Посев содержимого очага инфекции, полученного с помощью пункционной биопсии, позволяет выявить до четырех возбудителей.

Лечение включает хирургическое дренирование очага инфекции и назначение антибиотиков, эффективных в отношении стрептококка и анаэробной флоры полости рта. Дренирование выполняют с помощью пункционной биопсии, широкого разреза над очагом инфекции либо тонзиллэктомии. Пункционную биопсию проводят в верхнем, среднем или нижнем сегменте небной миндалины. Общая анестезия может потребоваться, если больной не желает сотрудничать с врачом. 95 % случаев перитонзиллярного абсцесса удается излечить с помощью пункционной биопсии и антибиотикотерапии. Крайне редко возникает необходимость в повторной пункционной биопсии. 5 % больных при неэффективности данного метода лечения делают широкий разрез над очагом инфекции с последующим дренированием. При отсутствии эффекта в течение 24 ч после пункционной биопсии и назначения антибиотикотерапии, а также при наличии в анамнезе больного хронического тонзиллита, рецидивирующего перитонзиллярного абсцесса либо осложнений перитонзиллярного абсцесса следует рассмотреть вопрос о возможности тонзиллэктомии. Опасным, хотя и достаточно редким осложнением перитонзиллярного абсцесса служит разрыв его капсулы с последующей аспирационной пневмонией. Частота рецидива перитонзиллярного абсцесса составляет 10 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Azimi P. H., Grossman M. Irritability and neck stiffness in a five-month-old infant. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 724, 728–9.
- Blotter J. W., Yin L., Glyn M. et al. Otolaryngology consultation for peritonsillar abscess in the pediatric population. *Laryngoscope* 2000; 110: 1698–701.
- Choi S. S., Vezina L. G., Grundfast K. M. Relative incidence and alternative approaches for surgical drainage of different types of deep neck abscesses in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 1271–5.
- Conway J. H., Nyquist A. C., Goldson E. Posterior mediastinal abscess caused by invasive group A Streptococcus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 547–9.
- Friedman N. R., Mitchell R. B., Pereira K. D. et al. Peritonsillar abscess in early childhood: Presentation and man-

- agement. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 630–2.
- Herzon F. S. Peritonsillar abscess: Incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. Laryngoscope 1995; 105: 1–17.
- Jousimies-Somer H., Savolainen S., Makitie A. et al. Bacteriologic findings in peritonsillar abscesses in young adults. Clin Infect Dis 1993; 16: S292–8.
- Kirse D. J., Roberson D. W. Surgical management of retropharyngeal space infections in children. Laryngoscope 2001; 111: 1413–22.
- Lee S. S., Schwartz R. H., Bahadori R. S. Retropharyngeal abscess: Epiglottitis of the new millennium. J Pediatr 2001; 138: 435–7.
- Moreno S., Garcia Altozano J., Pinilla J. C. et al. Lemierre's disease: Postanginal bacteremia and pulmonary involvement caused by Fusobacterium necrophorum. Rev Infect Dis 1989; 11: 319–24.
- Weinberg E., Brodsky L., Stanievich J. et al. Needle aspiration of peritonsillar abscess in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 169–72.

Глава 469

Нёбные миндалины и аденоиды

Ральф Ф. Ветмор (Ralph F. Wetmore)

Из-за высокой распространенности инфекции верхних дыхательных путей среди детей, особенно младшего возраста, воспалительный процесс в глотке оказывает существенное влияние на их здоровье. В данной главе особое внимание уделено заболеваниям нёбной миндалины и аденоидов, имеющим воспалительный или опухолевый характер.

Определения. Лимфатическое *глоточное кольцо Вальдейера–Пирогова* состоит из лимфоидной ткани, окружающей вход в полость носа и рта из полости глотки (нёбные миндалины, глоточные миндалины — аденоиды), лимфоидной ткани вокруг отверстия слуховой трубы на латеральной стенке носоглотки, язычной миндалины в основании языка, а также рассеянных мелких очагов лимфоидной ткани глотки, расположенных преимущественно за нёбно-глоточными дужками и на задней стенке глотки.

Нёбной миндалиной называют скопление лимфоидной ткани, расположенное между нёбно-язычной (передней) и нёбно-глоточной (задней) дужками.

Лимфоидная ткань нёбной миндалины отделена от мышечного слоя глотки плотной фиброзной капсулой. *Аденоиды* — это непарное скопление лимфоидной ткани, расположенное на участке между носовой перегородкой и задней стенкой глотки. Окружающие ткани отделены от аденоидов тонкой фиброзной капсулой; крипты аденоидов имеют менее сложное строение по сравнению со сходными структурами нёбных миндалин. Лимфоидная ткань в основании языка формирует *язычную миндалину*, которая также содержит простые миндаликовые крипты.

Функция в норме. На долю В-лимфоцитов, входящих в состав лимфоидной ткани глоточного кольца Вальдейера–Пирогова, приходится $\frac{2}{3}$ общего числа лимфоцитов этого органа. Оставшуюся часть составляют Т-лимфоциты и плазматические клетки (см. т. 3, гл. 181). Основная роль нёбных миндалин и аденоидов заключается в регуляции продукции секреторных иммуноглобулинов и индукции местного иммунитета. Благодаря своему расположению эти лимфоидные органы служат первым эшелонем защиты от чужеродного материала внешней среды, поступающего в организм через дыхательную систему и ЖКТ. Нёбная миндалина и аденоиды снабжены миндаликовыми криптами, которые выстланы плоским эпителием; в основании крипт расположены скопления лимфоцитов. Максимальную иммунную активность лимфатического глоточного кольца наблюдают в возрасте 4–10 лет; по окончании полового развития эта функция существенно снижается. Удаление миндалин и аденоидов не сопровождается развитием значимого иммунного дефицита.

Патология

Острая инфекция. Чаще всего причиной острого фарингита и тонзиллита служит вирусная инфекция (см. гл. 467). Наиболее распространенный бактериальный возбудитель фарингита — стрептококк группы А (см. т. 3, гл. 236). Несколько реже в качестве этиологического фактора выступает стрептококк группы С, золотистый стафилококк, а также *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Corynebacterium diphtheriae*. Длительное лечение антибиотиками либо иммунодефицит приводят к развитию кандидозного стоматита.

Хроническая инфекция. Хроническое воспаление в миндалинах чаще всего поддерживает смешанная инфекция, среди которой широкое распространение получили возбудители с β -лак-

тамазной активностью (стрептококки, *Haemophilus influenzae* и анаэробы — виды *Peptostreptococcus*, *Prevotella* и *Fusobacterium*). В миндаликовых криптах формируются скопления слущенного эпителия, лимфоцитов и бактерий, что способствует развитию криптогенного тонзиллита. С течением времени эти отложения могут обызвествляться, образуя конкременты.

Обструкция воздухоносных путей. Воспаление миндалин и аденоидов служит основной причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей. К характерным проявлениям обструкции у детей относят нарушение дыхания во сне (апноэ во сне) и синдром резистентности верхних дыхательных путей (см. гл. 470).

Новообразования миндалин. Быстрое увеличение в размерах одной миндалины служит характерным признаком злокачественного новообразования. Подобные клинические проявления у детей чаще всего вызывает лимфома.

Клинические проявления

Острая инфекция. К характерным жалобам больного, инфицированного стрептококком группы А, относят першение в горле, недомогание, лихорадку, озноб, боль при глотании, дисфагию, умеренную боль в ушах, головную боль, боль в мышцах, сухость во рту и увеличение шейных лимфатических узлов. Физикальное обследование позволяет выявить отек и гиперемию миндалин, гнойные налеты на задней стенке глотки или миндалинах, а также увеличение и болезненность при пальпации яремно-двубрюшных лимфатических узлов (см. т. 3, гл. 236, и гл. 467).

Хроническая инфекция. У детей с хроническим или криптогенным тонзиллитом часто отмечают неприятный запах изо рта. Больные жалуются на боль или ощущение инородного тела в горле, а также периодическое отделение плотных молочно-белых гнойных пробок с неприятным запахом. Миндалины могут быть любого размера, а в криптах часто удается обнаружить скопления детрита. Стрептококковая инфекция редко вызывает хронический тонзиллит, поэтому при посеве мазка с миндалин этот возбудитель практически не обнаруживается.

Обструкция воздухоносных путей. У большинства детей обструкцию воздухоносных путей удается установить путем тщательного сбора анамнеза и физикального обследования. Гипертрофия миндалин и аденоидов сопровождается такими

клиническими признаками, как постоянное дыхание через рот, заложенность носа, гнусавость голоса, гипосмия, снижение аппетита и успеваемости в школе. Изредка у больных отмечают недостаточность правого желудочка. К ночным проявлениям заболевания относят громкий храп, приступы удушья, агональные вдохи, апноэ, беспокойный сон, неправильное положение тела во сне, снохождение (сомнамбулизм), кошмары, потливость, энурез и разговоры во сне. При физикальном обследовании удается обнаружить увеличенные небные миндалины, хотя их абсолютная величина не является отражением степени обструкции дыхательных путей. Размеры аденоидов определяют путем рентгенографии в боковой проекции либо эндоскопического исследования с помощью гибкого эндоскопа. Обструкции верхних дыхательных путей способствуют черепно-лицевые аномалии и гипотония.

Новообразования миндалин. Быстрое одностороннее увеличение миндалины, особенно при наличии сопутствующей лихорадки, потери массы тела и лимфаденопатии, свидетельствует о возможном злокачественном новообразовании миндалин. Характерным признаком этого заболевания служит также чрезмерное увеличение миндалины.

Лечение

Консервативные методы. Лечение острого фарингита описано в гл. 467. Антибиотикотерапия в случае инфицирования стрептококками группы А представлена в т. 3, гл. 236. Предпочтительно лечение хронической инфекции цефалоспоридами или клиндамицином, поскольку смешанная инфекция (стафилококки + анаэробы) в большинстве случаев обладает β-лактамазной активностью. Иногда механически удаляют детрит и камни из крипт с помощью стерильных ватных тампонов или водной струи. При хроническом тонзиллите крипты прижигают раствором нитрата серебра.

Тонзиллэктомия. Изолированную тонзиллэктомию выполняют при рецидивирующем или хроническом тонзиллите. Строгие показания к тонзиллэктомии, включающие определенное число эпизодов тонзиллита в анамнезе, в настоящее время не разработаны. Вместе с тем наибольшее распространение получили критерии тонзиллэктомии деткой клиники Питтсбурга, которые включают 7 случаев ангин или более, при которых назначались антибиотики, за прошедший год, либо 5 ангин и более за каждый год из прошедших 2 лет, либо 3 ангины и более за каждый год из прошедших 3 лет. Крите-

рин тонзиллэктомии Американской академии оториноларингологии и хирургии в области головы и шеи включают 3 случая ангины и более, при которых назначались антибиотики, за прошедший год. В настоящее время доказано, что тонзиллэктомия в значительной мере снижает частоту проявлений хронического тонзиллита — неприятный запах изо рта, непрерывную боль в горле и рецидивирующий шейный лимфаденит. В случаях криптогенного тонзиллита, резистентного к антибиотикотерапии, тонзиллэктомия — единственный способ полного устранения инфекции. Достаточно редко в детском возрасте тонзиллэктомию проводят с целью биопсии (при подозрении на злокачественное новообразование) либо для лечения рецидивирующего кровотечения из поверхностных сосудов миндалин.

Аденоидэктомия. Изолированную аденоидэктомию выполняют для лечения хронической инфекции полости носа (хронического аденоидита), хронического синусита при неэффективности консервативной терапии и рецидивирующего острого среднего отита. В последнем случае аденоидэктомия показана также страдающим от рецидивирующей отореи детям с парацентезом барабанной перепонки. Иногда аденоидэктомию проводят детям с хроническим или рецидивирующим средним отитом при наличии выпота в полости среднего уха. Изолированную аденоидэктомию выполняют с целью удалить очаг инфекции у больных с заложённостью носа, непрерывным дыханием через рот и громким храпом. Последний свидетельствует о возможном нарушении дыхания во время сна. Кроме того, этот метод лечения показан при подозрении на обструкцию верхних дыхательных путей, вызванную черепно-лицевыми аномалиями.

Тонзиллэктомия и аденоидэктомия. Критерии для выполнения комбинированной тонзилл- и аденоидэктомии, связанные с рецидивирующей инфекцией, аналогичны таковым для изолированной тонзиллэктомии. Другие показания к комбинированному оперативному вмешательству включают обструкцию верхних дыхательных путей вследствие гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов. К характерным признакам подобной обструкции относят нарушение дыхания во время сна, задержку развития, черепно-лицевые аномалии, нарушения речи и, несколько реже, развитие легочного сердца.

Осложнения

Острый фарингит и тонзиллит. Основными осложнениями леченной стрептококковой инфекции служит постстрептококковый гломеруло-нефрит и ревматизм (см. т. 5, гл. 642, и т. 3, гл. 236 соответственно).

Перитонзиллярная инфекция. Перитонзиллярная инфекция может развиваться в виде флегмоны или абсцесса сверху либо сбоку от капсулы миндалины (см. гл. 468). Эти осложнения наиболее распространены среди детей с наличием в анамнезе рецидивирующего тонзиллита и обусловлены смешанной флорой, включающей аэробы и анаэробы. К характерным симптомам заболевания относят одностороннюю боль в горле, умеренную боль в ухе, слюнотечение, тризм жевательной мускулатуры. При физикальном обследовании удается обнаружить отек передней нёбной дужки и мягкого нёба, а также смещение пораженной миндалины внутрь и вниз. Диагноз перитонзиллярного абсцесса подтверждают с помощью КТ или пункционной биопсии с последующим посевом содержимого очага инфекции. Лечение см. в гл. 468.

Инфекция заглочного пространства. Инфекция заглочного пространства развивается в соответствующих лимфатических узлах, которые собирают лимфу со стороны ротоглотки, полости носа и носоглотки (см. гл. 468).

Инфекция окологлоточного пространства. Инфекция нёбной миндалины может распространяться в окологлоточное пространство. К характерным проявлениям заболевания относят лихорадку, боль в шее, ригидность затылочных мышц, а также отек боковой стенки глотки и шеи на стороне поражения. Диагноз подтверждают с помощью КТ с контрастированием. Лечение включает внутривенное введение антибиотиков и наружное хирургическое дренирование очага инфекции при наличии соответствующей картины по данным КТ (см. гл. 468).

Хронический тонзиллит. В настоящее время вопрос о назначении антибиотиков носителям стрептококковой инфекции после случайного выявления возбудителя остается спорным. Существует несколько схем антибиотикотерапии, применяемых для лечения стрептококковых носителей: 1) клиндамицин в суточной дозе 20 мг/кг в 4 приема; 2) амоксициллин/клавуланат в суточной дозе 40–45 мг/кг в 2 или 3 приема; 3) феноксиметилпенициллин по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении

10 дней + рифампин в суточной дозе 20 мг/кг в течение 4 последних дней лечения. Эффективность тонзиллэктомии весьма высока.

Хроническая обструкция дыхательных путей (см. также гл. 470). Хроническая обструкция дыхательных путей вследствие гипертрофии небных миндалин и аденоидов может привести к развитию легочного сердца.

Воздействие хронической обструкции дыхательных путей и непрерывного дыхания через рот на развитие лицевого черепа остается спорным. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что непрерывное дыхание через рот способствует удлинению лица и ретрогнатии (сдвигу нижней челюсти кзади при сохранении ее нормальных размеров). Комбинированная тонзилл- и аденоидэктомия способствует обратному развитию подобных проявлений. Вместе с тем опубликованы данные с противоположными результатами.

Тонзиллэктомия и аденоидэктомия. Кровотечение может развиваться в ближайший послеоперационный период либо при отделении струпа. В первые несколько часов после оперативного вмешательства возможен отек языка и мягкого неба, приводящий к острой обструкции дыхательных путей. Этот риск особенно велик у детей с врожденной гипотонией или аномалиями лицевого черепа. В ряде случаев на протяжении первой недели после операции наблюдается обезвоживание ребенка вследствие избыточного слюноотделения. К редким осложнениям относят небно-глоточную недостаточность, стеноз ротоглотки или носоглотки и психологическую травму.

ЛИТЕРАТУРА

- Gates G. A., Avery C. A., Prihoda T. J. et al. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Engl J Med* 1987; 317: 1444–51.
- Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102: 616–20.
- Herzon F. S. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. *Laryngoscope* 1995; 105: 1–17.
- Paradise J. L., Bluestone C. D., Bachman R. Z. et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984; 310: 674–83.

Paradise J. L., Bluestone C. D., Rogers K. D. et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy tube placement. Results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA* 1990; 263: 2066–73.

Sie K. C., Perkins J. A., Clarke W. R. Acute right heart failure due to adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41: 53–8.

Глава 470

Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция

Кэрол Л. Роузен (Carol L. Rosen),
Льюис Дж. Касс (Lewis J. Kass),
Габриэль Дж. Хаддад (Gabriel G. Haddad)

Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция — довольно распространенное патологическое состояние среди взрослых, которое все чаще обнаруживается и у детей (см. т. 2, п. 122.3 и 469). Это состояние характеризуется продолжительной частичной обструкцией дыхательных путей либо кратковременной полной обструкцией, приводящей к разрыву нормального цикла дыхания во время сна и нарушению самого сна (см. т. 5, п. 604.5). При отсутствии лечения нарушения дыхания появляются и в дневное время, приводя к более тяжелым осложнениям — сердечной недостаточности, задержке развития, а иногда и смерти.

Этиология. Анатомические факторы, повышающие сопротивление дыхательных путей, способствуют спадению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ во сне. К наиболее распространенным анатомическим факторам у детей относят гипертрофию аденоидов и небных миндалин. Реже встречаются аномалии строения полости носа, глотки и лицевого черепа (бокс 470.1). Кроме того, развитию обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей способствуют функциональные нарушения. Даже при условии нормального анатомического строения верхних дыхательных путей нарушение координации мышц вдоха и выдоха неминуемо ведет к подобному патологическому состоянию. Чаще всего обструктивное апноэ и гиповентиляция развиваются в фазе быстрого сна, на долю которой приходится около $1/4$ общего вре-

мени сна. В настоящее время доказано, что частота апноэ, его продолжительность и степень гипоксемии наиболее выражены именно в фазу быстрого сна независимо от возраста больного. К другим функциональным нарушениям, способствующим развитию данного патологического состояния, относят нарушение функции контроля со стороны дыхательного центра, а также прием препаратов с угнетающим действием на ЦНС (бокс 470.2). У детей в качестве возможных причин обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции выступают аномалии лицевого черепа (синдромы Робена, Крузона и Апера), генетические нарушения (трисомия 21), заболевания скелета (ахондроплазия), болезни накопления (синдром Хантера), тяжелое ожирение или синдром Прадера–Вилли и неврологические нарушения (детский церебральный паралич). В каждом из перечисленных выше случаев следует проводить периодическое обследование на предмет обнаружения обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции.

Эпидемиология. Данное патологическое состояние встречается у детей любого возраста; частота варьирует от 0,7 до 3%. Пик заболеваемости приходится на дошкольный возраст (2–5 лет), когда относительные размеры миндалин и аденоидов при сравнении с дыхательными путями наибольшие. До полового созревания распространенность не зависит от пола; позднее заболевание превалирует среди юношей. К независимым факторам риска у детей с отсутствием других сопутствующих заболеваний относят ожирение, хронические заболевания дыхательных путей (например, ринит и бронхиальная астма) и негроидную расу. У детей с избыточной массой тела тяжесть обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции определяется степенью ожирения. Кроме того, риск данного заболевания повышен в семьях со специфическим семейным анамнезом.

Патогенез. Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция развиваются при ограниченной проходимости дыхательных путей, влияющей на газовый состав крови и сам сон. Патогенез обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей и взрослых имеет две гипотезы. *Принцип сопротивления Старлинга* был предложен для объяснения распространенной частичной обструкции верхних дыхательных путей, связанной с ограничением потока воздуха. Во время вдоха поток определяет сопротивлением в верхних отделах (например,

◆ **Бокс 470.1.** Анатомические факторы, способствующие развитию обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей

Полость носа

- Стеноз ноздрей
- Стеноз/атрезия хоан
- Искривление носовой перегородки
- Круглогодичный аллергический ринит
- Полипы полости носа, инородное тело, гематома, объемное образование

Носоглотка и ротоглотка

- Гипертрофия небных миндалин и аденоидов
- Макроглоссия
- Лимфогенная киста шеи
- Реконструктивные операции на мягком небе
- Операция по поводу расщелины твердого неба
- Объемное образование глотки

Лицевой череп

- Микрогнатия/ретрогнатия
- Маленькая средняя часть лица (трисомия 21, синдромы Крузона, Апера и др.)
- Гипоплазия нижней челюсти (синдром Робена, Тричера Коллинза, Корнелия де Ланге)
- Травма лицевого черепа
- Заболевания скелета и болезни накопления
- Ахондроплазия
- Гликогенозы (синдромы Хантера, Гурлер и др.)

◆ **Бокс 470.2.** Функциональные факторы, способствующие развитию обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей

- Гипотония глотки во время фазы быстрого сна
- Нарушения контроля со стороны ЦНС
 - Генерализованная гипотония (например, при синдроме Дауна)
 - Тяжелая патология ЦНС (асфиксия в родах, детский церебральный паралич)
 - Поражение ствола головного мозга
 - синдром Арнольда–Киари (I или II типа)
 - стеноз большого отверстия на основании черепа (например, ахондроплазия)
 - повреждение (аноксия, опухоль, инфекция)
- Прием лекарственных препаратов
 - Седативные средства: хлоралгидрат, бензодиазепины, фенотиазины
 - Анестетики
 - Наркотические средства
- Другие факторы
 - Семейная вегетативная дисфункция
 - Дисфагия
 - Избыточное слюноотделение
 - Ожирение
 - Преждевременные роды

в плоскости аденоиды — твердое нёбо) благодаря наличию упругого сегмента (глотки). К сожалению, поток воздуха не увеличивается по мере роста отрицательного давления в нижних отделах (в пищеводе) даже при условии усиления сокращений дыхательных мышц. При вдохе отрицательное давление глотки создает активная работа диафрагмы и межреберных мышц, а также сила адгезии слизистых оболочек. Спадение верхних дыхательных путей под действием отрицательного давления предотвращает одновременное сокращение мышц, расширяющих ротоглотку (например, подбородочно-язычной мышцы, которая сдвигает язык вперед). Согласно гипотезе баланса силы, обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция обусловлены дисбалансом описанных выше сил, что приводит к отрицательному давлению в ротоглотке на вдохе. Тонус мышц верхних дыхательных путей во время сна (особенно в фазу быстрого сна) снижается, что создает предпосылки спадению этого сегмента.

Таким образом, обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция развиваются в результате комбинации нервно-мышечной инактивации (или недостаточной активации) и сужения дыхательных путей. К примеру, гипертрофия аденоидов редко приводит к обструкции дыхательных путей во время бодрствования. Однако снижение тонуса дыхательных путей, наблюдаемое во время сна ребенка, отягощает фактор гипертрофии аденоидов, способствуя выраженной обструкции. Все заболевания, которые сопровождаются уменьшением диаметра дыхательных путей, увеличением их способности к спадению или угнетением дыхательного центра, в конечном итоге ведут к обструкции, нарушая газовый состав крови и сон. У здоровых детей во сне развивается незначительная гипоксия и гиперкапния. Эпизоды частичной или полной обструкции сопровождаются нарушением газообмена с выраженной гипоксемией и гиперкапнией. Нарушение газообмена и снижение потока воздуха — мощные стимулы к активации дыхательной мускулатуры. Пробуждение увеличивает дыхательные движения и тонус дыхательных путей, восстанавливая проходимость последних. Проявления пробуждения — активация движений, повышение мышечного тонуса и изменения на ЭЭГ. Следствием пробуждения служит восстановление газового состава крови, однако последующее засыпание ведет к реактивации звеньев патогенеза. По сравнению с взрослыми число подобных циклов на протяжении ночного

сна у детей существенно ниже, что объясняет довольно редкую дневную сонливость у детей с обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией.

Несмотря на то что четкой зависимости между размерами миндалин и тяжестью симптомов данного заболевания не отмечено, гипертрофия аденоидов остается одним из наиболее распространенных факторов риска обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции. К другим анатомическим факторам относят микрогнатию, ретрогнатию или макроглоссию, которые способствуют смещению языка назад с частичной обструкцией дыхательных путей. Сужение последних наблюдается вследствие отложения жира при патологическом ожирении и черепно-лицевых аномалий (малая средняя часть лица или носоглотка). Повышение сопротивления в результате отека слизистой оболочки носовых раковин или стеноза хоан увеличивает отрицательное давление глотки и усиливает обструкцию. Особый риск обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции имеют дети с патологией ЦНС, сопровождаемой повышением порога пробуждения вследствие гипоксемии, гиперкапнии и/или обструкции дыхательных путей при синдроме Арнольда-Киари. Кроме того, контроль ЦНС угнетают седативные препараты и общая анестезия.

Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция оказывают заметное влияние на сердечно-сосудистую и нервную систему. Хроническая гипоксемия ведет к полицитемии, задержке развития, повышению давления в легочной артерии и легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности и угрожающим жизни аритмиям. Частые пробуждения нарушают непрерывность сна и вызывают сонливость в дневное время. Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция имеют такие дневные проявления, как невнимательность, гиперкинетический синдром, поведенческие расстройства и снижение успеваемости в школе. С течением времени отсутствие нормального сна повышает порог пробуждения, что, в свою очередь, отягощает проявления обструктивного апноэ и гиповентиляции.

Клинические проявления. К характерным признакам обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции относятся непрерывное дыхание через нос, храп, беспокойство во время сна с наличием или отсутствием частых пробуждений. Иногда дети спят в необычном положении, которое способствует поддержанию проходимости дыхательных путей (например, с запрокинутой назад головой

или в положении на животе с согнутыми в коленях ногами). В первую очередь родителей должен насторожить громкий храп ребенка, поскольку во время бодрствования дыхание может быть не нарушено.

Постоянный храп встречается у 3–12 % детей, страдающих обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией. Вместе с тем не все храпящие дети имеют данное заболевание либо входят в группу риска по его развитию. Тяжесть состояния зависит от продолжительности и степени сужения дыхательных путей, наличия или отсутствия эпизодов гипоксемии и других факторов. Клинические проявления существенной обструкции дыхательных путей — синдром сопротивления последних, первичный храп, гиповентиляция и обструктивное апноэ во сне. Вместе с тем для большинства детей с обструктивным апноэ пробуждения по ночам нехарактерны. Поэтому сонливость днем встречается у детей существенно реже по сравнению с взрослыми. Иными словами, тяжесть заболевания часто не подтверждается клинической картиной, поэтому на основании анамнеза и результатов физикального обследования поставить точный диагноз удается не всегда.

В особо тяжелых случаях у детей отмечают шумное, несколько затрудненное дыхание во время бодрствования. Во сне состояние больного усугубляется. Родители описывают клиническую картину во сне следующим образом: ребенок начинает храпеть все громче и громче, затем наступает тишина, резкое фырканье, и все повторяется вновь. Характерная триада симптомов обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей — храп, ночное затруднение дыхания и дыхательные паузы. Иногда у детей с тяжелым обструктивным апноэ дыхание практически не изменено, поэтому постановка диагноза всецело зависит от знаний и опыта врача.

Менее часто встречается дневная сонливость, обусловленная частыми ночными пробуждениями (это нехарактерно для детей, выполняющих распорядок дня и отдыхающих (спящих) днем). По мере развития заболевания отмечают снижение успеваемости в школе. Существует несколько объяснений данного феномена, связанных с недостаточным ночным сном либо продолжительной ишемией головного мозга и последующими неврологическими нарушениями. В ряде случаев заболевание проявляется снижением внимания, гиперкинетическим

синдромом и другими поведенческими расстройствами.

Ожирение — дополнительный фактор риска заболевания, однако большинство детей с обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией имеют нормальную массу тела. Более того, в возрасте до 3 лет часто отмечают задержку физического развития и дефицит массы тела! Задержке развития способствует несколько факторов: дисфагия в результате увеличения миндалин, затруднение дыхания во время приема пищи, хроническая гипоксемия, усиление метаболизма вследствие избыточной работы дыхательной мускулатуры, а также недостаточная выработка гормона роста у детей, лишенных быстрой фазы сна. Проявлением заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы служит правожелудочковая недостаточность; артериальная гипертония и угрожающие жизни аритмии встречаются крайне редко, за исключением случаев длительного течения заболевания без соответствующего лечения. Следует помнить, что в тяжелых случаях даже легкое инфекционное поражение дыхательных путей может привести к острой дыхательной недостаточности. Механизм вторичного энуреза, который исчезает после хирургического лечения обструкции верхних дыхательных путей, до конца не изучен.

Дополнительные клинические признаки обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции — гротескное лицо, дыхание через рот, гнусавая речь, макроглоссия, расщелина нёба и увеличенные миндалины. В ряде случаев имеют место специфические аномалии лицевого черепа. Длительная обструкция верхних дыхательных путей приводит к воронкообразной деформации грудной клетки. Тяжелое ожирение механически затрудняет движения грудной клетки и сужает дыхательные пути, однако обструктивное апноэ наблюдается при ожирении не всегда. Спутанность сознания во время осмотра служит показанием к срочному обследованию такого ребенка. Стридор или охриплость голоса могут явиться свидетельством поражения черепных нервов, а потому требуют немедленного неврологического обследования.

Лабораторные исследования. Эритроцитоз, дыхательный ацидоз и метаболический алкалоз подтверждают диагноз, однако встречаются довольно редко. В тяжелых случаях отмечают гипертрофию правого желудочка по данным ЭКГ и дисфункцию миокарда по результатам ЭхоКГ.

Гипертрофию аденоидов выявляют с помощью рентгенографии шеи в боковой проекции. При исследовании следует помнить, что применение седативных препаратов и общей анестезии у этих детей может быть крайне опасным вследствие снижения тонуса мускулатуры верхних дыхательных путей и высокого риска декомпенсации.

Диагностика. В большинстве случаев диагноз заболевания ставят на поздней стадии. Существует несколько причин, объясняющих данный феномен: 1) у ребенка отсутствуют ночные пробуждения; 2) врач не выяснял особенности ночного сна; 3) симптомы храпа и беспокойного сна не сочетаются друг с другом, 4) родители не знают о нарушениях сна ребенка, поскольку все они развиваются в фазу быстрого сна на протяжении последней трети ночи; 5) храп маленького ребенка не будит родителей. Диагноз заболевания ставят по результатам клинического обследования. В каждом случае следует обращать внимание на информацию родителей о храпе ребенка. У детей из группы повышенного риска (трисомия 21, аномалии лицевого черепа, ахондроплазия и нервно-мышечные заболевания) сбор анамнеза сна обязателен.

Вместе с тем в ряде случаев данных клинического обследования для постановки точного диагноза бывает недостаточно. Например, сведения о храпе, затруднении дыхания и увеличении миндалин не позволяют оценить тяжесть состояния ребенка. Кроме того, во время физикального обследования днем у него могут отсутствовать даже минимальные признаки заболевания. Метод пульсоксиметрии обладает недостаточной чувствительностью, а другие методы диагностики, включая запись ночного сна ребенка на видеокамеру и домашнюю сомнографию, до конца не разработаны. «Золотым стандартом» диагностики обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции является регистрация большого числа физиологических показателей во время сна (см. гл. 460). Сомнография особенно эффективна для подтверждения диагноза, оценки его тяжести и успешности лечения. Вместе с тем для получения достоверных результатов, особенно при обследовании ребенка младшего возраста, необходимы грамотные действия обслуживающего персонала и непрерывное присутствие членов семьи. При очевидных признаках заболевания — громком храпе, беспокойном сне, сонливости днем и чрезмерном увеличении миндалин, выполняющих большую

часть глоточного пространства, — сомнографии не требуется.

Сомнография позволяет подтвердить наличие и тяжесть обструкции дыхательных путей. Дети с обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией составляют группу риска осложнений до и после аденотонзиллэктомии, поэтому адекватная оценка тяжести состояния ребенка позволяет наметить план подготовки к операции, а также наблюдения в послеоперационном периоде. Сомнография также необходима для оценки критериев самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением — способа лечения обструктивного апноэ во сне при невозможности выполнения аденотонзиллэктомии. К группе риска относят детей в возрасте до 3 лет, а также детей с тяжелым ожирением, аномалиями лицевого черепа, генетическими нарушениями и другими системными заболеваниями.

Дифференциальную диагностику данного заболевания следует проводить с ночной астмой либо обструкцией верхних дыхательных путей в результате гастроэзофагеального рефлюкса. Внезапная дисфагия и затруднение глотания чаще всего объясняются наличием инородного тела, которое сдавливает дыхательные пути и может напоминать обструктивное апноэ. Причиной стридора служат анатомические нарушения, связанные с ларингомаляцией, наличием сосудистого кольца трахеи, объемным образованием в просвете дыхательных путей и поражением голосовых складок. Иногда за ночное пробуждение ребенка родители принимают проявления парасомний — ночные кошмары или даже ночные эпилептические припадки. При отсутствии характерных данных сомнографии у ребенка с дневной сонливостью предполагают нарколепсию или феномен подергивания конечностей (ночная миоклония).

Осложнения. В прошлом у детей, страдающих обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией, отмечались такие осложнения, как задержка развития, легочная гипертензия и/или легочное сердце. В настоящее время благодаря достаточной осведомленности врачей об этом заболевании, выделению групп риска (трисомия 21, аномалии лицевого черепа), а также своевременной диагностике и лечению подобные осложнения крайне редки.

Несвоевременная диагностика и лечение ведут к тяжелым, но чаще всего обратимым последствиям. Проблема нарушения когнитивных функций и поведенческих расстройств у детей, страдающих

обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией, требует дальнейшего изучения.

Профилактика. В настоящее время доказано, что ожирение повышает риск тяжелого течения заболевания, сохранения его симптомов после аденотонзиллэктомии, а также по достижении зрелого возраста. Поэтому сохранение нормальной массы тела является одной из важнейших задач профилактики данного заболевания у детей из группы риска.

Лечение. Основным методом лечения обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей с гипертрофией небных миндалин и аденоидов служит аденотонзиллэктомия. В особых случаях лечение зависит от причины и места обструкции, наличия сопутствующих заболеваний. Возможные лечебные мероприятия представлены в боксе 470.3. Аденотонзиллэктомия — самый эффективный способ лечения ребенка с гипертрофией миндалин и отсутствием других факторов риска. Чаще всего эффект от лечения проявляется в виде скачка роста. Вместе с тем у детей из группы риска (возраст до 2 лет, трисомия 21, аномалии лицевого черепа, выраженное ожирение и нервно-мышечные заболевания — детский церебральный паралич и синдром Арнольда-Киари) изолированная аденотонзиллэктомия не позволяет добиться хороших результатов. Даже при отсутствии факторов риска врачи и родители детей, перенесших аденотонзиллэктомию, должны понимать, что повторное развитие симптомов обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции служит показанием к тщательному повторному обследованию, включая оценку возможной гипертрофии остатков аденоидов.

При отсутствии эффекта аденотонзиллэктомии для предупреждения необходимости трахеостомии детям назначают самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением через маску. Данный метод весьма эффективен и хорошо переносится больными, однако в каждом случае необходимо объяснять родителям важность мероприятия и добиваться точного выполнения ими всех инструкций. Чтобы определить оптимальное положительное давление, подаваемое через маску, проводят сомнографию. В последующем необходима регулярная повторная сомнография, поскольку критерии самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением могут меняться. При отсутствии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству у ребенка с гипертро-

◆ **Бокс 470.3.** Лечение обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции у детей

- Аденотонзиллэктомия
- Консервативные методы лечения
 - Поддержание проходимости дыхательных путей на уровне носоглотки
 - Самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением через маску
 - Ингаляция кислорода
 - Медикаментозное лечение
 - Аэрозоли кортикостероидов интраназально
 - Антибиотики
 - Местные противоотечные средства (только для кратковременного использования)
- Снижение массы тела
- Другие хирургические методы лечения
 - Операции на лицевом черепе
 - Дистракционный остеогенез нижней челюсти
 - Пластические хирургические вмешательства на верхней и нижней челюстях
 - Установка стентов при стенозе/атрезии ноздрей или хоан
 - Пластика твердого неба при его расщелине
 - Увулопалатофарингопластика
 - Операция по поводу искривления перегородки носа, полипэктомия
 - Трахеостомия

фией небных миндалин и аденоидов самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением не является методом выбора. Этот способ лечения применяется также у детей с ожирением, у которых снижение массы тела представляет существенные трудности. Ингаляция кислорода снижает проявления гипоксемии, однако не позволяет воздействовать на причины обструкции и гиповентиляции. В ряде случаев в качестве вспомогательного средства используют носоглоточную трубку.

Медикаментозное лечение ограничено у детей, страдающих обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией. У некоторых детей интраназальное применение кортикостероидов в виде аэрозолей снижает храп и другие проявления заболевания. Вместе с тем выраженная гипертрофия небных миндалин и аденоидов всегда требует хирургического лечения, поскольку антибиотики и кортикостероиды имеют лишь временное значение, подготавливая больного к оперативному вмешательству. Медроксипрогестерон стимулирует работу дыхательной мускулатуры и используется для лечения дневной гиповентиляции, а также гиповентиляции

при ожирении. К сожалению, данный препарат не влияет на ночные проявления заболевания, а также оказывает отрицательное воздействие на рост и половое созревание ребенка. Протриптилин — антидепрессант без седативного эффекта, который подавляет быструю фазу сна и используется только у взрослых, страдающих обструктивным апноэ во сне и гиповентиляцией.

Выраженная обструкция верхних дыхательных путей, которая сопровождается нарушением глотания, затруднением глотания и угнетением кашлевого рефлекса гортани, служит показанием к трахеостомии. При отсутствии эффекта от самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением через маску и развитии осложнений в виде легочного сердца также рекомендуется трахеостомия.

В последнее время в качестве альтернативы продолжительной трахеостомии все чаще стал использоваться метод дистракционного остеогенеза нижней челюсти. Реконструктивные операции на верхней и нижней челюстях у детей с нарушениями развития костей лицевого черепа выполняют только после завершения их роста. Увулопалатофарингопластика — удаление избыточной ткани глотки — снижает проявления храпа у детей, однако характеризуется большим числом рецидивов. Использование данного метода в педиатрии проводилось лишь у детей с мышечной гипотонией и наличием избыточной ткани в ротоглотке. К сожалению, контролируемые исследования эффективности данного метода лечения до настоящего времени не проводились.

Прогноз. Поздняя диагностика и начало лечения обструктивного апноэ во сне и гиповентиляции ведут к тяжелым, но часто обратимым последствиям у детей, включая задержку развития, сердечную и дыхательную недостаточность. Влияние заболе-

вания на когнитивные и поведенческие функции до конца не изучено.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics Guideline. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002; 109: 704–12.
- Cardiorespiratory sleep studies in children: Establishment of normative data and polysomnography predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1381–7.
- Arens R., McDonough J. M., Costarino A. T. et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 698–703.
- Brouillette R. T., Manoukian J. J., Ducharme F. M. et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001; 138: 838–44.
- Chervin R. D., Archbold K. H. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep* 2001; 24: 313–20.
- Goh D. Y., Galster P., Marcus C. L. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 582–6.
- Gozal D., Wang M., Pope D. W. Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001; 108: 693–7.
- Gozal D., Pope D. W. Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001; 107: 1394–9.
- Marcus C. L. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 16–30.
- Redline S., Tishler P. V., Schluchter M. et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527–32.
- Scholle S., Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 984–91.

Раздел 3

Заболевания легких и нижних дыхательных путей

Томас П. Грин (*Thomas P. Green*), Сюзанна А. Мак-Колли (*Susanna A. McColley*)

Большинство детей страдают заболеваниями нижних отделов трахеобронхиального дерева, чаще всего вирусным бронхитом, имеющим легкое течение и не требующим лечения. В последнее время растет число детей с рецидивирующими заболеваниями дыхательной системы (например, с бронхиальной астмой), при которых периоды яркой клинической картины чередуются ремиссией. Реже встречаются хронические заболевания дыхательной системы (например, муковисцидоз или первичная цилиарная дискинезия), которые существенно влияют на качество и продолжительность жизни, а потому требуют непрерывного медицинского наблюдения.

Все главы этого раздела описывают заболевания легких и крупных воздухоносных путей, расположенных ниже гортани. Нозологические формы, описанные в других разделах, здесь не дублируются (острая дыхательная недостаточность — см. т. 2, п. 122.3, 123 и п. 458.1, утопление — см. т. 2, гл. 126, заболевания дыхательной системы новорожденного — см. т. 1, гл. 41, бронхиальная астма — см. т. 3, гл. 202 и саркоидоз — см. т. 3, гл. 223). Заболевания других систем, приводящие к поражению легких, описаны в гл. 512 данного раздела.

имеют хронический характер и сочетаются с хроническим либо рецидивирующим инфильтратом в легких. Выяснение причины хронического поражения легких весьма затруднительно, поскольку симптомы могут быть вызваны быстрой сменой различных нозологических форм либо единым патофизиологическим процессом, для диагностики которого необходимы специальные методы исследования. Иногда комплексная диагностика затрудняется под влиянием родителей, которые требуют скорейшего назначения эффективного лекарственного средства их ребенку.

Системный подход к диагностике и лечению больных обусловлен необходимостью оценки природы и тяжести основного заболевания, выделения наиболее вероятного патогенетического фактора и направления лечения. Неэффективность такого системного подхода служит основанием к выполнению инвазивных диагностических манипуляций, например бронхоскопии.

Оценка значимости жалоб и тяжести основного заболевания. В боксе 471.1 представлены основные проявления тяжелого хронического заболевания дыхательной системы. При отсутствии перечисленных жалоб делают вывод о доброкачественном течении заболевания. Например, если у активного ребенка с нормальной массой тела отмечается периодическое свистящее дыхание при отсутствии других физикальных и лабораторных признаков заболевания, следует назначить минимальную симптоматическую терапию и объяснить родителям, что основания для беспокойства отсутствуют. Однако в ряде случаев доброкачественные на первый взгляд хронические симптомы могут явиться отражением тяжелого поражения дыхательной системы. Кроме того, иногда у детей с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой эпизоды тяжелого, угрожающего жизни состояния могут перемежаться с полным отсутствием клини-

Глава 471

Признаки хронического заболевания дыхательных путей

Томас Ф. Боут (*Thomas F. Boat*)

Такие симптомы поражения дыхательной системы, как кашель, свистящее дыхание и стридор, довольно часто встречаются у детей; в ряде случаев они

ческой картины. Поэтому для более точной оценки природы заболевания приходится проводить повторные обследования.

◆ **Бокс 471.1.** Основные проявления тяжелого хронического заболевания нижних отделов дыхательной системы у детей

- Продолжительная лихорадка
- Ограниченная подвижность ребенка
- Задержка развития
- Отсутствие прибавки массы тела
- Симптом барабанных палочек
- Устойчивое тахипноэ и затрудненное дыхание
- Хроническое отделение гнойной мокроты
- Хроническое перерастяжение грудной клетки
- Выраженная и стойкая гипоксемия
- Хронический инфильтрат в легких
- Длительное нарушение показателей ФВД
- Наследственные заболевания легких в семейном анамнезе
- Цианоз и гиперкапния

Рецидивирующий или упорный кашель. Кашель — это рефлекторный ответ нижних отделов дыхательной системы на стимуляцию кашлевых рецепторов слизистой оболочки. Чаще всего причиной хронического кашля служит повышенная реактивность бронхов (бронхиальная астма). Поскольку кашлевые рецепторы расположены также в глотке, придаточных пазухах носа, желудке и наружном слуховом проходе, поиск источника хронического кашля необходимо вести и за пределами легких. В ряде случаев в качестве стимула кашля выступают избыточная секреция слизи, аспирация инородных тел, вдыхание пыли или раздражающих газов, а также воспаление в ответ на инфекционный или аллергический процесс. Некоторые состояния, связанные с хроническим кашлем, перечислены в боксе 471.2.

Характер кашля помогает предположить его источник (табл. 471.1). Дополнительную информацию может предоставить аллергический анамнез (наличие в прошлом бронхиальной астмы, экземы, крапивницы, аллергического ринита), сезонное изменение частоты или интенсивности кашля, а также семейный анамнез аллергических заболеваний. Все перечисленные выше признаки свидетельствуют об аллергической природе кашля. Проявления синдрома мальабсорбции у ребенка с хроническим кашлем свидетельствуют о муковисцидозе, ухудшение состояния во время кормления — об аспирации, наличие в анамнезе эпизода удушья — об аспирации инородного тела, головная боль и отек лица — о синусите. Кроме того, часто причиной хронического кашля является активное или пассивное курение.

◆ **Бокс 471.2.** Дифференциальная диагностика у детей с рецидивирующим и упорным кашлем

Рецидивирующий кашель

- Повышенная реактивность бронхов (включая экзогенную бронхиальную астму)
- Синдромы аспирации
- Быстро рецидивирующая инфекция дыхательных путей
- Идиопатический гемосидероз легких

Упорный кашель

- Гиперчувствительность кашлевых рецепторов вследствие инфекционного воспаления
- Повышенная реактивность бронхов (бронхиальная астма)
- Хронический синусит
- Бронхит, синусит вследствие хронической инфекции или курения (у детей старшего возраста и подростков)
- Бронхоэктазы, в том числе при муковисцидозе, первичной цилиарной дискинезии, иммунодефиците
- Аспирация инородного тела
- Рецидивирующая аспирация вследствие недостаточности глотки, наличия трахеоларингоэзофагеальной щели и трахеопищеводного свища
- Гастроэзофагеальный рефлюкс с наличием или отсутствием аспирации
- Коклюш
- Сдавление трахеобронхиального дерева извне (сосудистое кольцо трахеи, новообразование, лимфатический узел, легочная киста)
- Трахеомалация, бронхомалация
- Эндобронхиальные или эндотрахеальные опухоли
- Туберкулез
- Привычный кашель
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Грибковая инфекция
- Ингаляционные раздражающие вещества, включая табачный дым
- Раздражение наружного слухового прохода

Весьма информативным методом в вопросе выявления причины хронического кашля служит *физикальное обследование*. Стеkanie слизи по задней стенке глотки в сочетании с ночным кашлем — проявление хронического заболевания верхних дыхательных путей (синусита), перерастя-

жения, наличие в анамнезе эпизода удушья — об аспирации инородного тела, головная боль и отек лица — о синусите. Кроме того, часто причиной хронического кашля является активное или пассивное курение.

Таблица 471.1

Характеристики хронического кашля и их этиологическое значение

Тип кашля	Наиболее вероятные нозологические формы
Сухой надсадный или влажный	Бронхит, астматический бронхит, муковисцидоз, бронхоэктазы
Лающий	Трахеит, привычный кашель
Кашель со стридором	Обструкция гортани, коклюш
Приступообразный (с наличием или отсутствием рвоты)	Муковисцидоз, коклюш, инородное тело
Толчкообразный	Хламидийный пневмонит
Ночной	Аллергические заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей, синусит
Утренний (после пробуждения)	Муковисцидоз, бронхоэктазы, хронический бронхит
На фоне интенсивных физических упражнений	Бронхиальная астма физического усилия, муковисцидоз, бронхоэктазы
Исчезающий во сне	Привычный кашель, а также заболевания с умеренной активацией секреции (муковисцидоз, бронхиальная астма)
С хрипами	Бронхоспазм

жение грудной клетки — проявление хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (бронхиальной астмы или муковисцидоза). Хрипы на выдохе чаще всего встречаются при бронхиальной астме или астматическом бронхите, но могут служить признаком муковисцидоза, сосудистого кольца трахеи, аспирации инородного тела, гемосидероза легких. Тщательная аускультация при форсированном выдохе позволяет выявить хрипы, которые при других условиях могут отсутствовать. Как правило, они бывают в результате повышенной реактивности бронхов. Крепитация свидетельствует о бронхоэктазах, муковисцидозе, но встречается также в острую и подострую стадии бронхиальной астмы. Симптом барабанных палочек встречается у подавляющего числа больных с бронхоэктазами. Смещение трахеи в сторону наблюдают при аспирации инородного тела и объемном образовании средостения.

Крайне важно при обследовании дожидаться спонтанного кашля. При отсутствии спонтанного кашля детей в возрасте 4–5 лет можно попросить покашлять. Чаще всего кашлевой рефлекс возникает в том случае, когда ребенок делает макси-

мальный вдох, а затем с силой выдыхает воздух. Кашель несколько раз на протяжении минуты наблюдения свидетельствует о наличии привычного кашля. Кроме того, во время обследования важно получить мокроту. Дети старшего возраста обычно легко выполняют такую просьбу врача. У детей младшего возраста небольшие фрагменты мокроты можно получить при кашле, когда язык ребенка выдвинут вперед, с задней стенки глотки. Прозрачная слизистая мокрота в большинстве случаев свидетельствует об аллергической природе заболевания (например, об астматическом бронхите). Мутная мокрота наблюдается при инфекционных заболеваниях, но иногда бывает отражением эозинофилии при астме. Обильное количество гнойной мокроты — признак бронхоэктатической болезни. Мокрота с неприятным запахом свидетельствует об анаэробной инфекции легких. В случае муковисцидоза даже гнойная мокрота редко имеет зловонный запах.

При обследовании ребенка с хроническим кашлем прибегают к лабораторным методам. Достоверную информацию о состоянии нижних отделов дыхательных путей представляют только те образцы мокроты, в которых содержатся альвеолярные макрофаги. Эозинофилия мокроты свидетельствует о бронхиальной астме, астматическом бронхите либо других аллергических заболеваниях легких. Обнаружение нейтрофилов в мокроте характерно для инфекционного поражения. Эозинофилы в отделяемом из полости носа при отсутствии мокроты также свидетельствуют об аллергическом заболевании. Если большая часть клеток в мокроте представлена макрофагами, делают заключение о развитии постинфекционной гиперчувствительности кашлевых рецепторов. Макрофаги с большим количеством гемосидерина свидетельствуют о гемосидерозе легких, а макрофаги, нагруженные липидами, обнаруживают у детей с повторной аспирацией (неспецифична для данной патологии). Кашель длительностью более 6 нед. служит показанием к обследованию на предмет муковисцидоза. Посев мокроты позволяет диагностировать муковисцидоз. В отношении других нозологических форм данный метод имеет высокий процент ложноположительных результатов, что объясняется обсеменением мокроты бактериями из глотки и полости рта.

Общеклинический анализ крови выявляет анемию вследствие легочного гемосидероза или эози-

нофилию, характерную для бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний легких. Инфильтрат в легких по данным рентгенографии грудной клетки обнаруживают у детей с муковисцидозом, бронхоэктазами, инородным телом дыхательных путей, экзогенным аллергическим альвеолитом или туберкулезом. При подозрении на астму в качестве причины кашля для диагностики используют пробу с бронходилататорами. При отсутствии эффекта назначают дополнительные методы исследования, включая иммунологические и аллергологические методы, рентгенографию грудной клетки и придаточных пазух носа, эзофагограмму, микробиологические исследования, изучение морфологии реснитчатого эпителия и бронхоскопию.

Привычный кашель. Признаками привычного кашля служит устойчивость к лечению, исчезновение во время сна, а также резкий, лающий характер. Чаще всего кашель отсутствует, если врач прислушивается к ребенку из другой комнаты или укрытия, но как только больной замечает обращенное к нему дыхание, кашель появляется вновь. Чаще всего привычный кашель начинается во время острой инфекции верхних дыхательных путей, однако по мере разрешения других симптомов заболевания данный признак не исчезает. Ребенку приходится пропускать занятия в школе, потому что приступы кашля мешают проведению уроков. Основное лечение связано с методом убеждения. Ребенка убеждают в том, что никакого заболевания дыхательной системы у него нет, что он может посещать школу и не ограничивать физическую нагрузку. В результате суггестивной психотерапии у больного постепенно снижается напряжение мышц шеи и грудной клетки. Следует отметить, что подобный метод не связан с обманом ребенка в отличие от широко распространенной методики оборачивания грудной клетки больного простыней с целью «тренировки ослабленных мышц» до тех пор, пока кашель не исчезнет. Термин «привычный кашель» можно заменить более точным — «психогенный кашель», поскольку у больного ребенка в большинстве случаев отсутствуют органическое заболевание и существенные эмоциональные нарушения. Исчезновение кашля редко сопровождается появлением других симптомов заболевания.

Рецидивирующее или упорное свистящее дыхание. Свистящее дыхание — относительно распространенное проявление обструкции нижних

дыхательных путей у детей. Локализация обструкции варьирует от внутригрудной части трахеи до мелких бронхов и крупных бронхиол. Причиной хрипов служит турбулентный поток воздуха в крупных дыхательных путях, которые спадаются при форсированном выдохе. Свистящее дыхание среди детей 2–3 лет широко распространено вследствие бронхоспазма, отека слизистой оболочки, а также скопления избыточного количества секрета. Кроме того, податливые воздухоносные пути у детей младшего возраста склонны к спадению во время активного выдоха. Изолированные эпизоды свистящего дыхания, возникающего при бронхиолитах, довольно часты, однако сохранение этого симптома на протяжении 4 нед. и более свидетельствует об ином диагнозе (см. табл. 480.2). В большинстве случаев рецидивирующее или упорное свистящее дыхание обусловлено повышенной реактивностью дыхательных путей (бронхоспазмом). Важным способствующим фактором внешней среды является табачный дым.

Часто рецидивирующее или упорное свистящее дыхание, возникающее вскоре после рождения, может быть в результате врожденных структурных аномалий нижних отделов дыхательных путей либо трахеомалиции. Хрипы при муковисцидозе наиболее характерны для первого года жизни. Внезапное развитие выраженных хрипов свидетельствует об аспирации инородного тела.

В ряде случаев диагностика растягивается на долгое время, в течение которого ребенка регулярно обследуют для оценки легочной вентиляции, выявления легочной обструкции, а также признаков хронической патологии — перерастяжения грудной клетки, задержки развития и симптома барабанных палочек. Последний наиболее характерен для хронической легочной инфекции и часто наблюдается у детей с неосложненной астмой. Аспирация инородного тела часто сопровождается смещением трахеи в сторону. В каждом случае важно исключить хрипы, обусловленные сердечной недостаточностью. Аллергический ринит, крапивница, экзема или обыкновенный ихтиоз свидетельствуют о наличии астмы или астматического бронхита. Полипы полости носа характерны для больных с аллергическими заболеваниями или муковисцидозом.

Признаками аллергического заболевания служат эозинофилия в мокроте и повышенный уровень IgE в сыворотке крови. Увеличение ОФВ₁ на

15 % и более в ответ на прием бронходилататоров свидетельствует о бронхоспазме. В качестве дополнительных методов используют микробиологические исследования, методы визуализации дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы, а также специальные исследования на предмет муковисцидоза.

Часто рецидивирующий или упорный стридор. Стридор — это среднечастотный резкий шум на вдохе, обусловленный обструкцией гортани или внегрудных дыхательных путей. Часто стридор сочетается с лающим кашлем и охриплостью голоса. Стридор наиболее распространен среди детей с крупом; инородные тела и травма также способствуют развитию острого стридора. Рецидивирующий или упорный стридор на протяжении первых дней или недель жизни встречается нечасто (бокс 471.3). Большая часть врожденных аномалий дыхательных путей, сопровождаемых стридором, проявляется вскоре после рождения. Усиление стридора в положении ребенка на спине характерно для ларинго- и трахеомаляции. Охриплость или афония свидетельствует о поражении голосовых складок.

Физикальное обследование больного с рецидивирующим или упорным стридором обычно неинформативно; вместе с тем в каждом случае необходимо оценить динамику стридора по мере изменения положения тела. В качестве инструментальных методов исследования используют рентгенографию в переднезадней и боковой проекциях, контрастную эзофагографию, рентгеноскопию, КТ и МРТ. Для непосредственного осмотра гортани используют фиброларингоскоп.

Рецидивирующий или упорный инфильтрат в легких. Инфильтрат в легких, обусловленный острой пневмонией, разрешается в большинстве случаев по прошествии 1–3 нед.; у грудных детей этот показатель достигает 4 нед. У ребенка может иметь место лихорадка, а также большое число других проявлений поражения дыхательных путей. Рецидивирующий или упорный инфильтрат в легких представляет диагностические трудности (бокс 471.4).

Хронический инфильтрат в легких на протяжении первых нескольких недель жизни, не связанное с болезнью гиалиновых мембран, свидетельствует о возможности как пре-, так и интранатального заражения. Кроме того, инфильтрат в легких у новорожденного может быть отражением муковисцидоза.

◆ **Бокс 471.3.** Причины рецидивирующего или упорного стридора у детей

Рецидивирующий стридор

- Аллергический круп
- Инфекция дыхательных путей у ребенка с отсутствием других признаков анатомического сужения крупных бронхов
- Ларингомаляция

Упорный стридор

- Обструкция гортани
 - Ларингомаляция
 - Папиллома, другие опухоли
 - Кисты и ларингоцеле
 - Перепончатый стеноз гортани
 - Двусторонний паралич мышц, отводящих голосовые складки
 - Инородное тело
- Трахеобронхиальные заболевания
 - Трахеомаляция
 - Подскладочный перепончатый стеноз трахеи
 - Эндотрахеальные, эндобронхиальные опухоли
 - Подскладочный стеноз
 - Врожденный
 - Приобретенный
- Объемные образования
 - Объемное образование средостения
 - Сосудистое кольцо
 - Долевая эмфизема
 - Бронхогенная киста
 - Увеличение щитовидной железы
 - Инородное тело пищевода
- Трахеопищеводные свищи

Прочие

- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Макроглоссия, синдром Робена
- Синдром «кошачьего крика»
- Истерический стридор
- Гипокальциемия

за либо врожденной аномалии дыхательных путей, приводящей к частой аспирации или обструкции. Наличие в анамнезе рецидивирующего инфильтрата в легких, свистящего дыхания или кашля может свидетельствовать о бронхиальной астме даже на протяжении первого года жизни.

Значительно реже в первый год жизни встречается инфильтрат в легких, обусловленный гемосидерозом легких вследствие аллергии к белкам коровьего молока. При наличии в анамнезе бронхолегочной дисплазии возможны эпизоды угнетения дыхания, которые впоследствии проявляются хрипами и появлением новых очагов затенения. Рецидивирующая пневмония у ребенка, страдаю-

◆ **Бокс 471.4.** Заболевания, связанные с рецидивирующими, хроническими или мигрирующими легочными инфильтратами в постнатальный период

- Бронхиальная астма*
- Повторная аспирация*
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Гемосидероз легких*
- Инородное тело
- Серповидноклеточная анемия
- Муковисцидоз*
- Врожденные инфекции*
 - ЦМВ
 - Краснуха
 - Сифилис
- Приобретенные инфекции
 - ЦМВ*
 - Туберкулез*
 - ВИЧ
 - Другие вирусы*
 - Хламидиоз*
 - Микоплазмоз, уреоплазмоз*
 - Коклюш*
 - Грибы
 - Pneumocystis carinii**
- Неправильное лечение бактериальной инфекции
- Врожденные аномалии
 - Киста легкого*
 - Легочная секвестрация
 - Стриктура бронха
 - Сосудистое кольцо
 - Врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождаемые сбросом крови слева направо
- Аспирация
 - Аномалии строения глотки (например, расщелина твердого неба)*
 - Ларинготрахеопищеводная расщелина*
 - Трахеопищеводный свищ*
 - Гастроэзофагеальный рефлюкс*
 - Инородное тело
 - Жировая аспирация
- Иммунодефицит, недостаточность системы фагоцитов*
 - Гуморальный, клеточный и смешанный иммунодефицит*
 - Хроническая гранулематозная болезнь и родственные дефекты системы фагоцитов*
 - Дефицит системы комплемента*
- Аллергические заболевания
 - Гемосидероз легких (аллергия на белок коровьего молока и др.*)
 - Бронхиальная астма
 - Экзогенный аллергический альвеолит
- Муковисцидоз*
- Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера)
- Другие причины бронхоэктазов
- Саркоидоз
- Новообразования (первичные опухоли, метастазы)
- Интерстициальный пневмонит и пневмосклероз*
 - Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммена—Рича)
 - Десквамативный интерстициальный пневмонит
 - Лимфоидный интерстициальный пневмонит (при инфицировании ВИЧ)
- Алевольный легочный протеиноз
- Легочная лимфангиэктазия*
- Дефицит α_1 -антитрипсина
- Лекарственное, радиационное воспаление и пневмофиброз
- Диффузные болезни соединительной ткани
- Эозинофильная пневмония
- Висцеральная форма синдрома *larva migrans*
- Гистиоцитоз
- Лейкоз

* Заболевания, которые чаще всего вызывают хронические легочные инфильтраты.

щего острым отитом, назофарингитом в сочетании с лимфаденитом или дерматологическими заболеваниями свидетельствует об иммунодефиците, недостаточности системы комплемента или фагоцитов. В каждом случае следует исключать лимфоцитарный интерстициальный пневмонит или оппортунистическую инфекцию, обусловленную инфицированием ВИЧ. Приступообразный кашель у ребенка с инфильтратом в легких свидетельствует о коклюше либо муковисцидозе. Упорный инфильтрат в легких у детей до 2 лет, особенно в сочетании

со снижением объема легкого, характерен для случаев аспирации инородного тела.

Инфильтрация у больного с перерастяжением легких свидетельствует о муковисцидозе или бронхиальной астме с длительным течением. Симптомного легкого при наличии инфильтратов позволяет заподозрить алевольный легочный протеиноз, инфицирование *Pneumocystis carinii*, десквамативный интерстициальный пневмонит или опухоль. В каждом случае крайне важно определять рост ребенка с целью профилактики влияния за-

болеваній легких на развитие организма в целом (данное обстоятельство особенно важно при муковисцидозе и альвеолярном легочном протеинозе). Катаракта, поражение сетчатки и микроцефалия свидетельствуют о внутриутробном инфицировании плода. Хроническая ринорея часто сочетается с атопическими заболеваниями, аллергией к белку молока, муковисцидозом или врожденным сифилисом. Отсутствие миндалин и шейных лимфатических узлов отмечают у больных с иммунодефицитом.

Выбор инструментальных методов *диагностики* должен основываться на данных анамнеза и физикального обследования с учетом всех нозологических форм, приведенных в боксе 471.4. При наличии мокроты весьма информативно ее цитологическое исследование. Более подробные характеристики легочного инфильтрата дает КТ грудной клетки. Бронхоскопия показана для выявления инородных тел, приобретенных или врожденных аномалий строения трахеобронхиального дерева, а также внутренней или внешней обструкции бронхов. Кроме того, при бронхоскопии можно получить секрет из дистальных отделов трахеобронхиального дерева, который впоследствии подвергают цитологическому и микробиологическому исследованию. Оценка жидкости, полученной при БАЛ, позволяет выявить альвеолярный легочный протеиноз, гемосидероз легких и синдром аспирации. В ряде случаев для постановки окончательного диагноза прибегают к биопсии легкого.

Выбор оптимального консервативного и хирургического метода лечения ребенка с хроническим легочным инфильтратом зависит от основного заболевания. Следует помнить, что ряд хронических заболеваний легких может самостоятельно разрешаться (в особенности, вирусные инфекции); в таких случаях показана лишь симптоматическая терапия с целью поддержать функции легких. К дополнительным методам лечения при обильном секрете относят физиотерапию и массаж, при бактериальной инфекции — антибиотики, ингаляционное назначение кислорода при гипоксемии. Кроме того, в каждом случае необходимо поддержание нормального питательного статуса. Легкие детей обладают значительной способностью к регенерации, поэтому в большинстве случаев даже тяжелое поражение легких в детском возрасте не влияет на функцию этих органов у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson V. M., Haeson L.* Lymphocytic interstitial pneumonitis in pediatric AIDS. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 417.
- Blager F., Gay M., Wood R.* Voice therapy techniques adapted to treatment of habit cough: A pilot study. *J Common Disord* 1988; 21: 393.
- Holberg C. J., Wright A. L., Martinez F. D. et al.* Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1993; 91: 885.
- Irwin R. S., Madison J. M.* The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715.
- Lokshin B., Lindgren S., Weinberger M. et al.* Outcome of habit cough in children treated with a brief session of suggestion therapy. *Ann Allergy* 1991; 67: 579.
- Mamlock R.* A cost effective approach to the diagnosis and treatment of the wheezing infant. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18: 149.
- Mancuso R. F.* Stridor in neonates. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1339.
- Martinez F. D., Wright A. L., Taussig L. M. et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133.
- Morgan W. J., Taussig L. M.* The child with persistent cough. *Pediatr Rev* 1987; 8: 249.
- Orenstein S. R., Orenstein D. M.* Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112: 847.
- Schellhase D. E., Fawcett D. D., Schutze G. E. et al.* Clinical utility of flexible bronchoscopy and broncho-alveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr* 1988; 132: 312.
- Stagno S., Brasfield D. M., Brown M. B. et al.* Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, pneumocystis, and Ureaplasma: A prospective study. *Pediatrics* 1981; 68: 322.

Глава 472

Острая обструкция верхних дыхательных путей

Джини Э. Рузвельт (*Genie E. Roosevelt*)

Общие положения. Острое воспаление верхних дыхательных путей оказывает существенное влияние на самочувствие новорожденных и детей младшего возраста. Сопrotивление дыхательных путей обратно пропорционально 4-й степени их радиуса, поэтому даже незначительное снижение площади сечения бронха вследствие отека слизистой оболоч-

ки или иного воспалительного процесса сопровождается существенным приростом сопротивления и увеличением работы дыхательной мускулатуры. Гортань состоит из четырех хрящей (при перечислении сверху вниз — это надгортанный, черпаловидный, щитовидный и перстневидный хрящи), а также окружающих мягких тканей. На уровне перстневидного хряща расположено самое узкое место дыхательных путей у детей до 10 лет.

Воспаление голосовых связок и структур, расположенных ниже, носит название ларингита, ларинготрахеита или ларинготрахеобронхита; воспаление анатомических структур выше голосовых складок (черпаловидного хряща, черпалонадгортанных складок и надгортанника) называют эпиглоттитом. Термином «*круп*» обозначают гетерогенную группу острых инфекционных заболеваний, которые характеризуются сухим лающим или с металлическим оттенком кашлем, охриплостью голоса, инспираторным стридором и угнетением дыхания. Стридор — это грубый высокочастотный хрип, возникающий на вдохе или на всем протяжении акта дыхания в результате турбулентного потока воздуха. Стридор — характерный признак обструкции верхних дыхательных путей (см. также гл. 471). Чаще всего причиной крупа служит одновременное поражение гортани, трахеи и бронхов, однако клиническую картину всегда определяет поражение гортани. Традиционно проводят дифференциальную диагностику между рецидивирующим крупом и ларинготрахеобронхитом. Ряд исследователей полагают, что рецидивирующий круп имеет аллергический компонент и легко разрешается без лечения, тогда как ларинготрахеобронхит всегда обусловлен вирусным поражением трахеобронхиального дерева. Другие авторы придерживаются мнения, что рецидивирующий круп и ларинготрахеобронхит — это различные проявления одного и того же заболевания.

472.1. ОБСТРУКЦИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Этиология и эпидемиология. Вирусная инфекция — наиболее распространенная причина острой обструкции верхних дыхательных путей; кроме

того, подобное осложнение вызывают дифтерия, бактериальный трахеит и эпиглоттит. На долю вируса парагриппа (типов 1, 2 и 3) приходится около 75 % всех случаев обструкции; реже в качестве этиологического фактора выступают вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РСВ и вирус кори. Вирус гриппа А вызывает тяжелый ларинготрахеобронхит. Возбудитель *Mycoplasma pneumoniae* редко бывает причиной крупа. Обструкция верхних дыхательных путей вследствие инфекционного заболевания развивается у детей от 3 мес. до 5 лет, причем пик заболеваемости приходится на возраст 1–2 лет и на зимние месяцы. Мальчики страдают чаще. Рецидивы наиболее вероятны в возрасте 3–6 лет; по мере роста ребенка и увеличения диаметра дыхательных путей риск обструкции снижается. У 15 % детей имеются специфические сведения в семейной анамнезе.

В прошлом наиболее распространенной причиной острого эпиглоттита был *Haemophilus influenzae* типа b. По мере распространения специальной вакцины в США заболеваемость этим вариантом эпиглоттита снизилась на 80–90 %. В настоящее время основными возбудителями острого эпиглоттита служат *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. До начала вакцинации пик заболеваемости острым эпиглоттитом приходился на возраст 2–4 лет, хотя наблюдались случаи поражения детей от 0 до 7 лет. В настоящее время эпиглоттит наиболее распространен среди взрослых, у которых типичным проявлением заболевания служит боль в горле. Встречаются случаи поражения невакцинированных детей.

Клинические проявления

Круп (ларинготрахеобронхит). Наиболее распространенной формой обструкции верхних дыхательных путей вследствие инфекционного заболевания является круп вирусной этиологии. Термин «ларинготрахеобронхит» относят к вирусному поражению голосовых складок и подскладочного пространства. Некоторые врачи используют термин «ларинготрахеит» для наиболее распространенной формы крупа, а под ларинготрахеобронхитом понимают более тяжелое состояние, характеризующееся бактериальной суперинфекцией по прошествии 5–7 дней заболевания.

У большинства детей инфекция верхних дыхательных путей проявляется ринореей, фарингитом, легким кашлем и умеренной лихорадкой на протяжении 1–3 сут. После этого развиваются

характерный лающий кашель, охриплость голоса и стридор на вдохе. Чаще всего у ребенка сохраняется умеренная лихорадка, хотя температура тела может достигать 39–40 °С; иногда лихорадка отсутствует. Ухудшение состояния наблюдается ночью, а через 7 дней заболевание обычно разрешается. Возбуждение ребенка и крик отягощают обструкцию. Иногда дети выбирают положение в кровати сидя или стоя. Чем старше ребенок, тем менее выражены у него симптомы крупа. У других членов семьи больного ребенка часто обнаруживается легкое ОРЗ.

При физикальном обследовании ребенка отмечают охриплость голоса, насморк, умеренное воспаление задней стенки глотки, а также несколько увеличенную частоту дыхания. Угнетение дыхания у больных детей может варьировать в широких пределах. Признаки обструкции верхних дыхательных путей — существенное учащение дыхания, раздувание крыльев носа, западение надключичных, подключичных ямок или межреберных промежутков, а также упорный стридор. Круп — это заболевание верхних дыхательных путей, при котором функция газообмена обычно не нарушена. Таким образом, гипоксия и снижение сатурации кислорода крови наблюдаются только при полной обструкции дыхательных путей, поэтому дети с признаками гипоксии (цианозом, бледностью, психическими расстройствами) требуют неотложных лечебных мер. Иногда довольно трудно провести дифференциальную диагностику между тяжелым ларинготрахеобронхитом и эпиглоттитом, хотя обычно в последнем случае начало и развитие заболевания более острое.

Круп — это клинический диагноз, который не требует подтверждения методом рентгенографии шеи. Рентген в прямой проекции позволяет выявить у таких больных лишь сужение подскладочного пространства (рис. 472.1). Вместе с тем данный признак может отсутствовать у больных крупом, присутствовать в норме или при эпиглоттите, а рентгенологическая картина не отражает тяжести состояния. Таким образом, рентгенографию выполняют только после стабилизации состояния детям с атипичными клиническими признаками либо течением заболевания. В ряде случаев рентгенография позволяет провести дифференциальную диагностику между тяжелым ларинготрахеобронхитом и эпиглоттитом, однако на первом месте всегда стоит проблема лечения данных заболеваний.



Рис. 472.1. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции больного с крупом. Сужение подскладочного пространства

Острый эпиглоттит. Это тяжелое заболевание, способное вызвать угрожающие жизни осложнения, характеризуется острым течением с высокой лихорадкой, болью в горле, одышкой и быстро прогрессирующей обструкцией дыхательных путей. Степень угнетения дыхания в момент осмотра ребенка может быть различной. Неопытного врача может ввести в заблуждение отсутствие угнетения дыхания на раннем этапе заболевания, хотя в других случаях этот признак является определяющим. Иногда у внешне здоровых детей внезапно развивается острая боль в горле и лихорадка. В течение нескольких часов появляется затруднение глотания и дыхания. Характерно слюнотечение, а шея чаще всего находится в положении переразгибания в попытке обеспечить проходимость дыхательных путей. Иногда дети занимают особое сидячее положение, наклоняя туловище вперед, поднимая подбородок вверх и опираясь на стену или пол для вовлечения дополнительной мускулатуры в акт дыхания. Короткий период нехватки воздуха с беспокоейством сменяется быстро прогрессирующим цианозом и комой. Стридор — довольно поздний признак, отражающий субтотальную обструкцию. При отсутствии адекватного лечения развивается полная обструкция дыхательных путей с неми-

нуемой гибелью. Лающий кашель, типичный для крупа, в данном случае отмечается редко. Другие члены семьи обычно не имеют признаков острого поражения дыхательных путей.

Диагностика основана на выявлении отекашего, увеличенного ярко-красного надгортанника по данным ларингоскопии. Иногда помимо надгортанника поражаются другие соседние структуры, например черпалонадгортанные складки. Если в результате клинического обследования большого диагноз не вызывает сомнения, ларингоскопию проводят быстро и, желательнее, в условиях операционной либо отделения реанимации. Провоцирующие беспокойство ребенка медицинские процедуры (флеботомия, установка венозного катетера, перемещение ребенка в положение на спину или осмотр полости рта) следует избегать, пока удовлетворительная проходимость дыхательных путей сохранена. При подозрении на острый эпиглоттит у ребенка с обструкцией верхних дыхательных путей рекомендуется рентгенография шеи в боковой проекции, при которой определяется классический симптом «большого пальца» (рис. 472.2). При сохранении подозрений после рентгенографии возможна визуализация надгортанника по признакам, описанным ранее. Необходимо отметить, что обследовать и лечить такого ребенка должен врач с навыками интубации трахеи. Если ребенок доста-



Рис. 472.2. Рентгенограмма шеи в боковой проекции больного с эпиглоттитом. Увеличенный надгортанник (признак «большого пальца»)

точно взрослый, чтобы содействовать врачу, можно попросить его как можно шире открыть рот. В ряде случаев эта мера позволяет увидеть увеличенный надгортанник без дополнительных методов обследования.

При подтверждении диагноза эпиглоттита независимо от степени угнетения дыхания необходима назотрахеальная интубация или трахеостомия для *восстановления дыхания*. Статистика свидетельствует, что эти манипуляции позволяют снизить риск смерти детей, страдающих эпиглоттитом, с 6 до 1 %. Клинические признаки, на основе которых можно предположить возможность летального исхода, до настоящего времени не выявлены. Иногда острая обструкция дыхательных путей сочетается с отеком легких. Длительность интубации зависит от течения заболевания, связанного с отеком надгортанника. Периодическую оценку состояния надгортанника проводят путем прямой ларингоскопии или фиброларингоскопии. В большинстве случаев продолжительность интубации детей с острым эпиглоттитом составляет 2–3 сут, поскольку эффективность антибиотикотерапии обычно достаточно велика (см. ниже). У большинства детей отмечается сопутствующая бактериемия, несколько реже — сочетание острого эпиглоттита и пневмонии, лимфаденопатии шейных лимфатических узлов или среднего отита. Крайне редко встречается сочетание эпиглоттита и других заболеваний, обусловленных инфицированием *H. influenzae* типа b (например, менингит или артрит).

Острый инфекционный ларингит. Ларингит — весьма распространенное заболевание детского возраста вирусной природы. Исключение составляет возбудитель дифтерии, который, впрочем, встречается крайне редко и лишь в развивающихся странах. Начало заболевания характеризуется типичными признаками ОРЗ (боль в горле, кашель, охриплость голоса). Охриплость и потеря голоса часто не соответствуют системным проявлениям заболевания. При физикальном обследовании удается выявить лишь воспаление задней стенки глотки. Воспаление голосовых складок и подскладочного пространства определяют с помощью ларингоскопии.

Рецидивирующий круп. Рецидивирующий круп наиболее распространен в возрасте 1–3 лет и по клиническим признакам напоминает острый ларинготрахеобронхит, за исключением анамнеза

заболевания (сведения о лихорадке и других признаках вирусной инфекции у больного и его родственников обычно отсутствуют). По данным ларингоскопии удается обнаружить отек слизистой оболочки; при этом ее эпителий обычно сохранен (в отличие от яркой гиперемии слизистой оболочки и деструкции эпителия при остром инфекционном ларинготрахеобронхите).

Заболевание характеризуется внезапным началом в вечернее или ночное время; иногда ему предшествуют жалобы на насморк и охриплость голоса. В типичном случае ребенок просыпается ночью от лающего кашля с металлическим оттенком; у него наблюдаются шумный вдох и угнетение дыхания, а на лице отмечается испуг. Лихорадка в большинстве случаев отсутствует. По прошествии нескольких часов тяжесть проявлений снижается, а на следующий день ребенок жалуется лишь на легкий кашель и охриплость голоса. На протяжении последующих одной или двух ночей возможны повторные приступы, однако тяжесть их клинических проявлений обычно существенно ниже. Патогенез рецидивирующего крупа до конца не установлен, однако известно, что причиной клинических проявлений в большинстве случаев служит аллергическая реакция на вирусный антиген, а не прямое воздействие возбудителя.

Дифференциальная диагностика. При обследовании больного ребенка педиатр обязан провести дифференциальную диагностику описанных выше четырех нозологических форм друг с другом, а также с иными состояниями, сопровождающимися обструкцией верхних дыхательных путей. В первую очередь дифференциальный диагноз проводят с *бактериальным трахеитом*. *Дифтерийный, или истинный, круп* крайне редок в странах Северной Америки. Вместе с тем нарушение привычных схем иммунизации, связанное с разрушением Советского Союза, привело к резкому скачку заболеваемости дифтерией в странах бывшего соцлагеря начиная с 1990 г. (см. т. 3, гл. 240). К ранним признакам заболевания относятся недомогание, боль в горле, потеря аппетита и субфебрильная лихорадка. По прошествии 2–3 дней заболевания при осмотре глотки удается обнаружить сероватые пленки, которые варьируют в размерах и могут покрывать либо отдельные участки миндалин, либо большую часть мягкого неба. Эти пленки плотно спаяны с подлежащими тканями, и попытки их отделения завершаются развитием кровотечения. Дифтерия

характеризуется скрытым развитием заболевания, однако обструкция дыхательных путей может развиться внезапно. *Коровой круп* в большинстве случаев сопровождается яркими клиническими проявлениями кори, которая может иметь молниеносное течение (см. т. 3, гл. 293).

Внезапное развитие обструкции дыхательных путей может быть обусловлено *аспирацией инородного тела* (см. гл. 474). Пик заболеваемости приходится на возраст 6 мес. — 2 года. Внезапно развивается приступ удушья, которому не предшествует вирусное заболевание. Следует отметить, что аспирация инородного тела возможна и у детей с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей. Клинические проявления обструкции дыхательных путей напоминает *заглоточный или паратонзиллярный абсцесс* (см. гл. 468), для диагностики которых используют рентгенографию грудной клетки. К другим возможным причинам обструкции дыхательных путей относят их *сдавление извне* (перепончатый стеноз гортани, сосудистое кольцо трахеи) или развитие *объемного образования в просвете дыхательных путей* (папилломатоз гортани, подскладочная гемангиома).

В ряде случаев обструкция верхних дыхательных путей обусловлена отеком Квинке с поражением подскладочного пространства, отеком вследствие интубации трахеи при общей анестезии или дыхательной недостаточности, *гипокальциемической тетанией*, *инфекционным мононуклеозом*, травмой, опухолью или мальформацией гортани.

Лающий кашель может быть первым проявлением бронхиальной астмы. В ряде случаев наблюдается также синдром парадоксального движения голосовых складок. Ожог глотки вследствие употребления горячей жидкости сопровождается развитием эпиглоттита со слюнотечением и дисфагией, а также стридором.

Осложнения. Осложнения отмечают у 15 % детей, страдающих вирусным крупом. Чаще всего наблюдают инфекционный процесс с развитием среднего отита, бронхолита или пневмонии. В большинстве случаев осложнением вирусного крупа служит бактериальный трахеит. Эпиглоттит может сочетаться с пневмонией, лимфаденопатией шейных лимфатических узлов и средним отитом, реже — с менингитом или септическим артритом. Наиболее распространенным осложнением трахеостомии является эмфизема средостения и пневмоторакс.

Лечение. Основным принципом лечения детей с *крупом* служит поддержание проходимости дыхательных путей. До начала обследования следует начать коррекцию угнетения дыхания. Вместе с тем большинство детей с рецидивирующим или инфекционным крупом может успешно лечить в амбулаторных условиях. Ингаляции были впервые использованы в XIX в., когда врачи случайно обнаружили выраженный лечебный эффект от вдыхания горячих паров чая у больных крупом. С учетом возможности ожога, а также обнаружения сходного эффекта от вдыхания прохладного ночного воздуха были предложены ингаляции *прохладного влажного воздуха*. Возможным объяснением эффекта прохладных ингаляций служит: 1) увлажнение секрета дыхательных путей, которое облегчает его отделение; 2) смягчающее действие на воспаленную слизистую оболочку; 3) успокаивающий ребенка эффект, что снижает выраженность дыхательных нарушений. Несмотря на эти предположения, проведенные клинические исследования не подтвердили эффективность влажного воздуха у больных крупом. Возможным объяснением данного обстоятельства служит недостаточный размер групп наблюдения. При сравнении эффективности адреналина для ингаляций и солевого раствора для ингаляций в качестве плацебо было показано, что состояние больного крупом в последнем случае существенно улучшалось (контрольная группа в исследовании отсутствовала). В качестве объяснения данного феномена исследователи предложили возможность самостоятельного разрешения заболевания с течением времени. Современные рекомендации включают назначение ингаляций прохладного влажного воздуха через трубочку, которую удерживает перед больным ребенком один из родителей. Вместе с тем в случае сочетания свистящего дыхания и крупы вдыхание прохладного воздуха способно спровоцировать бронхоспазм.

Существенное снижение числа трахеостомий при *крупе* удалось добиться путем назначения *ингаляций раствора адреналина*. В прошлом ингаляции адреналина назначали детям, находящимся на ИВЛ с пассивным выдохом; в настоящее время доказана эффективность адреналина при его использовании через простой распылитель ингаляционных растворов. Возможный механизм действия адреналина связан с сужением прекапиллярных артериол путем воздействия на α -адренорецепто-

ры. Резорбция жидкости из интерстициального пространства снижает отек слизистой оболочки гортани. Традиционно для ингаляции используют смесь *d*- и *l*-изомеров адреналина в соотношении 1:1. Каждые 20 мин проводят процедуру с использованием 0,25–0,75 мл 2,25% раствора адреналина в 3 мл физиологического раствора. Причиной выбора смеси *d*- и *l*-изомеров (рацемической смеси) по сравнению с более распространенным и активным чистым *l*-изомером адреналина служит необходимость профилактики таких побочных эффектов, как гипертензия и тахикардия. Вместе с тем, по данным других исследований, *l*-адреналин в дозе 5 мл раствора 1:1000 обладает аналогичной эффективностью по сравнению с рацемической смесью и не имеет дополнительного риска побочных эффектов. Данная информация особенно важна для врачей за пределами США, где рацемическая смесь адреналина недоступна.

Показаниями к назначению адреналина через распылитель ингаляционных растворов служат умеренный или тяжелый стрidor в состоянии покоя, необходимость интубации трахеи, угнетение дыхания, гипоксия, а также неэффективность ингаляций прохладного влажного воздуха у ребенка со стридором. Продолжительность действия рацемической смеси адреналина составляет менее 2 ч. По прошествии этого времени симптомы крупа могут рецидивировать, однако рацемическая смесь адреналина не вызывает рикошетного эффекта. В любом случае больной ребенок требует непрерывного наблюдения, которое прекращают по прошествии 2–3 ч при условии отсутствия стридора в состоянии покоя, нормальной проходимости дыхательных путей, нормального цвета кожных покровов и нормального уровня сознания. Кроме того, всем больным должны быть назначены кортикостероиды (см. ниже). Из-за повышенного риска побочных эффектов ингаляции адреналина должны проводиться с осторожностью у детей с тахикардией, пороками развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло) или нарушением оттока СМЖ из желудочковой системы.

По прошествии нескольких десятилетий жарких споров относительно эффективности кортикостероидов у больных с вирусным крупом в настоящее время приняли решение об их обязательном применении у этих больных. *Кортикостероиды* снижают отек слизистой оболочки гортани благодаря противовоспалительному эффекту. Много-

численные исследования показали, что кортикостероиды снижают частоту и продолжительность госпитализации, а также уменьшают необходимость в последующих дополнительных назначениях (например, ингаляционного адреналина). Большая часть клинических испытаний показала высокую эффективность однократного назначения дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг, однако существует сведения о сходной эффективности и более низкой дозы (0,15 мг/кг). Изучение оптимального пути введения кортикостероидов показало равную эффективность внутримышечного и перорального приема дексаметазона, а также ингаляционного назначения будесонида. Единственным побочным эффектом, описанным у больных с вирусным крупом после назначения кортикостероидов, был кандидозный ларинготрахеит (больные получали дексаметазон в дозе 1 мг/кг/сут на протяжении 8 дней). Следует отметить, что кортикостероиды не следует назначать детям с ветряной оспой или туберкулезом (за исключением случаев адекватной противотуберкулезной терапии) из-за высокого риска ухудшения течения заболевания.

Антибиотики при крупе не показаны. Предварительные клинические исследования показали равную эффективность смеси гелия и кислорода у больных с крупом по сравнению с ингаляционным назначением адреналина.

Показаниями к *госпитализации* ребенка с крупом служат прогрессирующий стридор, выраженный стридор в состоянии покоя, угнетение дыхания, гипоксия, цианоз, угнетение сознания или необходимость непрерывного наблюдения.

Эпиглоттит расценивают как неотложное состояние в педиатрии, требующее *интубации трахеи* в условиях операционной или отделения реанимации. Каждому такому ребенку необходимо введение ингаляционного *кислорода* через маску, за исключением тех случаев, когда маска вызывает чрезмерный страх и возбуждение больного. Рацемическая смесь адреналина и кортикостероиды неэффективны. После восстановления нормальной проходимости дыхательных путей берут кровь, СМЖ и мазок с надгортанника для последующего бактериологического исследования. Не дожидаясь результатов антибиотикограммы, больным назначают *цефотаксим*, *цефтриаксон* или комбинацию ампициллина и сульбактама (в 10–40 % случаев эпиглоттита, обусловленного инфицированием *H. influenzae* типа b, наблюдается резистентность

возбудителя к ампициллину). В большинстве случаев заболевание разрешается по прошествии нескольких дней антибиотикотерапии. Больного экстубируют, однако антибиотики продолжают вводить еще в течение 7–10 сут. Антибиотикопрофилактика не рекомендована членам семьи больного, инфицированного *Haemophilus influenzae* типа b, за исключением тех случаев, когда в семье имеется ребенок до 4 лет, не получивший прививок вакциной против этого возбудителя, либо ребенок с иммунодефицитом. В последних случаях всем членам семьи назначают рифампицин в дозе 20 мг/кг внутрь 1 раз в день на протяжении 4 сут (максимальная доза — 600 мг).

Для лечения *острого отека гортани аллергического генеза* подкожно вводят раствор 1:1000 адреналина в дозе 0,01 мл/кг (максимальная доза — 0,5 мл) либо назначают ингаляции рацемической смеси 0,25–0,75 мл 2,25% раствора адреналина, разведенного в 3 мл физиологического раствора. В ряде случаев используют кортикостероиды (2–4 мг/кг/сут преднизолона). После выздоровления родителям настоятельно рекомендуют иметь в домашней аптечке стерильный шприц с раствором адреналина. Реактивный отек слизистой оболочки, тяжелый стридор и выраженное угнетение дыхания могут развиваться у ребенка вследствие *интубации трахеи* при проведении общей анестезии. При неэффективности ингаляций прохладного влажного воздуха назначают ингаляции рацемической смеси адреналина или кортикостероиды.

Трахеотомия и интубация трахеи (см. т. 2, п. 122.1). Внедрение в клиническую практику методов назотрахеальной интубации и трахеотомии при эпиглоттите позволило снизить смертность от этого заболевания вплоть до нуля. При наличии достаточного времени эти процедуры следует проводить в условиях операционной либо отделения реанимации. Для снижения числа осложнений во время трахеотомии настоятельно рекомендуется общая анестезия. Использование назотрахеальной трубки диаметром на 0,5–1 мм меньше положенной по возрасту облегчает процесс интубации и уменьшает число отдаленных побочных явлений. Выбор той или иной процедуры зависит в первую очередь от опыта врача.

Интубация трахеи или трахеотомия показана всем больным с эпиглоттитом; однако они редко применяются при ларинготрахеобронхите, рецидивирующем крупе или ларингите. Трахеотомия

показана при тяжелом ларинготрахеобронхите у больного корью или гриппом А. Следует отметить, что эти процедуры проводят до того момента, когда у ребенка разовьются цианоз и психомоторное возбуждение (см. т. 2, гл. 120, 122.3 и 123).

Эндотрахеальная трубка или трахеостома стоит у больного до момента разрешения отека. Вместе с тем восстановить нормальное дыхание следует как можно раньше, желательнее — по прошествии нескольких дней. Если отсутствие воспаления надгортанника подтверждают с помощью фиброларингоскопии, восстановление нормального дыхания возможно через 24 ч. В лечении крупа, развившегося после экстубации, используют ингаляции рацемической смеси адреналина либо кортикостероиды.

Прогноз. Длительность госпитализации и показатель смертности при обструкции верхних дыхательных путей зависят в первую очередь от распространенности поражения последних. Исключение составляет воспаление надгортанника, при котором даже локализованное поражение может привести к летальному исходу. Большая часть смертей при крупе обусловлена обструкцией гортани и осложнениями трахеотомии. Смертность от эпиглоттита в отсутствие лечения составляет 6%, однако своевременная диагностика и назначение адекватной терапии обеспечивают благоприятный прогноз. Прогноз при остром ларинготрахеобронхите, ларингите и рецидивирующем крупе также благоприятный. Необходимость госпитализации некоторых детей, страдающих крупом, обусловлена повышенной реактивностью бронхов. Вместе с тем клиническая значимость данного факта до конца не установлена.

Литература

Ларинготрахеобронхит

- Fogel J. M., Berg I. J., Gerber M. A.* et al. Racemic epinephrine in the treatment of croup: Nebulization alone versus nebulization with intermittent positive pressure breathing. *J Pediatr* 1982; 101: 1028–31.
- Geelhoed G. C., Turner J., MacDonald W. B.* Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: A double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1996; 313: 140–2.
- Johnson D. W., Jacobson S., Edney P. C.* et al. A comparison of nebulized budesonide intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339: 498–503.

- Klassen T. R., Craig W. R., Moher D.* et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1629–32.
- Kristjansson S., Berg-Kelly K., Winso E.* Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup: Clinical symptom score and oxygen saturation measurements for evaluation of treatment effects. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1156–60.
- Ledwith C. A., Shea L. M., Mauro R. D.* Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 331–7.
- Luria J. W., Gonzalez-del-Rey J. A., DiBiulio G. A.* et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1340–5.
- Rittichier K. K., Ledwith C. A.* Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: Intramuscular versus oral dosing. *Pediatrics* 2000; 106: 1344–8.
- Waisman Y., Klein B. L., Boenning D. A.* et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis. *Pediatrics* 1992; 89: 302–6.
- Walner D. L., Ouanounou S., Donnelly L. F.* et al. Utility of radiographs in the evaluation of pediatric upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 378–83.
- Weber J. E., Chudnofsky C. R., Younger J. G.* et al. A randomized comparison of helium-oxygen (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. *Pediatrics* 2001; 107: E96.

Эпиглоттит

- Adams W. G., Deaver K. A., Cochi S. L.* et al. Decline in childhood Haemophilus influenzae type b (HiB) vaccine era. *JAMA* 1993; 269: 221–6.
- Frantz T. D., Rasgon B. M.* Acute epiglottitis: Changing epidemiologic patterns. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 457–60.
- Gorelick M. H., Baker M. D.* Epiglottitis in children, 1979 through 1992: Effects of Haemophilus influenzae type b immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 47–50.
- Hickerson S. L., Kirby R. S., Wheeler J. G.* et al. Epiglottitis: A 9-year case review. *South Med J* 1996; 89: 487–90.
- Kulick R. M., Sellbst S. M., Baker M. D.* et al. Thermal epiglottitis after swallowing hot beverages. *Pediatrics* 1988; 81: 441–4.
- Murrage K. J., Jansen V. D., Ruby R. R.* Epiglottitis: Adult and pediatric comparisons. *J Otolaryngol* 1988; 17: 194–8.
- Schuller D. E., Birck H. G.* The safety of intubation in croup and epiglottitis: An eight-year follow-up. *Laryngoscope* 1975; 85: 33–46.
- Senior B. A., Radkowski D., MacArthur C.* et al. Changing patterns in pediatric epiglottitis: A multi-institutional review, 1980 to 1992. *Laryngoscope* 1994; 104: 1314–22.

472.2. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ТРАХЕИТ

Бактериальный трахеит — острая бактериальная инфекция верхних дыхательных путей, при которой, несмотря на отсутствие поражения надгортанника, возможны тяжелые, угрожающие жизни осложнения, сходные с таковыми при эпиглоттите. Наиболее распространенным этиологическим фактором служит *Staphylococcus aureus*. Несколько реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, нетипируемые штаммы *H. influenzae* и анаэробы. Пик заболеваемости приходится на возраст до 3 лет, хотя бактериальный трахеит развивается и в более старшем возрасте. В большинстве случаев бактериальный трахеит развивается вследствие вирусной инфекции дыхательных путей, поэтому его рассматривают не как первичное бактериальное заболевание, а как осложнение. В настоящее время угрожающий жизни бактериальный трахеит встречается значительно чаще по сравнению с эпиглоттитом.

Клинические проявления. Типичным симптомом заболевания служит лающий кашель, причиной которого в большинстве случаев является вирусный ларинготрахеобронхит. Высокая температура тела и выраженное угнетение дыхания могут развиваться внезапно либо по прошествии нескольких дней видимого улучшения состояния. При бактериальном трахеите ребенок лежит на спине и не смеется, а дисфагия, характерная для эпиглоттита, отсутствует. Способы лечения крупа (ингаляции влажным воздухом или адреналином) неэффективны. Основные патоморфологические признаки заболевания — отек слизистой оболочки на уровне перстневидного хряща и отделение обильной вязкой мокроты, которая в ряде случаев образует фибриновые пленки. Несмотря на временное улучшение, аспирация содержимого трахеи в ряде случаев не позволяет избежать интубации трахеи.

Диагностика. Диагноз основан на выявлении бактериального поражения дыхательных путей — высокой лихорадки, гнойной мокроты, а также на отсутствии классических признаков эпиглоттита.

Лечение. При подозрении на бактериальный трахеит всем больным назначают антибактериальные препараты, которые в первую очередь направлены на борьбу со стафилококками. Явные клинические признаки бактериального трахеита, а также подтверждение диагноза с помощью прямой ларингоскопии служит показанием к интубации

трахеи. В ряде случаев назначают ингаляционный кислород.

Осложнения. По данным рентгенографии грудной полости в ряде случаев обнаруживают неоднородные очаговые инфильтраты. При трахеите контуры трахеи неровные, прозрачность воздушного столба снижена. Отсутствие лечения ведет к остановке дыхания и кровообращения. Иногда при бактериальном трахеите развивается токсический шок (см. т. 3, п. 234.2).

Прогноз. Прогноз для большинства больных благоприятный. Своевременная антибиотикотерапия позволяет нормализовать температуру тела в течение 2–3 дней, однако чаще всего больные с бактериальным трахеитом требуют продолжительной госпитализации. Снижение количества гнойной мокроты и отека слизистой оболочки служит показанием к экстубации. В последующем антибиотики и ингаляции кислорода применяют под пристальным контролем медицинского персонала.

Литература

- Berstein T., Brill R., Jacobs B. Is bacterial tracheitis changing? A 14-month experience in a pediatric intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 458–62.
- Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of bacterial tracheitis in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 16–8.
- Eckel H. E., Widemann B., Damm M. et al. Airway endoscopy in the diagnosis and treatment of bacterial tracheitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 27: 147–57.

Глава 473

Врожденные пороки развития гортани

Лорен Д. Холинджер
(Lauren D. Holinger)

Поскольку гортань выполняет функции проводника воздуха, защитного клапана легких и основного органа общения, аномалии ее строения связаны с обструкцией дыхательных путей, затруднением питания и нарушением фонации.

В случае обструкции дыхательных путей ее тяжесть определяет необходимость дополнительных диагностических мероприятий и хирургического

лечения. Симптомы обструкции дыхательных путей варьируют от легкого стридора до эпизодов апноэ, цианоза, западения межреберных промежутков, диспноэ и тахипноэ. Хроническая обструкция дыхательных путей вызывает задержку развития.

473.1. НЕДОРАЗВИТИЕ ХРЯЩЕЙ ГОРТАНИ (ЛАРИНГОМАЛЯЦИЯ)

Ларингомалация — наиболее распространенный порок развития гортани и самая частая причина стридора у детей младшего и старшего возраста. На долю ларингомалации приходится до 60 % случаев пороков развития гортани, сопровождаемых стридором. В большинстве случаев стридор низкочастотный инспираторный и усиливается при любом напряжении (например, при крике, возбуждении или питании). Симптомы заболевания появляются в возрасте 2 нед. и прогрессируют вплоть до 6-месячного возраста, хотя иногда отмечаются эпизоды улучшения состояния. Ларингомалация часто сопровождается рефлюкс-ларингитом.

Диагноз подтверждают фиброларингоскопией. Умеренное или существенное увеличение дыхания служит показанием к рентгенографии грудной клетки. При наличии дисфагии рекомендуется эзофагография. При умеренной или выраженной обструкции дыхательных путей ребенку показана бронхоскопия, поскольку в 15–60 % случаев ларингомалация сочетается с другими пороками развития дыхательных путей.

В большинстве случаев симптомы заболевания разрешаются самостоятельно, поэтому применима выжидательная тактика. Немедленного лечения требует лишь одно из осложнений ларингомалации — рефлюкс-ларингит. При тяжелой обструкции дыхательных путей, которая сопровождается развитием угрожающих жизни осложнений, легочного сердца, цианоза и задержки развития, показана пластика надгортанника, позволяющая избежать трахеотомии.

473.2. ВРОЖДЕННЫЙ ПОДСКЛАДОЧНЫЙ СТЕНОЗ

Врожденный подскладочный стеноз — вторая по частоте причина стридора, который в данном случае имеет инспираторный или бифазный характер. У детей с подскладочным стенозом часто определяют рецидивирующий либо хронический стридор.

Первые признаки заболевания развиваются во время ОРЗ, когда отек слизистой оболочки и вязкий секрет сужают и без того измененные дыхательные пути. Диагноз, установленный с помощью рентгенографии, подтверждают прямой ларингоскопией. Как и в других случаях обструкции дыхательных путей, трахеостомии следует по возможности избегать. Эффективность эндоскопической лазерной хирургии весьма сомнительна, поскольку большая часть врожденных стенозов обусловлена измененной хрящевой тканью. К хирургическим методам лечения врожденного подскладочного стеноза относят переднюю декомпрессию гортани и трахеи (рассечение перстневидного хряща) или реконструкцию гортани и трахеи с помощью хрящевых трансплантатов (см. также гл. 475).

473.3. ПАРАЛИЧ ГОЛОСОВЫХ СВЯЗОК

Паралич голосовых складок — третья по частоте причина стридора у детей младшего и старшего возраста. Паралич голосовых складок часто сочетается с миеломенингоцеле (грыжевидным выпячиванием спинного мозга с его оболочками через расщелину позвоночника), синдромом Арнольда–Киари и гидроцефалией. Причиной паралича может также явиться оперативное вмешательство по поводу врожденных пороков сердца или трахеоэзофагеального свища.

Двусторонняя обструкция голосовых связок в большинстве случаев приводит к обструкции дыхательных путей, проявляющейся высокочастотным стридором на вдохе. Односторонний паралич вызывает аспирацию, кашель или ощущение удушья. Характерен слабый крик ребенка, однако стридор и другие проявления обструкции дыхательных путей встречаются менее часто.

Диагноз паралича голосовых связок ставят на основании данных фиброларингоскопии. В большинстве случаев необходимо тщательное выяснение основной причины паралича. Ввиду распространенного сочетания паралича голосовых складок с другими врожденными аномалиями обследование больного ребенка включает консультацию невролога, кардиолога, а также эндоскопическое исследование гортани, трахеи и бронхов.

Чаще всего паралич голосовых связок разрешается самостоятельно в возрасте 6–12 мес. При двустороннем параличе возникает необходимость

временной трахеостомии. При одностороннем параллельном голосовых связок, осложненном аспирацией, проводят инъекцию препарата с латеральной стороны от пораженной связки таким образом, чтобы она сомкнулась с неизменной складкой. Это обеспечивает профилактику аспирации и других осложнений.

473.4. ПЕРЕПОНЧАТЫЕ СТЕНОЗЫ И АТРЕЗИЯ ГОРТАНИ

Чаще всего перепончатые стенозы гортани расположены на уровне голосовых складок или подскладочного пространства, что способствует развитию подскладочного стеноза. Обструкция воздухоносных путей отмечается у больных не всегда. Выраженные перепончатые стенозы можно заподозрить по данным рентгенографии шеи и грудной клетки в боковой проекции. Окончательный диагноз ставят на основании прямой ларингоскопии. В ряде случаев лечение сводится к рассечению перепончатого стеноза и разведению краев. Лечение перепончатого стеноза с обструкцией подскладочного пространства включает реконструкцию перстневидного хряща.

Атрезия гортани как проявление тотального перепончатого стеноза часто сочетается с недоразвитием трахеи и образованием трахеопищеводного свища. Продолжительность жизни таких детей обычно невелика.

473.5. ПОДСКЛАДОЧНАЯ ГЕАНГИОМА

См. п. 478.3.

473.6. ЛАРИНГОЦЕЛЕ И МЕШОТЧАТЫЕ КИСТЫ ГОРТАНИ

Ларингоцеле — патологическое расширение мешочка гортани, заполненное воздухом. Ларингоцеле сообщается с просветом гортани, а его периодическое заполнение воздухом сопровождается охриплостью голоса и развитием диспноэ. Мешотчатые кисты (врожденные кисты гортани) можно отличить от ларингоцеле по тому признаку, что они изолированы от просвета гортани и содержат слизь, а не воздух. Мешотчатые кисты иногда видны на рентгенограмме, однако диагноз основан на результатах ларингоскопии. Аспирационная био-

псия кисты подтверждает диагноз, однако редко приводит к излечению. В ряде случаев эффективно лечение с помощью углекислотного лазера, однако чаще всего больные требуют оперативного вмешательства из внешнего доступа.

473.7. ЗАДНЯЯ РАСЩЕЛИНА ГОРТАНИ И ГОРТАНОТРАХЕОПИЩЕВОДНАЯ РАСЩЕЛИНА

Задняя расщелина гортани характеризуется наличием дефекта ткани по задней средней линии. В тяжелых случаях расщелина распространяется вниз до шейного или грудного отдела трахеи таким образом, что перегородка между трахеей и пищеводом исчезает (ларинготрахеопищеводная расщелина). Задняя расщелина гортани — наследственная патология, которая может сочетаться с недоразвитием трахеи, наличием трахеопищеводного свища, а также со многими врожденными аномалиями (синдромы G, Опица—Фриаса, Паллистера—Холла).

К первым проявлениям заболевания относятся аспирацию и затруднения дыхания. Детский крик может быть слабым либо отсутствовать вообще. Эзофагографию следует проводить с большой осторожностью. Подтверждает диагноз прямая ларингоскопия или бронхоскопия. Основная цель лечения — стабилизация воздухоносных путей. В каждом случае необходимо следить за возможностью развития гастроэзофагеального рефлюкса, а также своевременно выявлять другие аномалии.

ЛИТЕРАТУРА

- Belmont J. R., Grundfast K. Congenital laryngeal stridor (laryngomalacia): Etiologic factors, associated disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 430.
- Civantos P. J., Holinger L. D. Laryngoceles and saccular cysts in infants and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 296.
- Gonzalez C., Riley J. S., Bluestone C. D. Synchronous airway lesions in infancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 77.
- Holinger L. D. Etiology of stridor in the neonate, infant, and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 397–400.
- Holinger L. D. Histopathology of congenital subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 101–11.
- Holinger L. D., Konior R. J. Surgical management of severe laryngomalacia. *Laryngoscope* 1989; 99: 136.

Hughes C. A., Rezaee A., Ludemann J. P. et al. Management of congenital subglottic hemangioma. *J Otolaryngol* 1999; 28: 223–8.

Manroudis C., Holinger L. D. Laryngotracheoesophageal clefts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 1002–11.

Myers C. M. III, O'Connor D. M., Cotton R. T. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube size. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 319.

Глава 474

Инородные тела в дыхательных путях

Лорен Д. Холинджер
(Lauren D. Holinger)

Эпидемиология и этиология. Несмотря на снижение числа детских смертей в результате аспирации инородных тел за последние годы, распространенность самой аспирации инородных тел остается неизменной. Причиной тому, возможно, служит физиологическое стремление детей к познанию окружающей среды через рецепторы полости рта. В настоящее время доказано, что на долю детей в возрасте до 3 лет приходится 73 % всех случаев аспирации инородных тел. Около $\frac{1}{3}$ всех инородных тел дыхательных путей — орехи (в особенности, арахис). Несколько реже наблюдают аспирацию фрагментов сырой моркови, яблока, бобов, а также попкорна, семян подсолнечника и арбуза.

Клинические проявления. Специфические сведения из анамнеза позволяют поставить правильный диагноз, однако отсутствие подобных сведений не должно вводить в заблуждение. Эпизоды удушья и кашля, сопровождаемые свистящими хрипами, — характерный признак аспирации инородного тела. Поскольку орехи — наиболее распространенное инородное тело дыхательных путей, родителей следует специально расспросить о возможности употребления ребенком орехов. Выявление специфических сведений служит показанием к немедленной бронхоскопии.

Наиболее тяжелым осложнением аспирации инородного тела является полная обструкция дыхательных путей, которая наиболее распространена при аспирации округлых фрагментов пищи — виноградин, орехов и конфет. Куски сосисок вызывают удушье ребенка на месте, за исключени-

ем случаев мгновенного начала реанимационных мероприятий. Полную обструкцию дыхательных путей у ребенка, находящегося в состоянии бодрствования, определяют по внезапному угнетению дыхания; при этом ребенок не способен говорить или кашлять.

Симптомы аспирации инородного тела имеют три стадии:

1. Стадия первичных явлений характеризуется внезапным приступом кашля, удушья и рвотных движений.
2. Бессимптомный период сопровождается угнетением защитных рефлексов. Наличие данной стадии обуславливает позднюю диагностику или даже неверный диагноз.
3. В третьей стадии на мысль о наличии инородного тела наводят осложнения — полная обструкция дыхательных путей, эрозия или инфекция. К возможным осложнениям относят также лихорадку, кашель, кровохарканье, пневмонию и ателектазы.

Лечение. При наличии инородного тела оптимальным методом лечения служит скорейшее его удаление с помощью жесткого эндоскопического инструмента. Бронхоскопию проводят после адекватного обследования больного, назначения достаточного количества питья и натошак. Чаще всего инородные тела удаляют в тот же день, когда впервые заподозрен такой диагноз (см. также т. 3, п. 122.1).

474.1. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ГОРТАНИ

Полная обструкция гортани приводит к удушению ребенка; к методам неотложной помощи относят прием Геймлиха (см. т. 3, п. 122.1). Частичную обструкцию вызывают плоские или тонкие объекты. Застревая между голосовыми складками в сагиттальной плоскости, они становятся причиной крупа, охриплости голоса, кашля, стридора и диспноэ.

474.2. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ТРАХЕИ

Кашель и аспирация наблюдаются у 90 % детей с инородным телом в трахеи, стридор — у 60 %, свистящее дыхание — у 50 %. Рентгенография мягких тканей шеи в передней и боковой проекциях позволяет заподозрить диагноз в 92 % случаев, рентгенография грудной клетки — лишь в 58 % случаев.

474.3. ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА БРОНХОВ

Подозрение на аспирацию инородного тела у ребенка младшего и старшего возраста служит показанием к рентгенографии грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Каждый снимок должен включать участок брюшной полости. В процессе выдоха инородное тело бронха затрудняет выход воздуха из отдельного участка легкого, способствуя развитию эмфиземы и смещению средостения в здоровую сторону (рис. 474.1). Эмфизему относят к раннему осложнению инородного тела в бронхах, ателектаз — к позднему. Сходную информацию может предоставить рентгенография грудной клетки в положении лежа на боку или рентгеноскопия. Показания к бронхоскопии основаны на данных тщательного анамнеза и физикального обследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Esclamato R. N., Richardson M. A.* Laryngotracheal foreign bodies in children. *Am J Dis Child* 1987; 41: 259.
- Holinger L. D.* Foreign bodies of the airway and esophagus. In: *Pediatric Laryngology and Bronchoesophagology* / L. D. Holinger, R. P. Lusk, C. G. Green (eds.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 233–251.
- Nova A., Muntz H., Clary R.* Utility of conventional radiography in pediatric airway foreign bodies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 834–8.

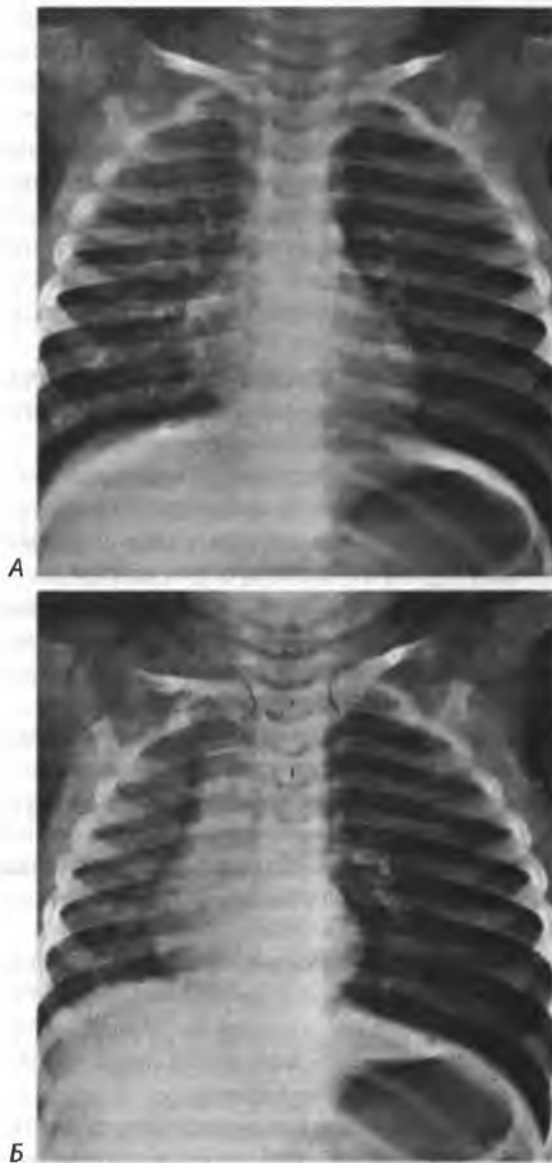


Рис. 474.1. (А) Нормальная рентгенограмма грудной клетки на вдохе ребенка 2 лет с фрагментом арахиса в левом главном бронхе. (Б) Рентгенограмма грудной клетки того же ребенка на выдохе. Классические проявления obstructивной эмфиземы на пораженной стороне (слева). Незмененное правое легкое в состоянии выдоха. Средостение смещено в здоровую сторону

Глава 475

Стеноз гортани и трахеи, подскладочный стеноз

Лорен Д. Холинджер (*Lauren D. Holinger*)

Стеноз гортани и трахеи — самая частая причина обструкции дыхательных путей у детей, требующей трахеостомии. Стеноз гортани, особенно вследствие интубации трахеи, сопровождается поражением голосовых связок и верхнего отдела трахеи. При отсутствии очевидных причин (например, травма гортани) стеноз подскладочного пространства расценивают как первичный.

475.1. ВРОЖДЕННЫЙ ПОДСКЛАДОЧНЫЙ СТЕНОЗ

См. п. 473.2.

475.2. ПРИОБРЕТЕННЫЙ СТЕНОЗ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ

Причиной приобретенного стеноза гортани и трахеи в 90 % случаев служит интубация трахеи. Если давление эндотрахеальной трубки на слизистую

оболочку превышает капиллярное давление, развивается ишемия с последующим некрозом и изъязвлением. Обнажение подлежащего хряща приводит к вторичной инфекции и перихондриту. Вокруг очага изъязвления формируется грануляционная ткань. К счастью, указанные изменения и отек гортани подвергаются обратному развитию после экстубации, а хронический отек и фиброзный стеноз встречаются весьма редко.

Развитию стеноза гортани способствуют следующие факторы:

1. Рефлюкс-ларингит вследствие заброса кислоты и пепсина из желудка отягощает течение описанных выше патологических процессов.
2. Врожденный подскладочный стеноз сужает гортань, что способствует ее избыточной травматизации под действием эндотрахеальной трубки соответствующего диаметра для конкретного возраста ребенка. К другим провоцирующим факторам относят сепсис, дегидратацию, недостаточное питание, хронические воспалительные заболевания и иммунодефицит.
3. Наиболее распространенной причиной избыточной травматизации слизистой оболочки в процессе интубации служит эндотрахеальная трубка неподходящего размера. Использование трубки, допускающей выход небольшого объема воздуха в конце акта дыхания, снижает риск возможной травмы.
4. К другим способствующим внешним факторам относят чрезмерные усилия в процессе интубации, множественные попытки интубации, избыточную подвижность эндотрахеальной трубки и продолжительную интубацию.

Клинические проявления врожденного и приобретенного подскладочного стеноза сходны (см. п. 473.2). Рецидивирующий круп, а также внезапный приступ тяжелого ложного крупа в ранние утренние часы может развиваться в результате рефлюкс-эзофагита, сопровождаемого кратковременным ларингоспазмом и последующим отеком слизистой оболочки. Чаще всего эти пугающие симптомы разрешаются раньше, чем родители успевают обратиться к врачу.

Диагноз подтверждают результаты бронхоскопии.

Лечение зависит от тяжести, локализации и типа стеноза (выделяют стеноз хрящей и мягких тканей). В легких случаях хирургического лечения не требуется, поскольку по мере роста ребенка структура гортани нормализуется. Умеренный стеноз мягких

тканей лечат с помощью эндоскопического углекислотного лазера. В тяжелых случаях требуется оперативное вмешательство, направленное на расширение или резекцию суженного участка гортани или трахеи. В каждом случае следует приложить максимум усилий для того, чтобы избежать трахеотомии. При наличии соответствующей возможности применяют эндоскопические методы хирургического вмешательства или открытые операции (например, проводят переднюю декомпрессию гортани и трахеи — рассечение перстневидного хряща).

ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin B.* Prolonged intubation. Injuries of the larynx: Endoscopic diagnosis, classification, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 160 (Suppl.): 1.
- Cotton R. T., Gray S. D., Miller R. P.* et al. Update of the Cincinnati experience in pediatric laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope* 1989; 99: 1111.
- Gerber M., Stern Y., Walner D.* et al. Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosa biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 299–304.
- Holinger L. D., Stankiewicz J. A., Livingston G. L.* Anterior cricoid split: The Chicago experience with an alternative to tracheotomy. *Laryngoscope* 1987; 97: 19.
- Liu H., Chen J., Hoisinger L.* et al. Histopathologic fundamentals of acquired laryngeal stenosis. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 55.

Глава 476

Врожденные аномалии трахеи и бронхов

Лорен Д. Холинджер
(Lauren D. Holinger)

Врожденные аномалии строения трахеи, бронхов и легких могут вызывать тяжелые нарушения дыхания уже на первых минутах жизни новорожденного. В большинстве случаев внутригрудные аномалии способствуют развитию обструктивной эмфиземы, ателектазов или свистящего дыхания. Последнее часто наводит врачей на ложную мысль о бронхиальной астме. В отличие от внегрудных аномалий (например, врожденное нарушение строения гортани), для которых характерен стридор на вдохе,

внутригрудные патологические состояния сопровождаются хрипами и свистящим дыханием на выдохе. Бронхо- и трахеомаляция описаны в гл. 477.

476.1. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Аберрантный плечеголовной ствол — самая распространенная причина вторичной трахеомаляции. Клиническими проявлениями данного состояния служат свистящие хрипы на выдохе, кашель и, реже, рефлекс апноэ. Необходимость хирургического лечения возникает довольно редко. Основная тактика — выжидательная, поскольку заболевание склонно к самостоятельной регрессии.

Термином «*сосудистое кольцо*» обозначают сосудистые нарушения в результате аномалии развития дуги аорты (см. гл. 526).

Пороки развития сердца могут способствовать сдавлению левого главного бронха и нижней части трахеи. Любые состояния, сопровождаемые выраженной легочной гипертензией, увеличивают легочную артерию, что, в свою очередь, влечет сдавление левого главного бронха. Восстановление проходимости дыхательных путей сводится к коррекции основного патологического состояния.

476.2. СТЕНОЗ И АТРЕЗИЯ ТРАХЕИ

Врожденные перепончатые стенозы и стенозы мягких тканей трахеи встречаются редко. В ряде случаев для их лечения необходимо лишь расширить участок стеноза. Врожденный стеноз трахеи в сочетании с полным сосудистым кольцом чаще всего проявляется на первом году жизни после ОРЗ верхних дыхательных путей. Диагноз подтверждают с помощью рентгенографии грудной клетки в прямой проекции. КТ с контрастированием позволяет обнаружить сопутствующие внутригрудные дефекты — петля легочной артерии (встречается у $\frac{1}{3}$ больных) либо аномалии строения сердца (у $\frac{1}{4}$ больных со стенозом трахеи). Оптимальным методом оценки распространенности стеноза служит бронхоскопия. При достаточной проходимости дыхательных путей хирургического лечения не требуется. В тяжелых случаях проводят резекцию суженной части трахеи с наложением анастомоза. При выраженном стенозе трахеи на существенном протяжении ис-

пользуют метод трахеопластики или свободной аутотрансплантации участка трахеи в условиях искусственного кровообращения.

Несовместимые с жизнью недоразвитие и атрезия трахеи встречаются редко. В большинстве случаев эти пороки развития сочетаются с врожденными аномалиями гортани и наличием трахеопищеводного свища. Диагноз ставят по результатам бронхоскопии у ребенка с существенным угнетением дыхания.

476.3. КИСТЫ В ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРЕДНЕЙ КИШКИ

Бронхогенные кисты, интрамуральные пищеводные кисты и кисты кишечника могут вызывать обструкцию дыхательных путей и дисфагию. Диагноз устанавливают при выявлении по данным рентгенографии грудной полости и КТ объемного образования. В случае кист кишечника возможны также аномалии строения позвонков. Лечение всех кист производных передней кишки сводится к хирургическому иссечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Backer C. M., Mavroudis C., Dunham M. E. et al.* Free tracheal autograft for long segment congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 813–9.
- Cacciari A., Ceccarelli P. L., Pilug L. et al.* A series of 17 cases of congenital cystic adenoid malformation of the lung. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7: 84.
- Holinger L. D.* Etiology of stridor in the neonate infant and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 397.
- Mavroudis C., Backer C. L.* Vascular rings and pulmonary artery sling. In: *Pediatric Cardiac Surgery* / C. Mavroudis, C. L. Backer (eds.). — Chicago: Mosby, 1994. — P. 147.

Глава 477

Бронхомаляция и трахеомаляция

Джонатан Д. Файндер
(Jonathan D. FINDER)

Хондромалиция трахеи и основного бронха, характеризующаяся неспособностью хряща поддерживать адекватную проходимость дыхательных

путей, — распространенная причина постоянных хрипов в детском возрасте. Первичная трахео- и бронхомаляция встречается чаще, чем вторичная (в последнем случае хондромалиция обусловлена сдавлением хряща прилегающей структурой, например сосудистым кольцом, либо наличием трахеопищеводного свища). Первичная бронхо- и трахеомаляция может сопровождаться ларингомаляцией (см. также п. 473.1). Известны случаи поражения всех центральных дыхательных путей с развитием ларинготрахеобронхомаляции.

Клинические проявления. Первичная трахео- и бронхомаляция встречается преимущественно в грудном возрасте. Основное проявление — это низкочастотный хрип, который наиболее выражен над центральными дыхательными путями. При поражении одного главного бронха (преимущественно, слева) хрипы слышны громче на стороне поражения; с помощью стетофонендоскопа можно обнаружить запоздалое поступление воздуха в легкое ниже уровня обструкции. В случае трахеомаляции хрипы наиболее отчетливо выслушиваются над трахеей. При отсутствии у больного бронхиальной астмы или других причин обструкции мелких дыхательных путей расширение грудной клетки и/или западение межреберных промежутков отсутствует. Таким образом, назначение бронходилататоров в большинстве случаев не приводит к желаемому результату. β -адренергические средства нередко вызывают ухудшение состояния. Приобретенная трахео- или бронхомаляция развивается на фоне сосудистых колец, кардиомегалии, после пластики трахеопищеводного свища или трансплантации легкого.

Диагностика. Исследование ФВД позволяет иногда обнаружить уплощение формы кривой «поток-объем». Обзорная рентгенография грудной клетки обычно малоинформативна. Обнаружение динамического спадения того или иного участка дыхательных путей подтверждает диагноз и избавляет от необходимости инвазивных методов исследования. Окончательный диагноз ставят на основании бронхоскопии. К другим информативным методам исследования относят КТ и МРТ; применение последней предпочтительно при подозрении на наличие сосудистых колец, а показанием к МРТ служит обнаружение правосторонней дуги аорты по данным обзорной рентгенографии грудной клетки.

Лечение. Очищению дыхательных путей от секрета способствует постуральный дренаж. β -адре-

номиметики противопоказаны; в ряде случаев эффективно применение ипратропия бромида в виде дозированного аэрозоля. При тяжелом течении заболевания использовались эндобронхиальные стенты, однако этот метод лечения сопряжен с большим числом осложнений (включая обструкцию дыхательных путей грануляционной тканью и эрозию прилегающих сосудистых структур). В тяжелых случаях показаны самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением или ИВЛ через трахеостомическую канюлю.

Прогноз. При первичной бронхо- и трахеомаляции прогноз обычно благоприятный, поскольку по мере роста дыхательных путей воздушный поток увеличивается. Зачастую хрипы в покое разрешаются к 5-летнему возрасту. В случае сопутствующей бронхиальной астмы требуется симптоматическая терапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Finder J. D.* Primary bronchomalacia in infants and children. *J Pediatr* 1997; 130: 59.
Panitch H. B., Keklikian E. N., Motley R. A. et al. Effect of altering smooth muscle tone on maximal expiratory flows in patients with tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 170.

Глава 478 Новообразования гортани, трахеи и бронхов

Лорен Д. Холинджер
(*Lauren D. Hollinger*)

478.1. УЗЕЛКОВЫЙ ЛАРИНГИТ

Узелки голосовых складок не относят к истинным новообразованиям, однако данное заболевание служит основной причиной постоянной охриплости голоса у детей. Чрезмерное напряжение голосового аппарата приводит к образованию узелков в передней и средней трети голосовых складок. Двусторонний симметричный отек нарушает процесс голосообразования, заставляя ребенка напрягать голосовые складки. Узелковый ларингит встреча-

ется у детей младшего возраста; рефлюкс-ларингит отягощает течение заболевания.

Заболевание не представляет проблемы в том случае, если ребенок достаточно сознателен для выполнения указаний врача (в большинстве случаев больного просят молчать). В раннем подростковом возрасте узелковый ларингит обычно разрешается самостоятельно из-за снижения нагрузки на голосовой аппарат. Хирургическое лечение показано в крайних случаях, когда ребенок не способен нормально общаться, либо при развитии афонии.

Как уже было указано выше, рефлюкс-ларингит усиливает отек слизистой оболочки, отягощая тем самым течение узелкового ларингита. Если в качестве основного фактора заболевания выступает чрезмерная нагрузка на голосовой аппарат, охриплость развивается под вечер, тогда как у ребенка с рефлюкс-ларингитом она выражена с утра. В последнем случае показано лечение, направленное на устранение рефлюкса.

478.2. ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ

Эпидемиология и этиология. Папиллома — наиболее распространенное новообразование дыхательных путей детского возраста, которое встречается с частотой 4,3 случая на 100 000 детей. В качестве этиологического фактора этих доброкачественных опухолей выступает вирус папилломы человека (равно как и в случае остроконечных кондилом). Чаще всего причиной поражения гортани служат вирусы папилломы человека типов 6 и 11. Около 50 % случаев заболевания приходится на возраст до 5 лет, однако заболевание возможно в любом возрасте. Около 67 % детей с папилломатозом гортани родились от матерей, имевших остроконечные кондиломы во время беременности или родов. Риск заражения ребенка от матери при родах через естественные родовые пути составляет 1:500. В настоящее время имеются сведения о папилломатозе гортани новорожденных детей, что свидетельствует о возможности внутриутробного заражения.

Клинические проявления. Эти доброкачественные плоскоклеточные новообразования могут вызвать хроническую охриплость голоса. Чаще всего вирус поражает гортань, однако у 31 % больных отмечают иную локализацию заболевания в пределах дыхательных путей (полость носа, глотка — язычок и задняя стенка, трахея, бронхи и легкие). По мере развития заболевания на голосо-

вых складках охриплость голоса прогрессирует, а общение затрудняется. В ряде случаев возможно угнетение дыхания. Чаще всего первые признаки заболевания, напоминающие обструктивное апноэ, появляются во сне. Прогрессирующее угнетение дыхания (приступы во сне, во время бодрствования, а затем и в покое) служит показанием к хирургическому лечению.

Лечение. Основным методом лечения папилломатоза гортани служит эндоскопическое оперативное вмешательство. Большая часть хирургов Северной Америки предпочитают иссекать опухоль с помощью углекислотного лазера. Успешная хирургическая операция приводит к полному восстановлению голоса, существенно улучшая качество жизни. Оперативное вмешательство по медицинским показаниям требуется в случае прогрессирования обструкции дыхательных путей. При выявлении рефлюкс-ларингита назначают дополнительное соответствующее лечение. К консервативным методам лечения относят введение цидофовира, который, однако, имеет ограниченную эффективность.

478.3. ВРОЖДЕННАЯ ПОДСКЛАДОЧНАЯ ГЕАНГИОМА

Чаще всего симптомы гемангиомы развиваются в течение первых 2 мес. жизни; у детей старше 6 мес. заболевание появляется редко. Для врожденной подскладочной гемангиомы характерен двухфазный стридор, который более выражен на вдохе. При физикальном обследовании отмечают охриплость голоса, лающий кашель и ложный круп. В 50 % случаев врожденная подскладочная гемангиома сопровождается поражением кожи. По данным рентгенографии удается обнаружить асимметричное сужение подскладочного пространства. Диагноз ставят на основании прямой ларингоскопии.

Лечение включает кортикостероиды (преднизолон внутрь в дозе 2–4 мг/кг/сут на протяжении 4–6 нед.). Более ранняя стабилизация состояния позволяет сократить курс терапии преднизолоном. Следует помнить, что отменяют кортикостероиды постепенно. При отсутствии эффекта лечение прекращают. Показанием для назначения интерферона- α -2a служит крупная угрожающая жизни гемангиома дыхательных путей, резистентная к кортикостероидам.

В каждом случае следует приложить все усилия, чтобы избежать необходимости трахеостомии. Иногда кортикостероиды вводят непосредственно в гемангиому. Кроме того, эффективно эндоскопическое удаление образования с помощью углекислотного лазера. Комбинация нескольких методов лечения снижает риск трахеотомии. В ряде случаев проводят открытое хирургическое вмешательство из внешнего доступа.

478.4. СОСУДИСТЫЕ АНОМАЛИИ ГОРТАНИ

Сосудистые мальформации не относятся к истинным новообразованиям, поскольку они характеризуются нормальным показателем обновления популяции эндотелиальных клеток. Сосудистые аномалии делят на капиллярные, венозные, артериальные, лимфатические или смешанные. Самый медленный кровоток отмечают в капиллярном, лимфатическом или венозном компоненте мальформации. До недавнего времени эти варианты сосудистых мальформаций имели неправильные названия — капиллярные гемангиомы, лимфогенные кисты шеи и кавернозные гемангиомы соответственно.

Лимфатические мальформации развиваются в гортани довольно редко. При обнаружении последних они имеют происхождение из сосудов головы или шеи. Обструкция дыхательных путей может служить показанием к выполнению трахеостомии. Лечение сводится к деструкции образования углекислотным лазером.

478.5. ДРУГИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОРТАНИ

Изредка встречается нейрофиброматоз гортани. Для восстановления проходимости дыхательных путей в этом случае выполняют ограниченную резекцию патологического образования. Радикальное иссечение опухоли невозможно из-за ее инфильтрирующего роста и высокого риска поражения жизненно важных структур гортани. Рабдомиосаркома и другие злокачественные новообразования гортани встречаются еще реже. Диагноз новообразования ставят по результатам фиброларингоскопии у ребенка с охриплостью голоса и прогрессирующей обструкцией дыхательных путей.

478.6. НОВООБРАЗОВАНИЯ ТРАХЕИ

Большая часть опухолей трахеи имеет доброкачественный характер; к наиболее распространенным вариантам относят воспалительную псевдоопухоль и гамартому. Причиной развития воспалительной псевдоопухоли служит реакция на предшествующую инфекцию бронхов или травму. Чаще всего опухоль характеризуется медленным инвазивным ростом. Гамартома — неоднородная по составу и строению опухоль, в которой могут присутствовать различные элементы зародышевых тканей.

К клиническим проявлениям новообразования трахеи относят стрidor, свистящее дыхание и кашель. В большинстве случаев точный диагноз ставят только после обструкции опухолью до 75 % от просвета трахеи. Симптомы заболевания напоминают бронхиальную астму, что служит предпосылкой к неверной постановке диагноза. Обструкцию дыхательных путей можно определить по данным рентгенографии грудной клетки или шеи. Исследование ФВД отражает изменение формы петли «поток-объем». Иногда врача вводит в заблуждение легкий эффект от применения бронходилататоров.

478.7. ОПУХОЛИ БРОНХОВ

Опухоли бронхов встречаются редко, однако $\frac{2}{3}$ из них имеют злокачественный характер. На долю аденомы бронха приходится до 30 % всех опухолей легких. Бронхогенный рак — второе по частоте злокачественное новообразование, на долю которого приходится около 20 % от общего числа случаев. Диагноз подтверждают по результатам бронхоскопии и биопсии; лечение зависит от результатов гистологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Derkay C. S.* Task force on recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otol Laryngol Head Neck Surg 1995; 121: 1386–91.
- Desai D. P., Maddalozzo J., Holinger L. D.* Granular cell tumor of the trachea. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 595–8.
- Desai D. P., Mahoney E. M., Miller R. P.* et al. Case report. Mucoepidermoid carcinoma of the trachea in a child. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998; 45: 259–63.
- Hartman G. E., Shochat S. J.* Primary pulmonary neoplasms of childhood: A review. Ann Thorac Surg 1982; 36: 108.

Hughes C. A., Rezaee A., Ludemann J. P. et al. Management of congenital subglottic hemangioma. J Otolaryngol 1999; 28: 223–8.

Kashima H., Mounts P., Leventhal B. et al. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 580–3.

Глава 479

Воспалительные заболевания мелких бронхов

Денис Гудман (Denise Goodman)

479.1. БРОНХИТ

Бронхитом называют неспецифическое воспаление бронхов, обусловленное различными причинами. *Острый бронхит* — это синдром преимущественно вирусной этиологии, основным проявлением которого служит кашель.

Термин «*острый трахеобронхит*» используют в том случае, если хотят подчеркнуть преимущественное поражение трахеи. Бронхит может сочетаться с назофарингитом, а в качестве этиологических факторов выступают разнообразные бактерии и вирусы (в том числе возбудители гриппа, коклюша и дифтерии). Выделение из мокроты большого пневмококков, стафилококков или стрептококков не свидетельствует о бактериальной природе бронхита и не служит показанием к антибиотикотерапии.

«*Астматический бронхит*» в настоящее время рассматривают как устаревший термин, поскольку хрипы и воспаление бронхов — это интегральные признаки бронхиальной астмы. Обострение бронхиальной астмы связано с инфекцией верхних дыхательных путей. Таким образом, использование термина «*астматический бронхит*» может ввести в заблуждение некоторых родителей тех детей, которые страдают бронхиальной астмой.

Острый бронхит

Клинические проявления. Острому бронхиту обычно предшествует вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Поэтому чаще всего острый

бронхит встречается в зимние месяцы, особенно на фоне вспышки ОРЗ. Патогенный микроорганизм проникает в эпителий трахеобронхиального дерева, способствуя активации клеток воспаления и высвобождению цитокинов. Развиваются общие симптомы заболевания — лихорадка и недомогание. Повреждение эпителия трахеобронхиального дерева либо развитие гиперчувствительности последнего объясняет выраженный кашель у больных на протяжении 1–3 нед.

В большинстве случаев первым проявлением заболевания служат симптомы ОРЗ, например ринит. По прошествии 3 или 4 дней развивается сухой лающий или влажный кашель. Впоследствии появляется гнойная мокрота, которая, однако, свидетельствует лишь о миграции лейкоцитов в трахеобронхиальное дерево и необязательно подтверждает бактериальную инфекцию. Многие дети сглатывают эту мокроту, что может привести к рвоте. У детей более старшего возраста основным проявлением заболевания служит боль в груди, которая усиливается при кашле. В течение последующих 5–10 дней мокрота становится все менее вязкая, после чего кашель обычно исчезает. Весь цикл заболевания длится 2, а реже — 3 нед.

Результаты физикального обследования зависят от возраста больного и стадии заболевания. К ранним признакам заболевания относят умеренную лихорадку и симптомы ОРЗ — назофарингит, конъюнктивит или ринит. При аускультации на ранней стадии бронхита изменений в большинстве случаев не обнаруживают. По мере прогрессирования заболевания появляются жесткое дыхание, нежная или грубая крепитация и рассеянные свистящие хрипы. Изменения на рентгенограмме грудной клетки могут отсутствовать, либо отмечается усиление легочного рисунка.

Главной целью обследования ребенка с бронхитом служит исключение пневмонии, которая в большинстве случаев имеет бактериальную этиологию и лечится антибиотиками. По данным клинических исследований, проведенных с привлечением взрослых, отсутствие тахикардии, тахипноэ и лихорадки снижает риск пневмонии.

Дифференциальная диагностика. Хронические или рецидивирующие симптомы со стороны дыхательной системы заставляют врача расширить круг диагностического поиска. В качестве основного симптома кашель выступает при многих других заболеваниях (см. также гл. 471 и бокс 471.2).

Специфического лечения острого бронхита нет. Заболевание характеризуется самостоятельным разрешением, поэтому частое назначения антибиотиков в подобной ситуации не ускоряет течение неосложненного острого бронхита. В каждом случае следует создать условия для адекватного оттока отделяемого из трахеобронхиального дерева. Влажный воздух облегчает состояние детей старшего возраста с острым бронхитом, однако не влияет на течение заболевания. Противокашлевые средства должны назначаться с осторожностью, поскольку они облегчают субъективное состояние больных, но способствуют увеличению риска появления гнойной и густой мокроты. Антигистаминные препараты не назначают из-за увеличения вязкости мокроты; отхаркивающие средства также не показаны.

Хронический бронхит

Формальным определением хронического бронхита у взрослых служит ежегодное появление продуктивного кашля длительностью не менее 3 мес. на протяжении 2 лет или более. Заболевание может развиваться исподволь, когда эпизоды острой обструкции дыхательных путей перемежаются периодами ремиссии. Доказано множество факторов, которые усиливают обструкцию дыхательных путей, способствуя тем самым развитию хронической обструктивной болезни легких, однако на первом месте стоит курение (около 80 % больных с хроническим бронхитом в прошлом или настоящем курили). К другим факторам относят загрязнение воздуха, профессиональные вредности и повторные инфекции.

Возможность применения представленного выше определения хронического бронхита у детей до конца не установлена. Выделение этой отдельной нозологической формы в педиатрии до сих пор подвергается обсуждению. Вместе с тем у детей также развивается повреждение эпителия трахеобронхиального дерева под воздействием хронического воспаления или токсических веществ. Таким образом, хронический или рецидивирующий кашель должен заставить врача провести диагностический поиск между заболеваниями, представленными в боксе 471.2.

Влияние курение и загрязнения окружающей среды

Воздействие раздражающих веществ окружающей среды (сигаретный дым, другие загрязнители) уси-

ливает кашель. Существует четкая зависимость между фактом курения и частотой бронхолегочных заболеваний, включая бронхит и приступы удушья. Не следует забывать, что курение марихуаны — дополнительный раздражающий фактор, на который часто не обращают внимание.

Пыль, озон, оксиды азота — вредные вещества, которые часто обнаруживаются в воздухе вокруг современного человека. Оценить воздействие каждого из них на дыхательную систему человека довольно сложно, поскольку действуют они чаще всего комплексно.

Литература

- Arroll B., Kenealy T. Antibiotics for acute bronchitis. *BMJ* 2001; 322: 939–40.
- Gergen P. J., Fowler J. A., Maurer K. R. et al. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third national health and nutrition examination survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
- Gold D. R., Wang X., Wypij D. et al. Effect of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–7.
- Gonzales R., Sande M. A. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 981–91.
- Heinrich J., Hoelscher B., Wichmann H. E. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1930–6.
- Irwin R. S., Madison J. M. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715–21.
- Nyquist A.-C., Gonzales R., Steiner J. F. et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 279: 875–7.
- Pershagen G. Accumulating evidence on health hazards of passive smoking. *Acta Paediatr* 1999; 88: 490–2.
- Peters J. M., Avol E., Gauderman W. J. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 768–75.
- Peters J. M., Avol E., Navidi W. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 760–7.
- Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: Diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl. A): 97–105.
- Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. for the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 518–20.

Yaari E., Yafe-Zimmerman Y., Schwartz S. B. et al. Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. *Chest* 1999; 115: 1254–8.

479.2. БРОНХИОЛИТ

Острый бронхиолит — весьма распространенное заболевание нижних дыхательных путей у детей грудного возраста, в основе которого лежат воспаление и обструкция мелких бронхов. К возрасту 2 лет большинство детей переболели острым бронхиолитом, однако пик заболеваемости приходится на возраст 1–3 мес. Острый бронхиолит — сезонное заболевание, которое наиболее распространено зимой и ранней весной.

Этиология и эпидемиология. Острый бронхиолит — преимущественно вирусное заболевание; у 50 % больных в качестве этиологического фактора выступает РСВ. К другим возбудителям относят вирусы гриппа, аденовирусы и микоплазму. Бактериальный бронхиолит рассматривают как суперинфекцию вирусного процесса; в ряде случаев острый бронхиолит напоминает по клинической картине бактериальную пневмонию.

Статистические исследования показали, что ежегодная госпитализация детей до 1 года, инфицированных РСВ, за последнее десятилетие увеличилась и составила 50 000–80 000 случаев. Возможным объяснением этого факта служит увеличение посещаемости детских садов, изменение критериев госпитализации и/или рост показателей выживаемости недоношенных детей, которые более восприимчивы к РСВ-инфекции.

К факторам риска заболевания бронхиолитом среди детей относят мужской пол, отсутствие грудного кормления в анамнезе и скученность. Наиболее распространенным источником инфекции служат взрослые члены семьи, у которых, однако, возможны лишь легкие проявления ОРЗ. По мере взросления дети лучше переносят отек слизистой оболочки бронхиол, поэтому тяжесть заболевания существенно снижается.

Патофизиология. Тяжесть проявления бронхиолита в значительной мере зависит от состояния иммунной системы и анатомических факторов, поэтому не у всех инфицированных детей яркая клиническая картина данного заболевания. Чем меньше диаметр дыхательных путей ребенка, тем ярче клинические проявления бронхиолита. Инфици-

рование РСВ запускает целый каскад иммунных реакций. Дегрануляция эозинофилов приводит к высвобождению катионного белка, обладающего цитотоксическим действием в отношении эпителия дыхательных путей. Свистящее дыхание зачастую сопровождается выделением IgE. К другим медиаторам воспаления дыхательных путей относят такие хемокины, как ИЛ-8, макрофагальный воспалительный белок 1 α или группу белков RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted — молекулы регуляции и активации, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами). У инфицированных РСВ детей со свистящим дыханием более высокий уровень интерферона- γ и лейкотриенов дыхательных путей. В качестве возможного патофизиологического фактора бронхиолита выступает нарушение выделения А- и В-белков сурфактанта. Таким образом, клинический синдром бронхиолита обусловлен целым комплексом нарушений клеточного функционирования эпителия дыхательных путей.

Острый бронхиолит характеризуется обструкцией бронхиол в результате отека слизистой оболочки, скопления слизи и клеточных элементов. Даже малое утолщение стенки бронхиол в значительной степени снижает воздушный поток, поскольку сопротивление бронхиолы обратно пропорционально четвертой степени ее радиуса. Доказано, что сопротивление мелких дыхательных путей увеличивается как при вдохе, так и на выдохе, но поскольку диаметр бронхиол меньше именно на выдохе, результат обструкции проявляется перерастяжением легких (эффект воздушной ловушки). Если обструкция завершается резорбцией воздуха, развивается ателектаз.

Указанные выше патологические процессы нарушают нормальный газообмен в легких. Вентиляционно-перфузионное несоответствие способствует развитию быстрой гипоксемии. При тяжелом течении заболевания отмечают также гиперкапнию.

Клинические проявления. При сборе анамнеза удается установить контакт ребенка со старшими членами семьи, имеющими легкие признаки ОРЗ. На первом этапе бронхиолита у ребенка отмечают те же симптомы — чиханье и ринорею, которые могут сопровождаться лихорадкой до 38,5–39 °С и снижением аппетита. Пределы температурной реакции могут варьировать в широких пределах. Постепенно развивается угнетение дыхания с приступами кашля, диспноэ и раздражительностью.

Тахипноэ часто затрудняет процесс кормление ребенка. Диарею и рвоту отмечают нечасто. У детей младшего возраста на раннем этапе возможны эпизоды апноэ.

Физикальное обследование позволяет выявить сухие хрипы во всех отделах легких. Степень тахипноэ не всегда соответствует показателями гипоксемии и гиперкапнии, поэтому в каждом случае необходимо прибегать к чрескожному мониторингу PO_2/PCO_2 . Работа дыхательной мускулатуры может быть существенно увеличена, что проявляется раздуванием крыльев носа и западением межреберных промежутков. При аускультации отмечают сухие свистящие хрипы с удлинением выдоха. Существенно ослабленное дыхание свидетельствует о тяжелом поражении легких с субтотальной бронхиальной обструкцией. Расширение грудной клетки приводит к венозному застою в большом круге кровообращения с гепато- и спленомегалией.

По данным рентгенографии отмечают увеличение прозрачности легких с участками ателектазов. Дифференциальная диагностика бронхиолита и ранней стадии пневмонии по результатам рентгенографии может быть затруднительна.

Результаты общего анализа крови обычно без патологии; лимфопения, характерная для других вирусных заболеваний, в данном случае отсутствует. Значимость вирусологических методов исследования (иммунофлюоресценция, ПЦР и др.) до настоящего времени не установлена. Диагноз основан на результатах клинического обследования (появление свистящего дыхания во время вспышки вирусных инфекций). Для исключения бактериемии у ребенка с высокой лихорадкой проводят посев крови.

Дифференциальная диагностика. Чаще всего острый бронхиолит неверно расценивают как бронхиальную астму. На первом этапе эти заболевания действительно сходны, однако повторные эпизоды свистящего дыхания, отсутствие продромальных явлений вирусной инфекции и специфический семейный анамнез позволяют диагностировать бронхиальную астму. К другим заболеваниям, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику бронхиолита у детей младшего возраста, относят инородное тело трахеи, трахео- или бронхомаляцию, сосудистые кольца, сердечную недостаточность, муковисцидоз и коклюш.

Течение и прогноз. Доказано, что в течение первых 48–72 ч после появления кашля и диспноэ

риск дальнейшего угнетения дыхания максимален. У ребенка развиваются одышка и респираторный ацидоз. Причиной смертельного исхода, который наблюдается в 1 % случаев, служат апноэ, декомпенсированный дыхательный ацидоз и тяжелая дегидратация. По прошествии критического периода симптомы заболевания могут сохраняться. В одном из исследований, проведенном среди детей Южной Африки, продолжительность симптомов заболевания составляла 12 сут. Повышенный риск осложнений и смертельного исхода имеют дети с сердечной недостаточностью, бронхолегочной дисплазией и иммунодефицитом.

Рецидивы свистящего дыхания. Эпидемиологические исследования, проведенные среди переболевших бронхиолитом детей на протяжении нескольких лет, показали высокую вероятность рецидивов свистящего дыхания и бронхиальной астмы при отсутствии специфического семейного или аллергологического анамнеза. Возможной причиной тому служит иницирующая роль бронхиолита в развитии бронхиальной астмы либо наследственная предрасположенность к астме у детей, переболевших бронхиолитом.

Лечение. Детей с угнетением дыхания следует госпитализировать; основным направлением в лечении служит поддерживающая терапия. При развитии гипоксемии детям назначают *ингаляции прохладного увлажненного кислорода*. Седативных средств следует избегать, так как они угнетают дыхательный центр. Больной ребенок себя чувствует наиболее комфортно в положении *полулежжа* (при этом головной конец кровати приподнимают на 30°) *со слегка запрокинутой назад головой*. Тахипноэ и увеличение работы дыхательной мускулатуры существенно повышают риск аспирации во время кормления, поэтому в ряде случаев родители врачи прибегают к использованию назогастрального зонда. В случаях высокого риска полной декомпенсации дыхания с последующей необходимостью интубации трахеи ребенка переводят на *полное парентеральное питание*.

Бронходилататоры обеспечивают временное улучшение состояния ребенка, однако статистически значимых сведений относительно их эффективности при бронхиолите до настоящего времени не получено. Ингаляции адреналина более эффективны по сравнению с β -адреномиметиками. Необходимую дозу бронходилататора подбирают с учетом индивидуального состояния больного.

Несмотря на многочисленные противоречивые сведения относительно применения *кортикостероидов* у детей с бронхиолитом, данная группа лекарственных средств широко используется всеми возможными путями введения (ингаляционно, парентерально, внутрь). Метаанализ эффективности кортикостероидов с учетом длительности госпитализации больных и продолжительности симптомов заболевания показал снижение средней длительности госпитализации менее чем на 1 день. Этот эффект исчезал при учете одного показателя (длительности госпитализации больных) или в случае исключения из исследования больных со свистящим дыханием в анамнезе. Польза от кортикостероидов не превышает вреда от побочного действия. Кроме того, всегда следует помнить о довольно высокой стоимости этих препаратов. Таким образом, кортикостероиды не следует применять детям с впервые выявленной инфекцией, обусловленной РСВ.

Рибавирин — противовирусный препарат для ингаляционного применения, который использовался у детей с сердечной недостаточностью и хроническими заболеваниями легких. В настоящее время доказано, что этот препарат не влияет на такие показатели, как смертность и длительность госпитализации детей с бронхиолитом. *Антибиотики* не показаны, за исключением случаев вторичной бактериальной пневмонии. Отсутствуют данные и об эффективности специфического *анти-РСВ иммуноглобулина*, назначаемого в острую фазу бронхиолита.

Профилактика. Для профилактики тяжелой инфекции, обусловленной вирусом РСВ, у детей из группы высокого риска используют гипериммунный анти-РСВ глобулин для внутривенного введения (RespiGam) и моноклональное антитело к F-белку вируса РСВ для внутримышечного введения (паливизумаб или синагис). Необходимым условием эффективного использования препаратов служит их назначение до и во время сезонной вспышки РСВ-инфекции. Паливизумаб рекомендуют детям до 2 лет с хроническими заболеваниями легких (например, с бронхолегочной дисплазией) либо недоношенным младенцам. Ввиду роста смертности среди детей с врожденными цианотическими пороками сердца после использования RespiGam возможность лечения данным препаратом требует дополнительного изучения. Лучшим способом профилактики передачи внутрибольничной РСВ-инфекции служит частое мытье рук.

Литература

- Bertrand P., Aranibar H., Castro E., Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284–8.
- Bulow S. M., Nir M., Levin E. et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: A randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104: e77.
- Denny F. W., Collier A. M., Henderson F. W. et al. The epidemiology of bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977; 11: 234–6.
- Garrison M. M., Christakis D. A., Harvey E. et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: e44.
- Hall C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917–28.
- The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531–7.
- Kellner J. D., Ohlsson A., Gadomski A. M. et al. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166–72.
- Law B. J., Wang E. E. L., MacDonald N. et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics* 1997; 99: e7.
- Panitch H. B. Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 256–60.
- Pearlstein P. H., Kotagal U. R., Boiling C. et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999; 104: 1334–41.
- Pickering L. K. (ed.) *Respiratory Syncytial Virus in 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 25th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000. — P. 483–7.
- Rodriguez W. J., Gruber W. C., Groothuis J. R. et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997; 100: 937–42.
- Shay D. K., Holman R. C., Roosevelt G. E. et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis* 2001; 183: 16–22.
- Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: s2–s6.
- Swingler G. H., Hussey G. D., Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 997–1000.
- Welliver R. C. Immunology of respiratory syncytial virus infection: Eosinophils, cytokines, chemokines and asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 780–3.

Глава 480

Свистящее дыхание
у грудных детей

Марцена Кравик (Marzena Krawiec),
Роберт Ф. Лемански-мл.
(Robert F. Lemanske Jr.)

У детей грудного и младшего возраста хрипы развиваются из-за анатомических и физиологических особенностей дыхательной системы (табл. 480.1). В каждом случае причиной хрипов служит патофизиологический процесс, приводящий к сужению дыхательных путей и снижению скорости воздушного потока. В табл. 480.2 представлена основная группа патологических состояний, приводящих к развитию свистящего дыхания у детей в возрасте до 5 лет. В качестве основной причины хрипов выступает вирусная инфекция верхних дыхательных путей и бронхиальная астма (последняя подробно описана в т. 3, гл. 202).

Таблица 480.1

Патофизиологические особенности, предрасполагающие к развитию хрипов у детей грудного и младшего возраста

Особенность	Эффект
<i>Физиологические особенности детей по сравнению с взрослыми</i>	
Малое количество гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева	Снижение механической поддержки
	Повышение риска ателектазов
Гиперплазия слизистых желез бронхов	Увеличение продукции слизи
	Увеличение риска обструкции бронхов
Малый радиус проводящих дыхательных путей, способствующих снижению турбулентного потока*	Снижение проводимости дыхательных путей
	Снижение фильтрации мелких частиц
	Увеличение риска обструкции
	Увеличение риска ателектазов
Увеличенная сопротивляемость периферических дыхательных путей вследствие их малого размера**	Увеличение риска обструкции
	Увеличение работы дыхательной мускулатуры
Увеличенная податливость грудной стенки	Увеличение работы дыхательной мускулатуры

Особенность	Эффект
Диафрагма: Горизонтальное крепление диафрагмы к реберному каркасу Меньшее количество волокон скелетных мышц, устойчивых к утомлению	— Увеличение риска ателектаза
Ограниченная коллатеральная вентиляция	
<i>Предрасполагающие к хрипам свойства дыхательной системы, связанные с полом</i>	
Женский пол	Снижение размеров легких
Мужской пол	Снижение проводимости дыхательных путей
	Снижение ФОЕ

* Воздушный поток имеет три формы — ламинарный, турбулентный и переходный. Форма воздушного потока зависит от размеров дыхательных путей. Ламинарный поток имеет место обычно в мелких дыхательных путях, турбулентный — только в крупных (центральных). Последняя форма потока облегчает фильтрацию мелких частиц пыли в комплексе с системой мукоцилиарного клиренса. Размеры проксимальных дыхательных путей у детей существенно меньше по сравнению с взрослыми, что снижает вероятность турбулентного потока, а значит, ограничивает эффективную фильтрацию мелких частиц из воздуха. Все эти факторы в итоге способствуют обструкции мелких дыхательных путей в детском возрасте.

** Закон Пуазейля гласит, что сопротивление потока в трубе обратно пропорционально радиусу трубы, возведенному в четвертую степень. Поэтому любое заболевание, снижающее диаметр мелких бронхов, способствует их обструкции вследствие существенного увеличения показателя сопротивления.

Таблица 480.2

Дифференциальная диагностика у ребенка со свистящим дыханием

Инфекция
Вирусная
РСВ-инфекция
Парагрипп
Аденовирусная инфекция
Грипп
Риновирусная инфекция
Иная
Хламидиоз (инфицирование <i>Chlamydia trachomatis</i>)
Туберкулез
Гистоплазмоз
Бронхиальная астма: три фенотипа у детей до 5 лет
Транзиторные хрипы (начало в возрасте до 3 лет, затем — разрешение)
Первичный фактор риска — ограниченные размеры легких
Функция легких нормализуется к 6 годам
Фенотип не связан с повышенным риском развития бронхиальной астмы

<p>Хронические хрипы (начало в возрасте до 3 лет, затем сохраняются)</p> <p>К первичным факторам риска относят пассивное курение, сведения об астме в материнском анамнезе, а также повышенный уровень IgE в первый год жизни</p> <p>Необратимое ограничение функции легких к 6 годам</p> <p>Повышенный риск развития бронхиальной астмы</p> <p>Хрипы с поздним началом (в возрасте 3–6 лет)</p>
<p>Анатомические аномалии</p> <p>Аномалии центральных дыхательных путей</p> <p>Ларинго-, трахео- и/или бронхомалация</p> <p>Трахеопищеводный свищ (в особенности свищ Н-типа)</p> <p>Расщелина гортани (приводящая к аспирации)</p> <p>Внешние анатомические аномалии, приводящие к сдавлению дыхательных путей</p> <p>Сосудистые кольца или петли</p> <p>Лимфаденопатия средостенных лимфатических узлов вследствие инфекции или опухоли</p> <p>Объемное образование/опухоль средостения</p> <p>Внутренние аномалии дыхательных путей</p> <p>Гемангиома дыхательных путей</p> <p>Кистозная аденоматозная мальформация</p> <p>Бронхиальная/легочная киста</p> <p>Врожденная доленая эмфизема</p> <p>Добавочная трахея/бронх</p> <p>Секвестрация дыхательных путей</p> <p>Пороки сердца со сбросом крови слева направо (отек легкого)</p>
<p>Наследственные заболевания</p> <p>Муковисцидоз</p> <p>Иммунодефициты</p> <p>Дефицит IgA</p> <p>Недостаточность В-лимфоцитов</p> <p>Первичная цилиарная дискинезия</p> <p>СПИД новорожденного</p> <p>Бронхоэктазы</p>
<p>Бронхолегочная дисплазия</p>
<p>Синдромы аспирации</p> <p>Рефлюкс-эзофагит</p> <p>Дисфункция глотки</p>
<p>Интерстициальные заболевания легких, включая облитерирующий бронхолит</p>
<p>Аспирация инородного тела</p>

Факторы, способствующие развитию бронхиальной астмы у детей с хрипами, до конца не изучены. В зависимости от характеристик начала хрипов всех детей можно разделить на три группы (см. табл. 480.2). Основным отличительным признаком служит низкий показатель тяжелых осложнений в группе детей с транзиторными хрипами по сравнению с группой хронических хрипов. Одно из возможных осложнений в последней группе — необратимое ухудшение функции легких к 6 годам. Кроме того, в группе рецидивирующих хрипов отмечают также значительное воспаление дыхательных путей, что свидетельствует о начале патологического

процесса, связанного с развитием бронхиальной астмы, еще в раннем детстве. В настоящее время доказано, что около 20 % детей переболевают по крайней мере одним заболеванием, сопровождаемым хрипами, по достижении 1 года; 33 % детей — по достижении 3 лет и 50 % — 6 лет. Вместе с тем лишь у 15 % детей впоследствии развивается яркая картина бронхиальной астмы с рецидивирующими хрипами, обструкцией дыхательных путей и повышенной реактивностью бронхов. Не следует забывать, что бронхиальная астма — самое распространенное заболевание детского возраста, сопровождаемое хрипами в легких, которое требует своевременной диагностики и начала лечения из-за высокого числа серьезных осложнений.

Патофизиология. Различный характер хрипов у детей младшего возраста может быть обусловлен как особенностями вирусного возбудителя, так и показателями иммунной системы самого организма. Именно от вируса зависят вероятность поражения нижних дыхательных путей, количество вырабатываемого организмом вирусспецифического IgE, а также цитокиновый ответ макроорганизма. Фенотип человека, обусловленный характером хрипов, определяет факторы со стороны макроорганизма. Так, в случае транзиторных хрипов основным определяющим фактором клинической картины служат размеры легких, тогда как при хронических хрипах в первую очередь обращают внимание на наличие в семейном анамнезе сведений об астме, уровень сывороточного IgE и наличие у ребенка атопического дерматита. Пассивное курение — значимый фактор риска для обоих фенотипов.

В качестве независимых факторов риска развития хронических хрипов и бронхиальной астмы выступает наличие аллергического заболевания у ребенка и инфекционное поражение нижних дыхательных путей. Кроме того, аллергическое заболевание влияет на реакцию нижних дыхательных путей на вирусную инфекцию, тогда как вирусная инфекция, в свою очередь, определяет развитие аллергии. Одновременное воздействие аллергена и вируса способствует скорейшему развитию бронхиальной астмы.

Инфицирование РСВ — основная причина заболеваний нижних дыхательных путей, сопровождаемых хрипами, в возрасте до 3 лет. Кроме того, этот возбудитель способствует сенсибилизации организма, которая проявляется в более позднем возрасте. Обратите внимание, что единственный

эпизод ОРЗ у матери в процессе беременности способен существенно нарушить функцию легких ребенка по прошествии нескольких лет после рождения. Сенсибилизация организма зависит от тяжести вирусного заболевания, вида возбудителя и/или возможного одновременного воздействия вируса и аллергена.

Клинические проявления. При постановке диагноза у ребенка с рецидивирующими хрипами крайне важны тщательный анамнез и физикальное обследование. При оценке предрасположенности к бронхиальной астме выясняют число и периодичность приступов свистящего дыхания в прошлом, соотношение этих приступов с эпизодами ОРЗ и/или контакта с аллергеном, наличие аллергических заболеваний (конъюнктивит, ринит, экзема) и подтвержденного диагноза бронхиальной астмы у родителей. При физикальном обследовании следует обратить особое внимание на: 1) общее состояние ребенка (наличие угнетения дыхания и оценка работы дыхательной мускулатуры); 2) наличие у ребенка заложенности носа, стридора и хрипов (характерно для поражения верхних и нижних дыхательных путей, которое встречается при ложном крупе, трахео- и бронхомаляции) либо хрипов и крепитации (характерно для интерстициального поражения легких, которое встречается при пневмонии, бронхолегочной дисплазии и отеке легкого вследствие сердечной недостаточности); 3) локализацию хрипов (односторонние хрипы характерны для аспирации инородного тела или бронхомаляции, а двусторонние — для генерализованного процесса).

Особенное внимание врача должны привлекать дети с увеличением работы дыхательной мускулатуры (усиление частоты дыхания, западение межреберных промежутков). Распространенным среди детей признаком угнетения дыхания служит наличие так называемого брюшного дыхания, которое сочетается с западением межреберных промежутков. У детей из группы транзиторных хрипов последние редко сочетаются с выраженным угнетением дыхания и/или гипоксией. К дополнительным физикальным признакам, позволяющим уяснить природу хрипов, относят: 1) показатели кривой роста ребенка (недостаточная прибавка массы тела наблюдается при муковисцидозе, иммунодефиците и/или рефлюкс-эзофагите); 2) клинические признаки ринита, конъюнктивита и экземы (все перечисленные заболевания свидетельствуют о сенси-

билизации ребенка — факторе риска для развития хронических хрипов); 3) наличие анатомических аномалий срединных структур, например гемангиома (часто сочетается с повышенным риском внутригрудных повреждений).

Лабораторные исследования. Необходимость рентгенологического исследования зависит от результатов физикального осмотра. Большинство детей с единичным эпизодом хрипов не требует рентгенографии. В отличие от них, все дети с рецидивирующими эпизодами хрипов или врожденными аномалиями строения органов дыхания должны пройти рентгенографическое обследование грудной клетки в прямой и боковой проекциях, позволяющее обнаружить расширение грудной клетки и новые структурные нарушения. К дополнительным методам выявления анатомических нарушений относят КТ, МРТ и/или непосредственный осмотр трахеобронхиального дерева с помощью ларингоскопии. Лабораторные методы обследования ребенка при наличии в семейном анамнезе сведений об аллергических заболеваниях включают кожные аллергологические пробы и/или радиоаллергосорбентный тест. Для оценки состояния дыхательной системы новорожденных исследуют ФВД. Вместе с тем ограничение скоростных показателей в возрасте до 3 мес. не является информативным фактором риска последующего развития бронхиальной астмы. Вместе с тем повышенная реактивность бронхов в этом возрасте свидетельствует о значительном риске бронхиальной астмы начиная с 6 лет.

Лечение. Лечение хрипов у новорожденных детей зависит от их причины. В случае вирусного поражения дыхательных путей (обусловленного, например, РСВ или вирусом парагриппа) основные мероприятия включают ингаляцию кислорода для борьбы с гипоксемией и бронходилататоры (ингаляции рацемической смеси адреналина). Системное применение кортикостероидов у детей с вирусным бронхиолитом не показано, а сведения об эффективности ингаляционных кортикостероидов противоречивы. Поскольку выраженная реактивность бронхов может развиваться по прошествии нескольких месяцев или даже лет после инфицирования РСВ, в каждом случае следует учитывать возможность длительного применения бронходилататоров, ингаляционных кортикостероидов с помощью распылителя или ингалятора-дозатора, а также лейкотриенов.

Прогноз. Несмотря на то что у 60 % детей с развившимися в раннем возрасте хрипами состояние впоследствии нормализуется, 14 % из них попадают в группу повышенного риска бронхиальной астмы. На основании прогностического индекса астмы, по данным Тусонского исследования, дети младшего возраста с частыми эпизодами хрипов относятся к группе риска бронхиальной астмы длительного течения. Положительный прогностический индекс астмы имеют дети до 3 лет с частыми эпизодами хрипов и одним большим критерием (наличие астмы или экземы у родителей) или двумя малыми критериями (эозинофилия 4 % и более, наличие хрипов вне связи с вирусной инфекцией дыхательных путей, аллергический ринит). Предсказательная ценность положительного результата для 6-летних детей по астме составила 48 %, по хроническим хрипам — 67 %. В свою очередь, у детей с отрицательным прогностическим индексом предсказательная ценность отрицательного результата по бронхиальной астме — 92 %, по хроническим хрипам — 77 %. Данный индекс позволяет начать раннее лечение у детей с повышенным риском бронхиальной астмы и отменить терапию у детей с отсутствием такого риска. В настоящее время неясно, влияет ли раннее начало лечения астмы на ее дальнейшее течение.

ЛИТЕРАТУРА

- Alwan W. H., Kozłowska W. J., Openshaw P. J.* Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med* 1994; 179: 81.
- Castro-Rodriguez J. A., Holberg C. J., Wright A. L.* et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403.
- Frick O. L.* Effect of respiratory and other virus infections on IgE immunoregulation. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1013.
- Hesselmar B., Adolfsson S.* Inhalation of corticosteroids after hospital care for respiratory syncytial virus infection diminishes development of asthma in infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 260.
- Kajosaari M., Syvanen P., Forars M.* et al. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 198.
- Krawiec M. E., Westcott J. Y., Chu H. W.* et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1338.
- Martinez F. D., Morgan W. J., Wright A. L.* et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112.
- Martinez F. D., Wright A. L., Taussig L. M.* et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133.
- Sheikh S., Goldsmith L. J., Howell L.* et al. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 236.
- Stein R. T., Sherrill D., Morgan W. J.* et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 54.
- Taussig L. M., Wright A. L., Morgan W. J.* et al. The Tucson Children's Respiratory Study: I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1219.
- van Schaik S. M., Tristram D. A., Nagpal I. S.* et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630.
- Wright A. L., Taussig L. M., Ray C. G.* et al. The Tucson Children's Respiratory Study II: Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232.

Глава 481

Эмфизема и перерастяжение легких

Стивен Боас (Steven Boas),
Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie)

Эмфизема легких — стойкое патологическое расширение воздушных пространств в сочетании с необратимым разрушением межальвеолярных перегородок. Эмфизема может быть генерализованной или локальной, поражая все легкое или отдельные его части. Перерастяжением называют обратимое расширение воздушных пространств без разрушения межальвеолярных перегородок.

Компенсаторное перерастяжение может быть острым и хроническим, развиваясь в нормально функционирующей ткани легкого при условии наличия в нем области безвоздушного пространства. Последнее может быть следствием пневмонии, ателектаза, эмпиемы плевры или пневмоторакса.

Обструктивное перерастяжение развивается в результате частичной обструкции бронха или

бронхиолы, при которой создаются условия для более легкого поступления воздуха в альвеолы по сравнению с обратным процессом (так называемая вентильная закупорка, см. гл. 474).

Локализованное обструктивное перерастяжение легкого

Вентильная закупорка главного бронха приводит к перерастяжению целого легкого; поражение долей наблюдают при закупорке долевого бронха, а сегментов — при условии вентильной закупорки сегментарных бронхов. Причиной обструкции, приводящей к перерастяжению, служат аспирация инородного тела, воспалительная реакция в ответ на инородное тело, образование чрезмерно вязкой мокроты (например, при астме или муковисцидозе), туберкулезный процесс в просвете бронха или трахеобронхиальных лимфатических узлах, а также эндобронхиальные или средостенные опухоли. При поражении большей части или всей доли легкого перкуссия позволяет определить зону усиления перкуторного звука, а по данным аускультации отмечают ослабление дыхания. Расширенное легкое способно распространяться через средостение в противоположную половину грудной клетки. По данным рентгеноскопии при выдохе зона перерастяжения легкого не уменьшается, а сердце и средостение смещаются в противоположную сторону, поскольку процесс выдоха в нормальном легком не изменен.

Односторонняя повышенная прозрачность легкого может быть связана с рядом заболеваний сердца и легких у детей, однако у некоторых больных она появляется и без явных признаков основного заболевания. Более чем у 50 % этих детей в анамнезе имеются сведения об одной или нескольких пневмониях. В ряде случаев отмечали растущий титр к аденовирусной инфекции. Повышенная прозрачность легкого может быть следствием облитерирующего бронхолита или облитерирующего васкулита.

У ряда больных имеет место *клиническая картина* пневмонии; может быть кровохарканье. При физикальном обследовании удается обнаружить усиленный перкуторный звук и смещение границ средостения в сторону пораженного легкого. Данное состояние получило название **синдрома Мак-Леода** или **Суайра–Джеймса**. У некоторых больных возможно смещение средостения при выходе

в сторону здорового легкого. КТ или бронхография может выявить бронхоэктазы. У некоторых больных удается изучить более ранние рентгенологические снимки, на которых легкие имеют нормальную структуру. Подобные наблюдения позволяют заключить, что повышенная прозрачность легких — приобретенное состояние. Специфическое лечение неизвестно; с течением времени симптомы заболевания становятся менее выраженными.

Врожденная доленая эмфизема может развиваться в результате тяжелого угнетения дыхания у младенцев либо вследствие локальной обструкции. Известны случаи семейного наследования данного заболевания. В 50 % случаев причину врожденной доленой эмфиземы установить не удается. В качестве самых распространенных причин бронхиальной обструкции с последующим развитием эмфиземы рассматривают врожденное недоразвитие хрящей бронхов, наружное сдавление бронха измененными сосудами, стеноз бронха, образование складок слизистой оболочки бронха и перегиб бронха.

Клиническая картина заболевания развивается в неонатальном периоде, однако у 5 % больных первые признаки появляются в возрасте 5–6 мес. Иногда нераспознанное заболевание обнаруживают в школьном возрасте или даже позже. Клинические проявления варьируют в широких пределах; у ребенка возможно тахипноэ, хрипы, тяжелое диспноэ и цианоз. Чаще всего врожденная доленая эмфизема локализуется в верхних и средних долях (особенно в верхней доле левого легкого). Чрезмерное растяжение пораженного легкого способствует снижению его функциональной активности и развитию ателектазов с противоположной стороны. По мере дальнейшего расширения легочной ткани средостение сдвигается в здоровую сторону, нарушая функцию второго легкого (рис. 481.1).

В случае цианоза и выраженного угнетения дыхания необходимо срочное хирургическое лечение, направленное на иссечение пораженной доли легкого. Консервативные методы используют значительно реже. У ряда детей с врожденной доленой эмфиземой наблюдается обратимое перерастяжение без классических признаков разрушения межальвеолярных перегородок, характерных для эмфиземы.

Перерастяжение трех долей правого легкого обусловлено аномальным расположением левой легочной артерии, которая сдавливает правый



Рис. 481.1. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с врожденной эмфиземой в верхней доле левого легкого. Распространение измененной доли по направлению к нижней доле левого легкого, смещение средостения вправо

главный бронх. Кроме того, этот вариант перерастяжения наблюдается при отсутствии легочного клапана у детей с тетрадой Фалло, что впоследствии приводит к вторичному аневризматическому расширению легочной артерии и сдавлению главных бронхов. В ряде случаев перерастяжение долей легких у новорожденных происходит в результате лечения болезни гиалиновых мембран с помощью ИВЛ. К консервативным методам лечения перерастяжения, которые могут предотвратить возможность лобэктомии, относят селективную интубацию неповрежденного бронха и высокочастотную ИВЛ.

Генерализованное обструктивное перерастяжение легкого

Острое генерализованное обструктивное перерастяжение легкого развивается в результате массивного повреждения бронхиол и чаще всего бывает обратимым. Данное состояние встречается значительно чаще у младенцев и служит проявлением разнообразных заболеваний — бронхиальной астмы, муковисцидоза, острого бронхиолита, интерстициальной пневмонии, атипичных форм острого ларинготрахеобронхита, аспирации пудры стеарата цинка, милиарного туберкулеза или хронического застоя в легких вследствие врожденных заболеваний сердца.

Патоморфология. При хроническом перерастяжении легких происходит разрыв межальвеолярных перегородок с образованием растянутых мешочков. Кроме того, воздух может проникать в интерстициальную ткань с развитием интерстициальной эмфиземы легких, а в последующем — пневмомедиастинума и пневмоторакса (см. гл. 504 и 505).

Клинические проявления. При генерализованном обструктивном перерастяжении легкого развивается диспноэ, сопровождаемое затруднением выдоха. Таким образом, грудная клетка остается расширенной даже в фазу выдоха. Не способные к опустошению альвеолы из-за сужения бронхиол увеличивают частоту дыхания и ограничивают экскурсию грудной клетки. Усиление работы дыхательной мускулатуры сопровождается субъективным ощущением нехватки воздуха. Вовлечение дополнительных дыхательных мышц приводит к западению надключичных, яремных ямок и межреберных промежутков. В отличие от феномена уплощения грудной клетки, наблюдаемого при вдохе и выдохе у больных с обструкцией гортани, генерализованное обструктивное перерастяжение характеризуется минимальным изменением объема легких при выдохе. При перкуссии грудной клетки у этих больных определяется коробочный звук. По данным аускультации удается обнаружить увеличение продолжительности выдоха; при этом звук на выдохе становится более грубым. В ряде случаев возможны звучные сухие хрипы. В тяжелых случаях развивается цианоз.

Диагностика. Диагноз ставят на основании данных рентгенографии и рентгеноскопии. Характерно уплощение и низкое расположение купола диафрагмы, расширение межреберных промежутков, а также повышение прозрачности легких. Подвижность диафрагмы при выдохе снижена. В тяжелых случаях уплощенная диафрагма едва различима на снимке. Переднезадний размер грудной клетки увеличен, а грудина деформирована (изогнута кнаружи).

Буллезная эмфизема легких. Буллезный эмфизематозный пузырь или киста (пневматоцеле) развиваются вследствие перерастяжения и разрыва альвеол во время родов или в ранний неонатальный период. Кроме того, эти состояния могут явиться следствием пневмонии или других инфекционных заболеваний. Буллезная эмфизема наблюдается также в процессе специфического лечения тубер-

кулеза. Зоны эмфиземы чаще всего образуются в результате разрыва расширенных альвеол с последующим формированием одно- или многокамерной полости. В ряде случаев кисты приобретают большие размеры и заполняются жидкостью (на рентгеновских снимках определяется уровень жидкости). Важна дифференциальная диагностика кисты и абсцесса легкого. Чаще всего кисты подвергаются спонтанному разрешению по прошествии нескольких месяцев, хотя могут сохраняться на протяжении года и более. Аспирация содержимого и оперативное вмешательство показаны только в тяжелых случаях.

Подкожная эмфизема развивается в результате любого процесса, при котором воздух проникает в подкожную клетчатку. Наиболее распространенная причина подкожной эмфиземы — пневмомедиастинум или пневмоторакс. В ряде случаев подкожная эмфизема развивается как осложнение перелома глазницы в результате распространения воздуха из верхнечелюстной пазухи. Подкожная эмфизема на шее и груди бывает вследствие трахеотомии, глубокого изъязвления тканей глотки, травм пищевода, а также любых проникающих повреждений гортани и трахеи. Иногда подкожная эмфизема — осложнение торакоцентеза, бронхиальной астмы или операции на брюшной полости. Крайне редко причиной подкожной эмфиземы становится размножение газообразующих бактерий.

Классическим проявлением данного состояния служит болезненность и крепитация при пальпации кожных покровов. В большинстве случаев подкожная эмфизема разрешается самостоятельно и не требует лечения. Больным рекомендуют воздерживаться от возможного повышения давления дыхательных путей (кашель, разнообразные пробы с натуживанием). Резорбция воздуха в подкожной клетчатке бывает при условии прекращения его поступления. Хирургическое вмешательство необходимо в случае выраженного сдавления трахеи воздухом окружающих тканей.

ЛИТЕРАТУРА

- Cumming G. R., Macpherson R. I., Chernick V.* Unilateral hyperlucent lung syndrome in children. *J Pediatr* 1971; 78: 250.
- McKenzie S. A., Allison D. J., Singh M. P. et al.* Unilateral hyperlucent lung: The case for investigation. *Thorax* 1980; 35: 745.

- Nuchtern J. G., Harberg F. J.* Congenital lung cysts. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 233–43.
- Shannon D. C., Todres I. D., Moylan F. M. B.* Infantile lobar hyperinflation: Expectant treatment. *Pediatrics* 1977; 39(Suppl.): 1012–8.

Глава 482

Эмфизема и недостаточность α_1 -антитрипсина

Гленна Б. Уинни (Glenna B. Winnie),
Стивен Боас (Steven Boas)

Дефицит α_1 -антитрипсина в гомозиготном состоянии — важная причина тяжелой панацинарной эмфиземы у взрослых старше 20–30 лет, а также заболеваний печени у детей. Вместе с тем в качестве причины заболеваний легких детского возраста это патологическое состояние выступает довольно редко (см. п. 439.6). α_1 -антитрипсин и другие сывороточные ингибиторы протеаз служат важным фактором защиты от ферментов лизированных бактерий и лейкоцитов легких. Дефицит этих ингибиторов ведет к накоплению протеолитических ферментов, разрушению ткани легких и последующему развитию эмфиземы. Концентрация протеаз (например, эластазы) в лейкоцитах больного — важный фактор прогноза тяжести поражения легких при заданном уровне α_1 -антитрипсина.

Клинические проявления. Тип и концентрация α_1 -антитрипсина наследуется серией кодоминантных аллелей, расположенных в сегменте 14q32.1. Влияние генотипа человека на вероятность развития заболеваний печени описано в п. 439.6. Раннее развитие эмфиземы взрослых, сочетающееся с дефицитом α_1 -антитрипсина, наблюдается чаще всего у лиц, гомозиготных по аллелю Z (фенотип PiZZ). Несколько реже это заболевание встречается у обладателей аллелей Z и S, а также нулевых аллелей данного локуса. У большинства больных с фенотипом PiZZ заболевания легких в детском возрасте выражены незначительно или отсутствуют. Иногда у них появляются ранние признаки хронического заболевания легких в виде кашля, одышки, хрипов и панацинарной эмфиземы, выявляемой по результатам биопсии легкого. Куре-

ние существенно увеличивает риск эмфиземы при наличии мутантных аллелей локуса Pi. Массовые обследования новорожденных с целью выявления фенотипа PiZZ не влияют на частоту курения родителей, однако существенно снижают показатели курения у подростков из группы риска.

При физикальном обследовании удается обнаружить задержку развития, увеличение переднезаднего размера грудной клетки, коробочный звук при перкуссии, сухие хрипы в случае сопутствующей активной инфекции, а также симптом барабанных палочек. Из-за низкого стояния диафрагмы и венозного застоя пальпируется увеличенная печень и селезенка. По данным рентгенографии грудной клетки отмечают увеличение прозрачности легких и снижение уровня диафрагмы. КТ грудной клетки позволяет обнаружить усиление легочного рисунка в нижних отделах, а в ряде случаев — бронхоэктазы. С помощью иммуноферментного метода выявляют низкий уровень α_1 -антитрипсина; фенотип конкретного человека оценивают электрофорезом. Генотип определяют путем ПЦР.

Лечение. Лечение заключается в заместительной терапии α_1 -антитрипсина, полученного из человеческой плазмы. Нормальный уровень этого ингибитора составляет 180–280 мг%, однако снижение до 80 мг% не критично в плане развития эмфиземы. Поэтому последний показатель и принят за целевой уровень при заместительной терапии у лиц с дефицитом α_1 -антитрипсина. Обратите внимание, что подобное лечение не несет риска заражения гепатитом и другими вирусными заболеваниями доноров, поскольку антитрипсин обладает хорошими термостабильными свойствами, а патогенные вирусы при нагревании разрушаются. Тяжелых побочных эффектов лечения не отмечено. FDA одобрило применение очищенного фермента, выделенного из крови донора, для лечения больных с фенотипами PiZZ и Pi00. Вместе с тем эффективность этого метода до конца не изучена из-за отсутствия масштабных плацебо-контролируемых исследований. Заместительная терапия имеет более выраженный эффект у лиц с обструктивным заболеванием средней степени тяжести (ОФВ₁ 30–65 % от должного) либо при выраженном прогрессировании заболевания. Широкое применение препарата сдерживается его недостаточным количеством на рынке, хотя в последнее время стали получать рекомбинантный α_1 -антитрипсин. Ингаляционное применение этого ферментного ингибитора продемонстрировало

большую эффективность и позволило снизить общую дозу препарата. У соматической генотерапии весьма перспективные результаты, однако метод вирусных векторов до настоящего времени не позволяет добиться стойкого эффекта.

Симптоматическое лечение включает своевременное назначение антибактериальной терапии при развитии пневмонии, обязательную иммунизацию пневмококковой и противогриппозной вакциной, а также бронходилататоры. Всем больным настоятельно рекомендуют отказаться от курения. Подобная терапия показана также близким родственникам больных с фенотипом PiZZ и Pi00 даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания. У лиц с фенотипом PiMZ риск развития заболеваний легких не повышен. Клиническая значимость PiSZ неясна, однако большинство исследователей склоняются к мнению о необходимости симптоматического лечения этих пациентов. Каждому больному с дефицитом ингибиторов протеаз следует объяснить, что вероятность развития эмфиземы легких в значительной степени зависит от факторов внешней среды, инфекционных заболеваний дыхательных путей и, особенно, от курения. Несмотря на очевидную пользу массовых исследований на предмет оценки уровня ингибиторов протеаз, существуют противники этих методик. Большинство из них объясняют свою позицию последующими трудностями при устройстве на работу, а также ущемлением прав медицинских страховых компаний.

ЛИТЕРАТУРА

- Abboud R. T., Ford G. T., Chapman K. R. Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha₁-antitrypsin deficiency. A position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2001; 8: 81–8.
- Burrows J. A., Willis L. K., Perlmutter D. H. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1796–801.
- Cox D. W., Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 371–5.
- Hubbard R. C., Crystal R. G. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung* 1990; 168(Suppl.): 565–78.
- Schievink W. I., Puurola M. R., Meyer F. B. et al. Giant intracranial aneurysm and Sibromuscular dysplasia in an

adolescent with alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Neurosurg* 1996; 85: 503–6.

Theelin T., Soeger T., McNeil T. F. Primary prevention in a high-risk group: Smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr* 1996; 85: 1207–12.

Wiebicke W., Niggemann B., Fischer A. Pulmonary function in children with homozygous alpha 1-protease inhibitor deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 603–7.

Глава 483

Другие заболевания мелких бронхов

Стивен Боас (*Steven Boas*)

483.1. ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ

Облитерирующий бронхиолит — редкое хроническое заболевание бронхиол и еще более мелких дыхательных путей. У детей облитерирующий бронхиолит развивается наиболее часто на фоне инфекции дыхательных путей (аденовирусная, микоплазменная инфекция, корь, грипп, коклюш). Другие причины включают болезни соединительной ткани (ювенильный ревматоидный артрит, СКВ, склеродермия), контакт с ингаляционными токсическими веществами, а также трансплантацию легкого или костного мозга. Облитерирующий бронхиолит возможен во всех возрастных группах; по данным аутопсии его распространенность составляет 2:1000.

Патогенез. В ряде случаев воспаление терминальных бронхиол, дыхательных бронхиол и альвеолярных ходов приводит к облитерации просвета дыхательных путей. Для облитерирующего бронхиолита характерно повреждение эпителия, сопровождающееся его измененной репарацией. Частичная или полная обструкция дыхательных путей может привести к эффекту воздушной ловушки (задержке воздуха в альвеолах) или образованию ателектазов. Облитерирующий бронхиолит с карнификацией — фиброзирующее заболевание легких с облитерирующим бронхиолитом, распространением воспалительного процесса от дистальных альвеолярных ходов до альвеол и про-

лиферацией фибробластов. Синдромом облитерирующего бронхиолита называют хроническое отторжение трансплантата легкого вследствие прогрессирующего поражения дыхательных путей, гистологически напоминающего облитерирующий бронхиолит. Вместе с тем этиология синдрома облитерирующего бронхиолита до конца не установлена. Вполне возможно, что она не имеет связи с истинными причинами облитерирующего бронхиолита у лиц без трансплантации легких в анамнезе.

Клинические проявления и диагностика. К начальным признакам облитерирующего бронхиолита относят кашель, лихорадку, цианоз и угнетение дыхания. На этой стадии заболевание напоминает пневмонию, бронхит или бронхиолит. Прогрессирование облитерирующего бронхита сопровождается увеличением одышки, появлением кашля с мокротой и хрипов. Рентгенограмма грудной клетки изменена незначительно по сравнению с данными физикального обследования. В ряде случаев отмечают повышение прозрачности легких и очаговые инфильтраты. Иногда развивается синдром Суайра–Джеймса (одностороннее повышение прозрачности легких). Результаты исследования ФВД могут существенно различаться, однако чаще всего они демонстрируют нарушение дыхания по обструктивному типу. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких демонстрирует типичную картину легких, «изъеденных молью», отражающую как нарушения вентиляции, так и перфузии. На КТ грудной клетки часто очаги повышенной прозрачности и бронхоэктазы. «Золотым стандартом» диагностики облитерирующего бронхиолита и облитерирующего бронхиолита с карнификацией служит открытая или трансбронхиальная биопсия легких.

Лечение. Радикальных способов лечения заболевания не существует. В ряде случаев эффективны кортикостероиды. Точные данные об успешности применения иммуномодулирующих препаратов — такролимуса и антитимоцитарного глобулина — у больных с развившимся синдромом облитерирующего бронхиолита после трансплантации легкого отсутствуют. В качестве основного метода лечения облитерирующего бронхиолита с карнификацией применяют кортикостероиды для приема внутрь; длительность терапии при условии прогрессирования заболевания может составлять до 1 года. Отсутствие у больного прогрессирования

или клинических признаков заболевания служит показанием к наблюдению.

Прогноз. Существуют сведения о молниеносном течении облитерирующего бронхиолита, когда быстрое ухудшение состояния больного завершается смертью по прошествии нескольких недель. В большинстве же случаев при отсутствии трансплантации легких в анамнезе заболевание приобретает хроническое течение. В отличие от облитерирующего бронхиолита, полное восстановление функции легких при облитерирующем бронхиолите с карнификацией наблюдается в 60–80 % случаев. Вместе с тем этот показатель зависит от основного системного заболевания. Рецидивы облитерирующего бронхиолита с карнификацией наблюдаются особенно часто у лиц, продолжительность приема кортикостероидов которыми составила менее 1 года. Рецидив заболевания служит показанием к назначению повторного курса кортикостероидов с приемом препаратов внутрь. В отличие от более распространенного идиопатического облитерирующего бронхиолита с карнификацией, прогрессирующее заболевание с сопутствующим ОРДС встречается реже, однако вероятность летального исхода при нем значительно выше.

Литература

- Epler G. R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 158–64.
- Epler G. R., Colby T. V., McLoud T. C. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312: 152–8.
- Hardy K. A., Schidlow D. V., Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. Chest 1988; 93: 460–6.
- Zhang L., Irion K., Kozakewich H. et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 341–50.

483.2. Фолликулярный бронхит

Фолликулярный бронхит — лимфопролиферативное заболевание легких, характеризующееся появлением лимфоидных фолликулов по ходу дыхательных путей (преимущественно, бронхов и бронхиол). Фолликулярный бронхит довольно редок у детей. Несмотря на отсутствие четких сведений относительно этиологии заболевания, ряд исследователей предполагают его инфекционную причину. Начало симптомов заболевания проявляется преимущественно в возрасте 6 нед., а мак-

симальная выраженность приходится на период 6–18 мес. К характерным клиническим признакам заболевания относят кашель, умеренное угнетение дыхания, лихорадку и звучные хрипы (обычно — стойкие). Известны случаи рецидивов фолликулярного бронхита. Рентгенография грудной клетки в начале заболевания обнаруживает отсутствие существенных изменений, однако по мере развития фолликулярного бронхита отмечаются задержка воздуха в альвеолах (эффект воздушной ловушки) и усиление легочного рисунка. На КТ грудной клетки сетчатое поражение легких. Окончательный диагноз ставят на основании открытой биопсии легкого. В ряде случаев при фолликулярном бронхите эффективны кортикостероиды. Прогноз заболевания может быть различным. В одних случаях наблюдают легкое обструктивное поражение, в других — тяжелое прогрессирующее угнетение функции легких.

Литература

- Bramson R. T., Cleveland R., Blickman J. G. et al. Radiographic assessment of follicular bronchitis in children. AJR Am J Roentgenol 1996; 166: 1447–50.
- Kinane B. T., Mansell A. L., Zwerdling R. G. et al. Follicular bronchitis in the pediatric population. Chest 1993; 104: 1183–6.
- Yousem S. A., Colby T. V., Carrington C. B. Follicular bronchitis/bronchiolitis. Hum Pathol 1985; 16: 700–6.

483.3. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ МИКРОЛИТИАЗ

В настоящее время имеются сведения о 400 случаях этого необычного заболевания. Несмотря на отсутствие четких сведений относительно природы заболевания, клинические проявления известны достаточно хорошо. Формирование пластинчатых кристаллов фосфата кальция в альвеолах создает классическую рентгенологическую картину заболевания (рис. 483.1).

Эпидемиология и этиология. Несмотря на то что средний возраст в момент постановки диагноза составляет около 35 лет, начальные признаки заболевания можно заметить еще в детском возрасте. В 50 % случаев заболевание имеет четкий наследственный характер; вероятный тип наследования — аутосомно-рецессивный. В некоторых семьях отмечают быстрое прогрессирование забо-



Рис. 483.1. Рентгенограмма грудной клетки мальчика 7 лет, страдающего легочным альвеолярным микролитиазом (Clark R. B. III, Johnson F. C. Idiopathic pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and brief review of the literature. Pediatrics 1961; 28: 650)

левания. Кроме того, в качестве причины легочного альвеолярного микролитиаза могут выступать факторы внешней среды (например, песок). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Довольно большой процент больных — выходцы из Турции.

Клинические проявления. Чаще всего больные с легочным альвеолярным микролитиазом жалуются на одышку во время физической нагрузки и сухой кашель. Физикальное обследование позволяет обнаружить звучные хрипы на вдохе и ослабление дыхания. Симптом барабанных палочек более характерен для поздней стадии заболевания. В большинстве случаев отмечают несоответствие между клиническими и рентгенологическими признаками. На ранней стадии заболевания какие-либо симптомы поражения дыхательной системы отсутствуют. К осложнениям легочного альвеолярного микролитиаза относят пневмоторакс, образование плевральных спаек и кальцификатов, утолщение плевры, образование булл на верхушке легких, а также отложение кристаллов за пределами легких (в почках, предстательной железе, симпатическом стволе и яичках).

Диагностика. По данным рентгенографии грудной клетки обнаруживают двусторонние инфильтраты в виде так называемой песчаной бури, которые имеют максимальную плотность в нижних

и средних долях легких (см. рис. 483.1). На КТ легких мелкоочаговые затенения, которые наиболее выражены вдоль межальвеолярных перегородок и по ходу дистальных бронхиол, особенно в нижних и задних отделах. Сцинтиграфия легких с ^{99m}Tc выявляет диффузное распределение радиофармпрепарата. Открытая или трансбронхиальная биопсия легкого позволяет обнаружить в просвете альвеол пластинчатые кристаллы размером 0,1–0,3 мм. Несмотря на отсутствие признаков поражения легкого на ранней стадии заболевания, по мере его прогрессирования отмечают пневмосклероз. Пластинчатые кристаллы обнаруживают и при исследовании мокроты, однако это непатогномонично для альвеолярного легочного микролитиаза и нехарактерно для детского возраста. Результаты исследования ФВД свидетельствуют о нарушениях по рестриктивному типу. По мере прогрессирования заболевания нарушается диффузия газов, а пробы с физической нагрузкой показывают нарастание гипоксемии. Дифференциальную диагностику легочного альвеолярного микролитиаза следует проводить с саркоидозом, милиарным туберкулезом, гемосидерозом, диссеминированным гистоплазмозом, кальцинозом легких и метастатическими кальцификатами легких.

Лечение. Специфическое лечение отсутствует, хотя некоторым больным с переменным эффектом назначают глюкокортикоиды, этидронат натрия и БАЛ. В ряде случаев больным с легочным альвеолярным микролитиазом проводят трансплантацию легкого, однако возможность рецидива заболевания в данном случае не исключена.

Прогноз. Прогрессирующее поражение легких приводит к развитию легочного сердца, суперинфекции или даже смертельному исходу. Из-за наследственного характера заболевания при выявлении одного больного необходимо комплексное обследование всех членов его семьи.

Литература

- Edelman J. D., Bavaria J., Kaiser L. R. et al. Bilateral sequential lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. Chest 1997; 112: 1140–4.
- Erelel M., Kiyani E., Cuhadaroglu C. et al. Pulmonary alveolar lithiasis in two siblings. Respiration 2001; 68: 327–30.
- Helbich T. H., Wojnarovsky C., Wunderbaldinger P. et al. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 635.
- Schmidt H., Lorcher U., Kitz R. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in children. Pediatr Radiol 1996; 26: 33–6.

Voile E., Kaufmann H. J. Pulmonary alveolar microlithiasis in pediatric patients — review of the world literature and two new observations. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 439–42.

Wallis C., Whitehead B., Malone M. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: Diagnosis by transbronchial biopsy. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 62–4.

Глава 484

Врожденные заболевания легких

Томас П. Грин (Thomas P. Green),
Джонатан Д. Файндер
(Jonathan D. Funder)

484.1. АГЕНЕЗИЯ И АПЛАЗИЯ ЛЕГКИХ

Агенезия легких отличается от гипоплазии полным отсутствием легких. Различия агенезии и аплазии сводятся к сохранению в последнем случае отдельных фрагментов или участков бифуркации бронхов. Двусторонняя агенезия, несовместимая с жизнью, проявляется тяжелым угнетением дыхания и дыхательной недостаточностью. Определенная доля больных представляет собой потомков близкородственных браков, что свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе наследования агенезии. Односторонняя агенезия и гипоплазия легкого имеют неспецифические проявления, поэтому при жизни выявляют лишь около $1/3$ подобных случаев. Иногда заболевание имеет клиническую картину осложнений стеноза трахеи и крупных бронхов и/или трахеобронхомаляции. Одно из последствий отсутствия правого легкого — сдавление трахеи аортой, что сопровождается типичными клиническими проявлениями. Поэтому показатели осложнений и смертности больных с агенезией правого легкого существенно выше по сравнению с левым легким. Агенезия легких часто сопровождается другими наследственными аномалиями — синдромом VACTERL (Vertebral defects — пороки развития позвоночника, Anal atresia — атрезия заднего прохода, Cardiac defects — пороки сердца, Tracheo-Esophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Radial dysplasia — дисплазия лучевой кости, Limb abnormalities — пороки развития конечностей), ипси-

латеральные пороки развития костей лицевого черепа и других отделов скелета, а также аномалии ЦНС. Компенсаторное увеличение второго легкого компенсирует нарушения газообмена, однако смещение средостения ведет к сколиозу и сдавлению дыхательных путей.

484.2. ГИПОПЛАЗИЯ ЛЕГКИХ

Гипоплазия легких в большинстве случаев сочетается с другими внутриутробными дефектами развития, которые также влияют на нормальную функцию легких. Деформация грудного отдела позвоночника и грудной клетки, выпот в плевральную полость при водянке плода, кистозные аденоматозные мальформации, а также врожденная диафрагмальная грыжа ограничивают развитие легкого. Любые состояния, приводящие к маловодию (почечная недостаточность плода, преждевременное излитие вод), также могут вызвать задержку развития легких. Последняя проявляется замедлением ветвления сосудов и бронхов легких, ограничивая в последующем площадь газообмена. Гипоплазия легкого сопровождается снижением как количества альвеол (до 67 %), так и числа ветвлений бронхов (до 50 %). Маловодие или аномалии строения грудной клетки приводят к развитию двусторонней гипоплазии легких. Вместе с тем врожденная односторонняя диафрагмальная грыжа или кистозная аденоматозная мальформация в результате смещения диафрагмы вызывает гипоплазию контралатерального легкого, хотя степень этой гипоплазии существенно меньше по сравнению с ипсилатеральным легким.

У новорожденных гипоплазию легких выявляют только в том случае, когда степень ее проявления довольно велика, либо при условии развития упорной легочной гипертензии. Чаще всего этим больным проводят ИВЛ с повышенным содержанием кислорода во вдыхаемой смеси из-за выраженного угнетения дыхания и гипоксии. В качестве специфической терапии легочной гипертензии применяют закись азота. Вместе с тем при тяжелой гипоплазии объем циркуляторного русла легких может быть недостаточен для поддержания жизни. Этим детям назначают экстракорпоральную мембранную оксигенацию, которая позволяет пережить критический период заболевания и повысить общий показатель выживаемости.

484.3. КИСТОЗНАЯ АДЕНОМАТОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ

Кистозная аденоматозная мальформация — одна из самых распространенных врожденных аномалий легких, сопровождается образованием гамартом и очагов дисплазии ткани легкого, которые чаще всего имеют одностороннюю локализацию.

Патоморфология. Описано три гистологических типа заболевания, хотя зависимость гистологического типа и прогноза весьма спорная. 1-й тип — макроцистарный — характеризуется наличием одной или нескольких крупных (диаметром более 2 см) кист, выстланных реснитчатым многоядным эпителием. Стенка кисты представлена гладкомышечными клетками и эластическими волокнами соединительной ткани. У $1/3$ больных в состав эпителия выстилки входят секреторные клетки. Хрящ стенки кисты встречается крайне редко; выживаемость этих больных достаточно высока. 2-й тип кистозных аденоматозных мальформаций — микроцистарный — характеризуется наличием множества мелких кист, имеющих сходное с 1-м типом гистологическое строение. 2-й тип часто сочетается с множеством других врожденных аномалий, а потому имеет неблагоприятный прогноз. 3-й тип характеризуется наличием солидных бронхиолоподобных структур, выстланных кубовидным реснитчатым эпителием и отделенных от остальной ткани легкого зоной лишенных ресничек кубовидных клеток. Этот гистологический тип имеет наихудший прогноз и часто несовместим с жизнью.

Причиной данного заболевания служит нарушение эмбриогенеза на сроке до 35 сут, сопровождаемое недостаточным развитием терминальных отделов бронхов. Гистологическое исследование биоптата легкого позволяет выявить минимальное количество нормальной ткани, тогда как железистый компонент представлен весьма значительно. Кисты встречаются очень часто; хрящи практически отсутствуют. Наличие хрящей свидетельствует о возможном нарушении эмбриогенеза на сроке 10–24 нед.

Диагностика. Более значимым фактором по сравнению с гистологической картиной служит размер патологического образования и степень прогрессирования в период внутриутробного развития, а также в раннем постнатальном периоде. Пренатальную диагностику кистозной аденоматозной мальформации проводят с помощью УЗИ.

В одном из исследований 16 больных точный диагноз был выставлен в большинстве случаев при сроке 21–23 нед. (максимальный диапазон — 18–36 нед.). Многоводие отмечали в 25 % случаев. Все состояния, которые сопровождаются прогрессирующим смещением средостения и водянкой плода, в большинстве случаев несовместимы с жизнью. Крупные патологические образования ведут к сдавлению окружающих тканей, способствуя гипоплазии легкого с контралатеральной стороны (см. п. 484.2). Вместе с тем даже очень крупные образования, выявляемые на ранних сроках беременности, способны к спонтанному разрешению или значительному уменьшению относительных размеров. Функция легких у таких детей может быть всецело сохранена.

Клинические проявления. К первым проявлениям заболевания в неонатальный период относят угнетение дыхания, частые инфекции дыхательных путей и пневмоторакс. В ряде случаев заболевание можно принять за диафрагмальную грыжу. При наличии мелких кист первые проявления заболевания отмечают в среднем детском возрасте в виде краткосрочных рецидивирующих эпизодов инфекционного поражения легких или синдрома острой боли в груди. Вследствие смещения средостения в сторону, противоположную поражению, дыхание в процессе аускультации может быть ослаблено. По данным рентгенографии грудной клетки обнаруживают кистозные объемные образования легких, которые иногда сопровождаются смещением средостения. В ряде случаев обнаруживают горизонтальные уровни жидкости, характерные для абсцесса легкого.

Лечение. Ввиду значительного увеличения числа первичных новообразований легких в отдаленном периоде всем больным с данным заболеванием показано хирургическое удаление пораженной доли.

484.4. СЕКВЕСТРАЦИЯ ЛЕГКИХ

Секвестрация легких — врожденная аномалия, имеющая внутри- или внелегочный характер в зависимости от наличия или отсутствия поражения висцеральной плевры. Последние термины более предпочтительны по сравнению с принятыми ранее «экстралобарная» или «интралобарная секвестрация». В большинстве случаев секвестры имеют внутрилегочную локализацию.

Патофизиология. Характерной особенностью участка секвестрации служит кровоснабжение из отдельных крупных центральных артерий (чаще всего — из аорты). Возврат крови осуществляется в правое предсердие через нижнюю полую вену. Таким образом, секвестр легкого выступает в роли объемного образования грудной клетки, которое не участвует в газообмене и не способствует сбросу крови слева направо. Большая часть секвестров не имеет сообщения с воздухоносными путями, а потому не вызывает увеличения мертвого пространства. Сообщение с бронхами может образоваться вследствие прорыва ограниченного очага инфекции и в окружающие ткани. Дополнительная коллатеральная вентиляция внутрилегочных образований осуществляется через поры Кона. Для интралобарных и экстралобарных секвестров характерны те же нарушения эмбриогенеза, что и для дивертикулов пищевода. Вместе с тем существует мнение об инфекционной природе интралобарных секвестров, поскольку воспаление легочной паренхимы действительно может способствовать образованию кист и гипертрофии системных артерий. Это подтверждается крайне редкой распространенностью интралобарных секвестров по данным аутопсии среди новорожденных. Нередко при гистологическом исследовании легочного секвестра обнаруживают ткани желудка, поджелудочной железы и кисты. Ряд исследователей полагают, что интралобарные секвестры служат проявлением кистозной аденоматозной мальформации.

Клинические проявления и лечение. Чаще всего *внутрилегочные секвестры*, лишенные собственной плевры, обнаруживают в нижней доле. У больного обычно имеются признаки воспалительного заболевания легких, а в более старшем возрасте развивается кровохарканье. Рентгенография грудной клетки при отсутствии активного воспаления позволяет обнаружить объемное образование, в проекции которого можно выявить уровень жидкости. В фазе активного воспаления контуры образования приобретают размытый характер. Частота секвестрации правого и левого легких аналогична. Лечение состоит в хирургическом удалении всей пораженной доли легкого либо ее сегмента.

Внелегочная секвестрация встречается значительно чаще у мужчин и в большинстве случаев поражает левое легкое. К сопутствующим аномалиям относят удвоение кишки, нарушения строения позвоночника и гипоплазию легкого. Чаще

всего заболевание выявляют случайно в процессе планового рентгенологического обследования. Иногда внелегочная секвестрация сопровождается воспалительным заболеванием легких и сердечной недостаточностью. Лечение сводится к хирургической резекции пораженного участка. Субдиафрагмальная внелегочная секвестрация определяется в виде объемного образования брюшной полости при УЗИ беременной. В настоящее время доказано, что легочные секвестры плода способны к самостоятельному разрешению.

При физикальном обследовании обнаруживают зону притупления легочного звука и ослабления дыхания над очагом поражения. В фазе инфекционного воспаления возможны хрипы. Аускультация над всей поверхностью легких помогает выявить систолический либо систолодиастолический шум. Перед хирургическим вмешательством помимо рентгенографии грудной клетки необходимы дополнительные исследования. Бронхография позволяет выявить объемное образование в пределах грудной клетки, которое не имеет сообщения с воздухоносными путями. УЗИ помогает исключить диафрагмальную грыжу. В большинстве случаев показано хирургическое лечение. Для подтверждения диагноза и оценки кровоснабжения патологического образования перед оперативным вмешательством выполняют аортографию. Вместе с тем в настоящее время этот метод повсеместно заменили доплеровское исследование и МРТ. Выявление источника кровоснабжения патологического образования позволяет планировать ход операции и избежать смертельно опасных осложнений.

484.5. БРОНХОГЕННЫЕ КИСТЫ

Бронхогенные кисты развиваются в результате чрезмерного расширения дивертикула первичной кишки, дающего начало трахее на сроке внутриутробного развития до 16 нед. В большинстве случаев бронхогенные кисты выстланы реснитчатым эпителием и обнаруживаются в правом легком рядом с центральными структурами (трахея или пищевод). Иногда обнаруживают периферические бронхогенные кисты с поражением нижних долей. Диагноз основан на выявлении сдавления окружающих структур по мере роста кисты. Если диагностику заболевания проводят после развития инфекционных осложнений, гистологическое подтверждение диагноза может быть весьма затруд-

нительно (воспаление приводит к уничтожению реснитчатого эпителия). Клинические проявления легочной кисты при рождении обычно отсутствуют. По мере роста ребенка кисты увеличиваются в размерах или воспаляются, что сопровождается характерной клинической симптоматикой (лихорадка, боль в груди и влажный кашель). При рентгенографии грудной клетки обнаруживают кисту с характерным горизонтальным уровнем жидкости; дополнительную информацию получают с помощью КТ или эзофагографии с барием. Лечение кист сводится к их иссечению после адекватной антибиотикотерапии. Показатель инфицирования кист составляет 75–90 %, поэтому даже при случайном обнаружении этих патологических образований показано их хирургическое лечение.

484.6. ВРОЖДЕННАЯ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЯ ЛЕГКИХ

Это заболевание с существенным расширением лимфатических протоков по всему объему легких может развиваться при ряде патологических состояний. Так, обструкция легочных вен способствует повышению давления в кровеносных сосудах, что передается и на систему лимфатических сосудов. Генерализованная лимфангиэктазия — это системное заболевание с поражением большинства органов и систем, особенно кишечника. Вместе с тем встречаются случаи изолированной лимфангиэктазии легких.

У детей с выраженной обструкцией вен легких или тяжелой лимфангиэктазией легких отмечают одышку и цианоз уже в неонатальный период. На рентгенограмме грудной клетки линейные тени и сетчатая перестройка легочного рисунка. У непораженной зоны легких на общем фоне повышена прозрачность. Объемный характер образования, а также снижение податливости легких приводят к увеличению работы дыхательной мускулатуры. Диагноз ставят на основании данных катетеризации правых отделов сердца, КТ и открытой биопсии легкого. Лечение симптоматическое и включает ингаляции кислорода, ИВЛ, а также поддержание адекватного водного баланса с помощью диуретиков. Первичная лимфангиэктазия легких и обструкция легочных вен способствуют выраженному угнетению функции легких, а в неонатальный период часто приводят к смерти. В ряде случаев обструкция легочных вен обусловлена по-

ражением левых отделов сердца, поэтому лечение основного заболевания способствует избавлению от большинства осложнений. Генерализованная лимфангиэктазия сопровождается умеренным поражением легких, поэтому медиана выживаемости детей существенно увеличена.

484.7. ГРЫЖА ЛЕГКОГО

Грыжей легкого называют его выпячивание за пределы грудной клетки в норме. Врожденные грыжи встречаются в 20 % случаев. К предрасполагающим факторам относят травму или операцию на грудной клетке, а также муковисцидоз и бронхиальную астму, поскольку все эти состояния сопровождаются увеличением внутригрудного давления. Кроме того, в качестве этиологического фактора может выступать врожденная слабость надплевральной мембраны или мышц шеи. Более 50 % врожденных грыж и большинство приобретенных — шейные. Врожденные шейные грыжи обычно распространяются вперед через пространство между передней шейной и грудиноключично-сосцевидной мышцами. Сзади распространению шейной грыжи препятствует трапециевидная мышца, а сбоку — три лестничные мышцы.

Характерный признак грыжи — объемное образование в шейной области, которое становится видно при натуживании или кашле. В ряде случаев грыжу диагностируют при случайном рентгенологическом исследовании. Данные физикального обследования обычно без патологии, за исключением пробы с натуживанием, при которой на шею появляется мягкое объемное образование. Лечение в большинстве случаев не требуется; возможно самостоятельное разрешение грыжи. Следует помнить, что шейные грыжи существенно затрудняют катетеризацию яремной и подключичной вен.

Паравертебральные или парастеральные грыжи обычно сочетаются с аномалиями строения ребер. Межреберные грыжи обычно развиваются по парастеральной линии в тех точках, где наружные межреберные мышцы отсутствуют. Распространению грыж сзади препятствуют глубокие мышцы спины. В качестве провоцирующих факторов межреберных грыж рассматривают натуживание, кашель или игру на музыкальных инструментах, однако в большинстве случаев у больных имеет место дефект грудной стенки.

Хирургическое лечение грыж легкого проводят обычно по косметическим соображениям. У больных с хроническим легочным заболеванием, которое сопровождается постоянным кашлем, и при наличии противопоказаний к приему противокашлевых лекарственных средств возможны рецидивы грыж легкого.

484.8. ДРУГИЕ ВРОЖДЕННЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ЛЕГКОГО

Врожденная долевая эмфизема и кисты легкого. См. гл. 481.

Артериовенозные мальформации легких. См. гл. 526 и 537.

Бронхобилиарный свищ. Эта редкая патология может вызвать угрожающие жизни осложнения в неонатальный период, однако чаще всего точный диагноз ставят только по достижении зрелого возраста. Бронхобилиарный свищ развивается между правым средним долевым бронхом и левым печеночным протоком. Для всех больных характерны тяжелые воспалительные заболевания легких, развивающиеся еще в раннем детстве. Для постановки окончательного диагноза необходимы эндоскопическое и бронхоскопическое исследования либо диагностическая операция. Хирургическое лечение включает иссечение всей внутригрудной части свища. Если брюшная часть свища не сообщается с билиарной системой или двенадцатиперстной кишкой, этот участок также может быть резецирован. Бронхобилиарные сообщения могут быть приобретенными вследствие инфекционного заболевания печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Bagolan P., Nahom A., Giorlandino C.* et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: Clinical evolution and management. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 879–82.
- Bhalla M., Leitman B. S., Forcade C.* et al. Lung hernia: Radiographic features. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 51.
- Carpentieri D. F., Guttenberg M., Quinn T. M., Adzick N. S.* Subdiaphragmatic pulmonary sequestration: A case report with review of the literature. *J Perinatal* 2000; 20: 60.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 20-1996. *N Engl J Med* 1996; 334: 1726.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 14-1991. *N Engl J Med* 1991; 324: 980.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 31-1989. *N Engl J Med* 1989; 321: 309.

- Fokstuen S., Schinzel A.* Unilateral lobar pulmonary agenesis in sibs. *J Med Genet* 2000; 37: 557.
- Garcia-Pena P., Lucaya J., Hendry G. M.* et al. Spontaneous involution of pulmonary sequestration in children: A report of two cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 266–70.
- Gauderer M. W. L., Oiticica C., Bishop H. C.* Congenital bronchobiliary fistula: Management of the involved hepatic segment. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 452.
- Glenn C., Bonekat W., Cua A.* et al. Lung hernia. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 260.
- Hernanz-Schulman M.* Cysts and cystlike lesions of the lung. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 631.
- Huber A., Schranz D., Blaha I.* et al. Congenital pulmonary lymphangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 310.
- Husain A. N., Hessel R. G.* Neonatal pulmonary hypoplasia: An autopsy study of 25 cases. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 475.
- Mardini M. K., Nyhan W. L.* Agenesis of the lung: Report of four patients with unusual anomalies. *Chest* 1985; 87: 522.
- Nicolette L. A., Kosloske A. M., Bartow S. A.* et al. Intralobar pulmonary sequestration: A clinical and pathological spectrum. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 802.
- Rubin E. M., Garcia H., Horowitz M. D.* et al. Fatal massive hemoptysis secondary to intralobar sequestration. *Chest* 1994; 106: 954.
- Schwartz D., Reyes-Mugica M., Keller M.* Imaging of surgical diseases of the newborn chest. *Radiol Clin North Am* 1999; 37: 1067–78.
- Verlaet C. W. M., Peters H. M., Semmekrot B. A.* et al. Congenital pulmonary lymphangiectasis presenting as a unilateral hyperlucent lung. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 202.
- Zach M. S.* Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. *Thorax* 2001; 56: 65–72.

Глава 485

Отек легких

Роберт Мазор (Robert Mazor),
Томас П. Грин (Thomas P. Green)

Отеком легкого называют избыточное скопление жидкости в клетках, интерстиции или воздушном пространстве легких. Отек легких — весьма распространенное осложнение ряда патологических процессов.

Патофизиология. К физическим факторам, которые определяют переход жидкости через стенку капилляра, относят давление и осмоляльность по обе стороны от этой мембраны, а также проницае-

мость капилляра. В нормальных условиях фильтрация жидкости из просвета кровеносного сосуда в интерстиций сопровождается ее быстрой реабсорбцией через лимфатическую систему. К факторам, повышающим проницаемость стенки капилляра, относят увеличение давления в легочных капиллярах либо снижение внутрисосудистого онкотического давления (бокс 485.1).

Для того чтобы оценить последствия скопления жидкости в легких, необходимо уяснить распределение последней по четырем пространствам.

1. *Сосудистое пространство* включает все кровеносные сосуды, принимающие участие в обмене жидкости с интерстицием. Сосудистое пространство отделено от интерстиция эндотелиальными клетками капилляров. Ряд эндогенных медиаторов воспаления, равно как и некоторые экзогенные токсины, способствует увеличению проницаемости эндотелия, что, в свою очередь, приводит к накоплению жидкости в интерстиции.

2. *Интерстициальное пространство* расположено между сосудистым и альвеолярным пространством. Таким образом, при перемещении жидкости из сосудов в альвеолы она минует интерстиций.

3. *Альвеолярное пространство* выстлано альвеолоцитами I и II типов. В последнее время доказано, что именно эти клетки играют главную роль в процессе активного транспорта жидкости из альвеолярного пространства.

4. *Лимфатическое пространство* представлено густой сетью лимфатических сосудов, которые дренируют избыточную жидкость из альвеолярного и интерстициального пространства.

Этиология. В боксе 485.1 представлены основные этиологические факторы отека легких. Клинические особенности данного патологического состояния могут варьировать в зависимости от механизма его развития.

Повышение давления в легочных сосудах (*капиллярное гидростатическое давление*) ведет к увеличению тока жидкости через капиллярную мембрану. Нарушение сократительной функции левых отделов сердца (например, при миокардите) либо регургитация крови в левых отделах (при поражении клапанов) способствуют увеличению легочного давления, равно как и обструкция легочных вен.

Причиной повышенной проницаемости стенки капилляра в большинстве случаев служит повреждение эндотелия. Вследствие довольно активного

◆ Бокс 485.1. Причины отека легких

Увеличение давления в капиллярах легкого

- Кардиогенные причины, например левожелудочковая недостаточность
- Некардиогенные причины, например обструкция легочных вен, фиброз легочных вен, опухоли средостения

Увеличение проницаемости капилляров

- Бактериальная и вирусная пневмония
- ОРДС
- Циркуляция токсинов
- Выделение вазоактивных веществ — гистамина, лейкотриенов, тромбоксанов
- Повышение проницаемости капиллярного русла (например, при сепсисе)
- Имунные (например, посттрансфузионные) реакции
- Вдыхание табачного дыма
- Аспирационная пневмония/пневмонит
- Утопление
- Лучевой пневмонит
- Уремия

Несостоятельность лимфатической системы

- Врожденная или приобретенная

Снижение осмотического давления

- Гипоальбуминемия (например, при почечной или печеночной недостаточности), заболевания с потерей белка, алиментарная дистрофия

Увеличение отрицательного интерстициального давления

- Обструкция верхних дыхательных путей (например, при ложном крупе или эпиглоттите)
- Отек легкого после резкого удаления плеврального выпота

Смешанные или неизвестные причины

- Нейрогенный отек легких
- Отек легких на большой высоте
- Эклампсия
- Панкреатит
- ТЭЛА
- Отек легкого наркоманов

Robin E., Carroll C., Zelis R. Pulmonary edema. N Engl J Med 1973; 288: 239, 292 (2 parts); Desphande J., Wetzel R., Rogers M. In: Textbook of Pediatric Intensive Care, 3rd ed. M. Rogers (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 432–42; с изменениями.

легочного кровотока этот орган крайне чувствителен к токсичным веществам, выделяемым в кровь. Повреждение эндотелия при ряде патологических состояний вызывают как эндогенные медиаторы воспаления (например, ФНО- α , лейкотриены, тромбоксаны), так и вазоактивные вещества (оксид азота, гистамин).

Водный баланс легких зависит в значительной степени от состояния системы оттока жидкости через лимфатические сосуды. В экспериментах было показано, что обструкция лимфатической системы приводит к быстрому отеку легких. Увеличение скорости лимфотока и расширение лимфатических сосудов обуславливают хронический отек.

Ослабление сил, способствующих возвращению жидкости в сосудистое пространство, снижает внутрисосудистое онкотическое давление, что, в свою очередь, способствует развитию отека легких. Подобное состояние наблюдается при перегрузке объемом гипотонических растворов, а также при гипопроteinемии (нефротический синдром, алиментарная дистрофия). Заболевания, сопровождающиеся обструкцией верхних дыхательных путей (например, ложный круп), способствуют росту отрицательного давления интерстиция. К дополнительным факторам отека легкого относят гиперкапнию, гипоксию и транзиторную сердечную недостаточность при существенном росте постнагрузки.

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от механизма развития отека легкого. В большинстве случаев отек интерстиция и альвеол препятствует вентиляции альвеол, ведя к развитию ателектазов и снижая продукцию сурфактанта. Все эти факторы ограничивают податливость легких и снижают дыхательный объем. В попытке сохранить требуемый минутный объем дыхания большой увеличивает работу дыхательной мускулатуры, поддерживая дыхательный объем, и/или повышает частоту дыхания. Накопление жидкости в альвеолярном пространстве сопровождается появлением при аускультации звучных влажных и сухих хрипов, особенно в нижних отделах легких.

Дополнительную информацию предоставляет *рентгенография грудной клетки*. Ранним рентгенологическим признаком служит образование периваскулярных и перибронхиальных муфт в результате отека интерстициального пространства. Диффузное затемнение отражает междолевой отек и растяжение лимфатических сосудов легких. Очаговые тени или ограниченный инфильтрат в легких — признак заполнения жидкостью альвеол на поздней стадии. Дисфункция левого желудочка сопровождается кардиомегалией и усилением сосудистого рисунка легких. КТ грудной клетки демонстрирует, что отек локализуется преимущественно в нижних отделах легких. Изменение по-

ложения тела сопровождается перемещением зоны отека под действием силы тяжести.

Лечение. Лечение больного с отеком легкого должно быть направлено на борьбу с причинами заболевания. Для повышения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и ограничения легочной вазоконстрикции назначают ингаляции кислорода. В случае кардиогенного отека легкого применяют инотропные средства, вазодилататоры и диуретики. Ряд исследователей возражают против широкого назначения диуретиков при отеке легких у взрослых, ссылаясь на то, что основной причиной отека служит не накопление, а перераспределение жидкости. Вместе с тем эта группа препаратов весьма эффективна при условии перегрузки объемом всего организма, что наблюдается при сепсисе, почечной недостаточности и других состояниях. Некоторым больным дают морфин в качестве сосудосуживающего и седативного средства.

Ряд исследований показал высокую эффективность у больных с отеком легкого ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) и самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением. Точный механизм высокой эффективности режима ПДКВ до конца не изучен; однако, скорее всего, он не связан со снижением объема жидкости в легких. Кроме того, самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением предотвращает спадение альвеол, а в ряде случаев — размыкает спавшиеся отделы легкого. Это обстоятельство сопровождается повышением ФОЕ, что, в свою очередь, увеличивает податливость легких, продукцию сурфактанта и снижает сопротивление легочных сосудов. В результате становится возможным снизить работу дыхательной мускулатуры постнагрузку сердца, а также повысить оксигенацию крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Cotter G., Kaluski E., Moshkoviz Y. et al. Pulmonary edema: New insight on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 159–63.
- Crandall E., Matthay M. Alveolar epithelial transport: Basic science to clinical medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 162: 1021–9.
- Deshpande J., Wetzel R., Rogers M. Unusual causes of myocardial ischemia, pulmonary edema, and cyanosis. In: *Textbook of Pediatric Intensive Care*, 3rd ed. / M. Rogers (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 432–42.

Gattinoni L., Pesenti A., Bombino M. et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 824–32.

Robin E., Carroll C., Zelis R. Pulmonary edema. *N Engl J Med* 1973; 288: 239, 292 (2 parts).

Tilden S., Logan J. Lung parenchyma. In: *Textbook of Pediatric Critical Care* / Holbrook (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — P. 526–9.

Глава 486

Аспирация

Джон Л. Коломбо (John L. Colombo)

Аспирация объемного либо токсичного инородного тела в легкие ребенка может сопровождаться острым нарушением дыхания, механической обструкцией крупных или средних дыхательных путей, инфекционными осложнениями или рецидивирующей микроаспирацией (последняя наблюдается при рефлюкс-эзофагите или легкой дисфагии). Данная глава посвящена аспирации объемного либо токсичного инородного тела.

В настоящее время доказано, что у здоровых людей в норме имеет место незначительная аспирация отделяемого из полости носа в нижние отделы легких. Спектр проявлений аспирации варьирует от бессимптомного течения до острых, угрожающих жизни состояний (например, массивная аспирация содержимого желудка или углеводов). В большинстве случаев аспирация требует неотложных действий врача для диагностики и лечения.

Аспирация объемного либо токсичного инородного тела

Содержимое желудка. Аспирация больших объемов чаще всего наблюдается при рвоте. Последствия могут зависеть от показателя pH и объема содержимого желудка: они особо тяжелые при аспирации содержимого объемом более 0,8 мл/кг и pH менее 2,5. Массивная аспирация сопровождается развитием геморрагического пневмонита, ателектазов, ярко выраженной гипоксемии, перераспределением жидкости и отеком легких. Чем ниже pH содержимого желудка, тем быстрее развиваются и дольше сохраняются многочисленные осложнения.

Большая часть клинических явлений развивается в течение 1–2 ч после аспирации. По прошествии 24–48 ч появляются нейтрофильная инфильтрация паренхимы легких, отслоение слизистой оболочки воздухоносных путей и спадение альвеол в виде инфильтратов на рентгенограмме. Аспирация мелких частиц характеризуется существенно более поздним появлением описанных выше изменений. При аспирации содержимого желудка инфекция не оказывает существенного влияния на процесс повреждения легочной ткани. Вместе с тем на поздних этапах вполне возможно развитие вторичной бактериальной пневмонии вследствие угнетения защитных свойств легких.

Углеводороды. Одно из наиболее опасных последствий употребления углеводов внутрь — аспирация с последующим развитием пневмонита. К счастью, тяжелый пневмонит при аспирации углеводов встречается лишь в 2 % случаев, однако прогноз такого поражения обычно неблагоприятен. Ежегодно среди детей и взрослых регистрируют около 20 смертей в результате аспирации углеводов. Определенная доля этого показателя представлена лицами, которые приняли углеводороды с суицидной целью. Большую опасность для легких представляют углеводороды с низким поверхностным натяжением (бензин, скипидар, нафталин) по сравнению с более тяжелыми смазочными маслами. Употребление внутрь более 30 мл углеводорода (средний объем одного глотка взрослого человека) связано с высоким риском тяжелого пневмонита. Одышка и гипоксемия повышают риск развития этого осложнения. Аспирация углеводов сопровождается тяжелым повреждением других органов и систем — печени, головного мозга и сердца. Аритмии сердца провоцируют гипоксия и кислотно-основные и электролитные нарушения.

Некоторые углеводороды обладают более выраженной системной токсичностью. К ним относятся камфору, галогенсодержащие, ароматические углеводороды, а также пестициды и содержащие тяжелые металлы углеводороды. В случае приема этих веществ внутрь искусственная рвота противопоказана, так как может осложниться аспирацией. Если врач все же принял решение о промывании желудка, эта процедура должна проводиться крайне аккуратно с целью профилактики аспирации. В условиях нарушенного сознания больному вводят эндотрахеальную трубку с манжетой, стараясь

избежать рвоты. В каждом случае лечение индивидуальное. О любом отравлении следует известить местный центр отравлений.

К другим веществам, обладающим выраженной токсичностью при аспирации или ингаляции, относятся детскую пудру, хлор, шеллак, бериллий и пары ртути. Непрерывный контакт с низкими концентрациями этих веществ ведет к хроническому поражению легких — интерстициальному пневмониту или образованию гранулем. Для профилактики пневмосклероза применяют кортикостероиды.

Лечение. Если больного удалось интубировать, необходима срочная санация трахеобронхиального дерева. Вместе с тем эффективность бронхоскопии весьма ограничена, за исключением тех случаев, когда она выполняется вскоре после массивной аспирации либо при подозрении на аспирацию объемного образования. Диагноз при бронхоскопии подтверждают гиперемия киля трахеи и обнаружение микроскопических или макроскопических остатков пищи. Нейтрализации кислоты не требуется, поскольку она за очень короткое время завершается эпителием дыхательных путей. При подозрении на аспирацию объемного инородного тела или углеводов у больного оценивают степень оксигенации крови (пульсоксиметрия или исследование газов артериальной крови), проводят рентгенографию грудной клетки. При нормальной оксигенации крови, хорошем самочувствии больного и отсутствии патологических изменений по данным рентгенографии возможна выписка пострадавшего из стационара после завершения наблюдения. Родителям следует объяснить, что при первых симптомах поражения дыхательных путей ребенка следует срочно показать врачу.

При отсутствии патологических изменений по данным клинических и лабораторных исследований ингаляции кислорода не показаны. В более тяжелых случаях необходима интубация трахеи с переводом больного на ИВЛ. Иногда пострадавшим назначают бронходилататоры, хотя их эффективность у этих больных сомнительна. Лечение кортикостероидами показано только на ранних стадиях; вместе с тем эти препараты могут увеличивать риск вторичной инфекции. Обязательная антибиотико-профилактика не практикуется. При высоком риске инфекционных осложнений назначают антибиотики, эффективные против смешанной флоры. Если аспирация развилась в больничных условиях или у больного с хроническим заболеванием лег-

ких, необходимы антибиотики, эффективные против бактерий рода *Pseudomonas* и грамотрицательной кишечной флоры. При массивной аспирации летальность достигает 40–80 %. Последние исследования демонстрируют иную статистику: при поражении трех долей и менее уровень смертности не превышает 5 %. При отсутствии инфекционных или других осложнений выздоровление наступает через 2–3 нед. К отдаленным последствиям относят пневмосклероз и облитерирующий бронхиолит.

Снижение частоты аспирационных осложнений достигается путем введения зонда для энтерального питания дистальнее привратника. Головной конец кровати больного, находящегося на ИВЛ, приподнимают.

ЛИТЕРАТУРА

- Bynum L., Pierce A.* Pulmonary aspiration of gastric contents. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 1129–36.
- Campinos L., Duval G., Couturier M.* et al. The value of early fiberoptic bronchoscopy after aspiration of gastric contents. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1103–5.
- Gleeson K., Eggle D., Maxwell S.* Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111: 1266–72.
- Hickling K. G., Howard R.* A retrospective survey of treatment and mortality in aspiration pneumonia. *Intensive Care Med* 1988; 14: 617–22.
- Mickiewicz M., Gomez H. F.* Hydrocarbon toxicity: General review and management guidelines. *Air Med J* 2001; 20: 8–11.
- Radio D. M., Roche D. A., Brock-Utne J. G.* et al. Critical volume for pulmonary acid aspiration: Reappraisal in a primate model. *Br J Anaesth* 1990; 65: 248–50.

Глава 487

Хроническая рецидивирующая аспирация

Джон Л. Коломбо (John L. Colombo)

Рецидивирующая аспирация содержимого желудка, полости носа или рта ведет к поражению дыхательных путей в виде рецидивирующего бронхита или бронхиолита, рецидивирующей пневмонии, ателектазов, хрипов, кашля, апноэ и ларингоспазма.

В итоге развиваются хроническое гранулематозное воспаление легочной паренхимы, пневмосклероз, аспирационная пневмония и облитерирующий бронхиолит. Заболевания, лежащие в основе рецидивирующей аспирации, представлены в боксе 487.1.

◆ **Бокс 487.1.** Состояния, предрасполагающие к развитию аспирации у детей

Анатомические и механические факторы

- Трахеопищеводный свищ
- Расщелина гортани
- Сосудистое кольцо
- Расщелина неба
- Микрогнатия
- Макроглоссия
- Ахалазия кардии
- Инородное тело пищевода
- Трахеостомия
- Наличие эндотрахеальной трубки
- Наличие назогастрального зонда
- Диффузные болезни соединительной ткани (склеродермия, дерматомиозит)
- Рефлюкс-гастрит
- Ожирение

Нервно-мышечные заболевания

- Нарушенное сознание
- Незрелость акта глотания
- Семейная вегетативная дисфункция
- Повышенное ВЧД
- Гидроцефалия
- Паралич голосовых складок
- Детский церебральный паралич
- Миопатия Дюшенна
- Миастения
- Синдром Гилена-Барре
- Болезнь Верднига-Гоффманна
- Атаксия-телеангиэктазия
- Инсульт

Прочие причины

- Недостаточная гигиена полости рта
- Гингивит
- Длительная антибиотикотерапия
- Обструкция пилорического отдела желудка или кишечника
- Нарушения организации питания ребенка (перекормление, использование неподходящей пищи, неправильный наклон бутылочки в процессе кормления)

По результатам одного крупного исследования 238 детей, госпитализированных по поводу рецидивирующей пневмонии, у 48 % из них в качестве причины этого заболевания выступала дискоор-

динация мышц ротоглотки. Рефлюкс-эзофагит обуславливает многие заболевания дыхательной системы, в том числе и рецидивирующую пневмонию. Рефлюкс-эзофагит описан в гл. 488 (см. также гл. 405).

Клинические проявления и диагностика. Приведенные в боксе 487.1 основные факторы хронической рецидивирующей пневмонии в ряде случаев требуют дополнительных методов диагностики. Обследование следует начинать с тщательного сбора анамнеза. Родителей нужно расспросить о связи симптомов поражения дыхательных путей с приемом пищи, изменением положения тела, срыгиванием, рвотой или появлением дискомфорта в брюшной полости (для детей старшего возраста). Кроме того, следует узнать, имеются ли кашель и хрипы по ночам. В случае угнетения кашлевого и рвотного рефлексов эти проявления могут отсутствовать. При подозрении на хроническую рецидивирующую аспирацию врач должен принять участие в процессе кормления ребенка. Особое внимание следует уделять носоглоточной регургитации, затруднению сосания и глотания, а также кашлю и удушью во время кормления.

При обследовании полости рта следует оценить выраженность глоточного рефлекса и наличие возможных макроскопических анатомических аномалий. Вытекание слюны изо рта или накопление избыточного количества слюны в полости рта свидетельствует о дисфагии. Аускультация легких после кормления позволяет выявить проходящие сухие или влажные хрипы.

Лабораторные исследования. При подозрении на рецидивирующую аспирацию у ребенка выполняют рентгенографию грудной клетки в прямой проекции. К классическим признакам относят сегментарные или долевые инфильтраты в пораженных участках легких, однако рентгенологические изменения могут варьировать в широких пределах (диффузные и долевые инфильтраты, утолщение стенок бронхов и повышение прозрачности легких). Зоны просветления по данным КТ свидетельствуют о липоидной пневмонии. Последний метод не получил повсеместного распространения для диагностики рецидивирующей аспирации, однако описанные выше изменения могут быть обнаружены случайно, когда КТ выполняют по другим показаниям.

Для диагностики аспирации и рефлюкс-эзофагита предложен ряд других методик. С целью выявить такие анатомические аномалии, как сосудистое кольцо, стриктура пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и трахеопищеводный свищ, используют эзофагоскопию. Кроме того, этот метод позволяет качественно оценить моторику пищевода и желудка. Однако в случае аспирации или рефлюкс-эзофагита эзофагография не обладает должной чувствительностью и специфичностью. В настоящее время «золотым стандартом» при оценке механизма глотания считают рентгенокинематографию с бариевой взвесью. Указанное исследование у ребенка предпочтительно проводить в присутствии специалиста по детскому кормлению и родителей. Ребенка сажают в привычное для кормления положение, а затем дают жидкую и густую бариевую взвесь, а также продукты с добавлением сульфата бария. Последний метод обладает значительно большей чувствительностью в отношении аспирации по сравнению с традиционной эзофагоскопией.

Сцинтиграфия с меченой ^{99m}Tc коллоидной серой имеет теоретические преимущества перед рентгенокинематографией при диагностике рефлюкс-эзофагита и аспирации вследствие более длительного периода наблюдения. Вместе с тем на практике этот метод продемонстрировал довольно низкую чувствительность в отношении аспирации. Другой метод радионуклидной сцинтиграфии, называемый *саливографией*, также весьма эффективен при диагностике аспирации содержимого ротоглотки. Эндоскопические методы оценки акта глотания применяются преимущественно у взрослых; значительно реже их используют в педиатрии, комбинируя с оценкой гортаноглоточных рефлексов.

Для диагностики аспирации применяют также различные варианты исследования содержимого трахеобронхиального дерева. У больных, находящихся на ИВЛ, используют метод пищевого красителя, оценивая затем окраску отделяемого из легких. Обратите внимание, что последний метод имеет недостаточную чувствительность и ограниченное число применений по причине возможной токсичности красителя. Гораздо более чувствительным способом оценки аспирации служит выявление глюкозы или лактозы в отделяемом из трахеобронхиального дерева после кормления ребенка. Весьма чувствительным и специфичным тестом аспирации жиров служит оценка количества аль-

веолярных макрофагов, заполненных липидами. К недостаткам последнего метода относят большое число ложноположительных результатов, особенно у больных с обструкцией крупного бронха или внутривенным введением жировых эмульсий. Промывные воды бронхов могут быть также исследованы на различные пищевые вещества (глюкозу, лактозу, клетчатку и антигены молока). Специфичность и чувствительность этих методов до конца не установлены.

Лечение. Если хроническая аспирация связана с наличием основного заболевания, лечить следует в первую очередь именно это заболевание. Объем лечебных мер зависит от частоты и тяжести поражения дыхательной системы. Борьба с легкой дисфагией может сводиться к изменению положения тела в процессе кормления или к переводу ребенка на более густую пищу. Назогастральный зонд ставят на время паралича голосовых связок. При рефлюкс-гастрите питание осуществляют через зонд, введенный в желудок или двенадцатиперстную кишку.

В ряде случаев используют хирургические методы лечения. Несмотря на то что трахеостомия может способствовать аспирации, ее несомненный положительный эффект сводится к обеспечению качественной санации бронхов. К хирургическим способам лечения рефлюкс-гастрита относят фундопликацию (создание из свода желудка манжетки, окутывающей пищевод) с последующим зондовым питанием через гастро- или еюностому. Вместе с тем этот метод ведет к частым пневмониям в последующем из-за дисфагии и предполагаемой аспирации отделяемого верхних дыхательных путей. Для снижения слюноотделения применяют антихолинэргические препараты (например, гликопиррония бромид), которые, однако, имеют ряд побочных эффектов. В тяжелых случаях проводят иссечение слюнной железы, перевязку слюнных протоков или операцию по разобщению гортани и трахеи (гортанно-трахеальная сепарация). Хирургическое лечение в большинстве случаев способствует существенному улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

Blitzer A., Krespi Y. P., Oppenheimer R. W. et al. Surgical management of aspiration. *Otolaryngol Clin North Am* 1988; 21: 743–50.

- Colombo J., Hallberg T.* Recurrent aspiration in children: Lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 86–9.
- Colombo J. L., Sammut P. H.* Aspiration syndromes. In: *Pediatric Respiratory Medicine* / L. M. Taussig, L. I. Landau (eds.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1999. — P. 439–41.
- Cook S. P., Lawless S., Mandell G. A.* et al. The use of the salivagram in the evaluation of severe and chronic aspiration. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41: 353–61.
- Gerber M. E., Gaugler M. D., Myer C. M.* et al. Chronic aspiration in children: When are bilateral submandibular gland excision and parotid duct ligation indicated? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1368–71.
- Link D. T., Willging J. P., Miller C. K.* et al. Pediatric laryngopharyngeal sensory testing during flexible endoscopic evaluation of swallowing: Feasible and correlative. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 899–905.
- Owayaed A. F., Campbell D. M., Wang E. E.* Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 190–4.

Глава 488

Заболевания дыхательной системы при гастроэзофагеальном рефлюксе

Джон Л. Коломбо (*John L. Colombo*)

Более 50 % детей с бронхиальной астмой и/или рецидивирующими пневмониями страдают также рефлюкс-эзофагитом (гастроэзофагеальным рефлюксом). Кроме того, рефлюкс-эзофагит может сочетаться с апноэ (центрального или обструктивного генеза), стридором и рецидивирующим кашлем. Гастроэзофагеальный рефлюкс весьма распространен среди пациентов с бронхолегочной дисплазией и муковисцидозом. Несмотря на то что заболевания дыхательной системы могут спровоцировать рефлюкс-эзофагит за счет повышения градиента давлений между грудной и брюшной полостями, в большинстве случаев наблюдается обратная картина, когда гастроэзофагеальный рефлюкс способствует поражению дыхательной системы (например, развитие бронхиальной астмы). Причиной тому может служить микроаспирация

с воспалением и бронхоспазмом, а также стимуляция рецепторов блуждающего нерва, расположенных в верхних дыхательных путях, и нейрогенные рефлексивные вследствие раздражения пищевода желудочным содержимым.

Клинические проявления и диагностика. Диагностический подход аналогичен другим случаям хронической рецидивирующей аспирации и описан в гл. 487. Следует помнить, что выявление микроаспирации, сочетаемой с рефлюкс-эзофагитом, возможно далеко не всегда. Преимущества и недостатки эзофагографии описаны в гл. 487. «Золотым стандартом» диагностики гастроэзофагеального рефлюкса служит суточная пищеводная рН-метрия, которая описана в гл. 405. Следует помнить, что не всякий рефлюкс-эзофагит способствует развитию поражения дыхательной системы. Вместе с тем в ряде случаев даже незначительный гастроэзофагеальный рефлюкс может вызвать аспирацию. Вследствие отсутствия четких критериев выделения тех детей с заболеваниями дыхательной системы, которым необходимо обследование на предмет возможного гастроэзофагеального рефлюкса, в каждом случае решение об обследовании и лечении рефлюкс-эзофагита должно приниматься индивидуально.

Лечение. См. гл. 405. Следует отметить, что лечение рефлюкс-эзофагита вовсе не гарантирует исчезновение поражения дыхательной системы, особенно у детей с поражением нервной системы. Причиной тому служит возможное наличие дисфагии и частой аспирации содержимого полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

- Balson B. M., Kravitz E. K., McGeady S. J.* Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 159–64.
- O'Connor J. F., Singer M. E., Richter J. E.* The cost-effectiveness of strategies to assess gastroesophageal reflux as an exacerbating factor in asthma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1472–80.
- Smith C. D., Othersen H. B., Gogan N. J., Walker J. D.* Nissen fundoplication in children with profound neurologic disability: High risks and unmet goals. *Ann Surg* 1992; 215: 654–8.

Глава 489

Паренхиматозные заболевания легких, обусловленные аллергией, эозинофильной инфильтрацией и воздействием токсинов

Орен Лаксер (Oren Lakser)

489.1. АЛЛЕРГИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИГЕНОВ

Экзогенный аллергический альвеолит — это диффузное аллергическое воспалительное заболевание интерстиция легких, обусловленное вдыханием ряда органических аллергенов. В большинстве случаев диаметр микрочастиц животного или растительного происхождения не превышает 1–5 мкм. Несколько реже заболевание обусловлено вдыханием некоторых лекарственных препаратов.

Этиология. Несмотря на наибольшее распространение среди взрослых, это заболевание также встречается у детей и даже новорожденных. Существуют разные варианты заболевания в зависимости от аллергена. В США наиболее распространены так называемые *легкие фермера* (где в качестве аллергена выступает термофильные актиномицеты прелого сена), *легкие птицевода* (моча и помет наиболее распространенных видов домашних птиц), а также *кондиционерный альвеолит* (в результате контакта с термофильными актиномицетами, которые могут обитать в кондиционерах или увлажнителях воздуха). Наиболее частой причиной аллергического альвеолита у детей служит контакт с прелым сеном или птичьими испражнениями. Известны случаи развития альвеолита, где в качестве аллергена выступает шерсть домашних кошек.

Патоморфология и патогенез. Экзогенный альвеолит может проявляться как острое, подострое или хроническое заболевание, причем его форма зависит от морфологической картины в легких. В *острой* стадии стенки альвеол инфильтрируют нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. В просвете альвеол могут со-

держаться белковый экссудат и клетки воспаления. Длительный контакт с аллергенами приводит к развитию *подострой* формы заболевания, характеризующейся образованием гранулем без казеозного некроза. В ряде случаев имеет место сопутствующий терминальный бронхиолит, в просвете альвеол обнаруживают макрофаги с пенистой (вакуолизированной) цитоплазмой. *Хроническая* фаза сопровождается дальнейшим развитием гранулематозного альвеолита, переходящего в фиброзирующий. Последний характеризуется множественными многоочаговыми тенями (картина сотового легкого) преимущественно в верхних долях.

В основе патогенеза экзогенного альвеолита лежат аллергические реакции иммунокомплексного (III) и замедленного (IV) типов, а также активация системы комплемента по альтернативному пути.

Клинические проявления. *Острый* приступ заболевания развивается обычно по прошествии 4–8 ч после контакта с аллергеном и сопровождается лихорадкой, ознобом, кашлем, одышкой, миалгией и недомоганием, которые могут продолжаться в течение 48 ч. При физикальном обследовании ребенка с одышкой отмечают крепитацию в нижних отделах обоих легких. На рентгенограмме поражение легких отсутствует либо отмечается характерное уменьшение прозрачности легких в базальных и апикальных отделах. Продолжение контакта с аллергеном приводит к *подострой* стадии заболевания: кашель и одышка усиливаются, ребенок отказывается от пищи, снижается масса тела. По данным рентгенографии отмечают сетчато-узелковое поражение легких. Длительный контакт с аллергеном ведет к *хронической* стадии аллергического альвеолита, характеризующейся тяжелым кашлем и одышкой с выраженной потерей массы тела, мышечной слабостью и гипоксемией. Впоследствии развиваются пневмосклероз и легочное сердце. По данным рентгенографии отмечают ярко выраженный сетчато-узелковый рисунок и бронхоэктазы и верхней и средней долях легких.

Диагностика. Диагноз заболевания основан на клинической картине в связи с характерным анамнезом. Из-за отсутствия специфических признаков аллергического альвеолита упор при обследовании следует делать именно на возможность контакта с вероятным антигеном. По данным общего анализа крови у больных с экзогенным аллергическим альвеолитом часто обнаруживают умеренный лейкоцитоз, нейтрофилию со сдвигом влево и умеренное

увеличение СОЭ. Возможно повышение уровня сывороточных IgG, IgM и IgA. Кожные аллергические пробы, равно как и метод преципитирующих антител, демонстрируют невысокую чувствительность и специфичность. Отмечено, что в обоих случаях высока частота ложноположительных результатов. В жидкости, полученной при БАЛ, выражен лимфоцитоз (вплоть до 70 %), который представлен в основном CD8⁺ Т-супрессорами, и повышено содержание иммуноглобулинов. При исследовании ФВД определяются рестриктивные нарушения со снижением газообмена (диффузионной способности). Умеренную обструкцию в острую фазу заболевания относят к неблагоприятному прогностическому признаку. Провокационные пробы при последующем наблюдении могут иметь очень тяжелые последствия, поэтому должны проводиться только в крупных диагностических центрах с наличием специального оборудования.

Лечение. Единственный наиболее эффективный метод лечения экзогенного аллергического альвеолита — полная изоляция от контакта с аллергеном. Кортикостероиды в дозе 1–2 мг/кг/сут эффективны только при условии длительного применения (длительностью до 6 мес.). Прогноз благоприятен только при отсутствии контакта с аллергеном. В противном случае заболевание ведет к пневмосклерозу с необратимым угнетением функции легких.

Литература

- Craig T. J., Richardson H. B.* Update on hypersensitivity pneumonitis. *Compr Ther* 1996; 22: 559–64.
- Darowwalla F., Raghu G.* Hypersensitivity pneumonitis. *Compr Ther* 1999; 23: 244–8.
- Fink J. W.* Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1992; 13: 303–9.
- Grech U., Vella C., Lenicker H.* Pigeon breeder's lung in childhood: Varied clinical picture at presentation. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 145–8.
- Hogan M. B., Patterson R., Pore R. S. et al.* Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epikoccum nigrum*. *Chest* 1996; 110: 835–6.
- Krasnick J., Patterson R., Stillwell P. C. et al.* Potentially fatal hypersensitivity pneumonitis in a child. *Clin Pediatr* 1995; 34: 388–91.
- Olesen H. U., Thelle T., Moller J. C. F.* Childhood hypersensitivity pneumonitis probably caused by cat hair. *Acta Pediatr* 1998; 87: 811–3.
- Pitcher W. D.* Southwest internal medicine conference: Hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med Sci* 1990; 300: 251–66.

Sharma O. P. Hypersensitivity pneumonitis. *Dis Mon* 1991; 37: 409–71.

489.2. БОЛЕЗНЬ ЗАГОТОВИТЕЛЕЙ СИЛОСА

Болезнь заготовителей силоса (пневмокониоз заготовителей силоса) развивается в результате контакта с диоксидом азота. Последний образуется в силосе (особенно, в кукурузном силосе) по прошествии нескольких часов после заготовки; максимальная концентрация газа достигается через 2 сут. Обратите внимание, что опасная концентрация диоксида азота остается в закрытом помещении, где хранится силос, на протяжении 2 нед.

Клинические проявления и диагностика.

Кашель и одышка развиваются сразу после входа человека в хранилище; к вероятным признакам заболевания относят свистящее дыхание, тошноту, ощущение удушья и усталость. Значительно реже эти симптомы развиваются по прошествии нескольких дней или недель после контакта с газом. По данным рентгенографии отмечают отек легкого в базальных отделах и расширение корней легких. В ряде случаев заболевание разрешается самостоятельно, отек легкого исчезает. Иногда острая фаза болезни заготовителей силоса сменяется периодом мнимого благополучия длительностью 2–3 нед. После этого наступает фаза разгара, характеризующаяся лихорадкой, прогрессирующей одышкой, цианозом и сильным кашлем. При рентгенографии обнаруживают мельчайшие очаговые тени, которые с течением времени сливаются. Причиной подобных проявлений считают метгемоглобинемию.

Результаты биопсии или аутопсии демонстрируют диффузный отек легкого, гиперплазию эпителия воздухоносных путей, расширение межальвеолярных перегородок и облитерирующий бронхиолит.

Лечение. Отмечено, что применение кортикостероидов снижает тяжесть и продолжительность симптомов заболевания; вместе с тем статистически значимых результатов клинических исследований, подтверждающих этот факт, до настоящего времени не получено. Ограниченную эффективность имеют бронходилататоры. При тяжелой метгемоглобемии показано введение метиленового синего. В зависимости от тяжести проявлений болезнь заготовителей силоса может заканчиваться смертью, полным выздоровлением либо хрониче-

ским поражением легких в виде пневмосклероза и эмфиземы.

Литература

- Dambro M. R.* Silo filler disease. In: 5 Minute Clinical Consult / J. A. Griffith (ed.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Harrison R. J.* Occupational and environmental medicine: Chemicals and gases. Prim Care 2000; 27: 917–82.
- Juhl J. H., Kuhlman J. E.* Diseases of occupational, chemical, and physical origin. In: Juhl, Paul, and Juhl: Essentials of Radiographic Imaging, 7th ed. / J. H. Juhl, A. B. Crummy, J. E. Kuhlman (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

489.3. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАКВАТОМ

Паракват — наиболее токсичный гербицид из группы дипиридила. Логично, что токсические свойства концентрированных растворов (12–20 %) выражены более значительно по сравнению с разбавленными. Механизм токсического действия параквата связан с образованием высокоактивных свободных радикалов кислорода, повреждающих клеточные мембраны и митохондрии и приводящих к клеточной гибели. Паракват селективно накапливается в легких в результате захвата аминопроизводных альвеолоцитами. Известно, что повреждающее действие параквата выражено более активно в условиях повышенного содержания кислорода.

Патофизиология отравления связана с непосредственным повреждением альвеоларно-капиллярной мембраны и снижением выработки сурфактанта, что приводит к угнетению дыхания, выраженному пневмосклерозу и дыхательной недостаточности.

Клинические проявления. Степень повреждения легких зависит от концентрации параквата. Легкое отравление развивается после употребления внутрь менее 20 мг/кг массы тела. Клиническая картина может отсутствовать, однако в большинстве случаев отмечают рвоту, диарею и легкое нарушение газообмена. Отравление средней тяжести развивается при употреблении внутрь 20–40 мг/кг массы тела. Больные часто жалуются на рвоту и диарею; кроме того, у них развиваются ожог щечной полости рта и пищевода, почечная недостаточность, поражение печени и прогрессирующий пневмосклероз, приводящий к дыхательной недо-

статочности и смерти. Тяжелая степень при употреблении внутрь более 40 мг/кг параквата имеет фульминантное течение. Изъязвление ротоглотки и пищевода сопровождается полиорганной недостаточностью и смертью всех больных по прошествии нескольких часов после отравления.

Лечение. Лечение симптоматическое, поскольку антидот для параквата отсутствует. При тяжелом отравлении эффективность промывания желудка, гемосорбции и гемодиализа весьма умеренная. Существуют отдельные сведения о высокой эффективности антиоксидантов — инфузии дефероксамина и ацетилцистеина. Отсутствие эффекта от трансплантации легких объясняется последующим перераспределением параквата из мышц в легкие. Существует информация о выжившем больном, которому провели трансплантацию легких через 40 дней после употребления отравляющего вещества.

В целом прогноз неблагоприятный. Выжившие больные страдают от рестриктивных нарушений дыхания, связанных с ограничением диффузионной способности альвеоларно-капиллярной мембраны.

Литература

- Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog J.* et al. Pesticides. In: Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. / M. J. Ellenhorn (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- Lheureux P., Leduc D., Vanbust R.* et al. Survival in a case of massive paraquat ingestion. Chest 1995; 107: 285–9.
- Vance M. V.* Pesticides. In: Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice, 4th ed. / P. Rosen (ed.). — St. Louis: Mosby-Year Book, 1998.
- Walder B., Bründler M. A., Spilopoulos A.* et al. Successful single-lung transplant after paraquat intoxication. Transplantation 1997; 64: 789–91.
- Yamada I., Snito T., Harunari N.* et al. Correlating the severity of paraquat poisoning with special hemodynamic and oxygen metabolic variables. Crit Care Med 2000; 28: 1877–83.

489.4. ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ (СИНДРОМ ЛЕФФЛЕРА)

Эозинофильная пневмония — гетерогенная группа заболеваний, объединенная общими рентгенологическими проявлениями и эозинофилией по результатам общего анализа крови, а также биопсии

тканей. В последнее время принят новый термин — «*эозинофильный инфильтрат легких*». Существует множество вариантов классификаций. Чаще всего эозинофильный инфильтрат легких подразделяют на простую эозинофильную пневмонию (синдром Леффлера), длительную эозинофильную пневмонию, тропическую эозинофильную пневмонию, эозинофильную пневмонию с бронхиальной астмой, узелковый полиартериит, а также острую и хроническую эозинофильную пневмонию. Другие авторы причисляют также к этой группе синдром *Чердджа–Строс*, аллергический бронхолегочный аспергиллез и гиперэозинофильный синдром. Существует дополнительный перечень заболеваний легких, характеризующихся эозинофилией (идиопатический фиброзирующий альвеолит, гистиоцитоз X и др.), однако они рассматриваются в других разделах.

Синдром Леффлера — наиболее распространенная форма эозинофильной пневмонии у детей, которая характеризуется появлением мигрирующих инфильтратов легких в сочетании с эозинофилией периферической крови и минимальным поражением легких. В настоящее время этот термин используется довольно редко, поскольку большая часть подобных симптомов связана с гельминтозами, аллергическими реакциями на лекарственные препараты и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Эпидемиология. Эозинофильный инфильтрат легких у детей встречается значительно реже по сравнению с взрослыми. Существуют скудные сведения об острой и хронической эозинофильной пневмонии у детей, в основном случаи, которые ранее относили к синдрому Леффлера. Мальчики и девочки болеют одинаково часто, однако в ряде случаев этот показатель зависит от географической местности. Эозинофильный инфильтрат легких у детей встречается в любом возрасте.

Патоморфология и патогенез. Наиболее частой причиной эозинофильного инфильтрата легких у детей служат паразитозы и аллергические реакции на лекарственные препараты. Частота паразитозов зависит от местности. Так, в США самой распространенной причиной эозинофильного инфильтрата легких служит инфицирование *Ascaris lumbricoides* (аскаридоз). Инвазия происходит при употреблении пищи, зараженной яйцами гельминта. Вылупляющиеся в просвете кишки личинки гельминта проникают через ее стенку и мигриру-

ют в легкие, способствуя развитию выраженной воспалительной реакции с привлечением макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. К другим вероятным паразитарным причинам эозинофилии относят стронгилоидоз (*Strongyloides spp.*), токсокароз (*Toxocara canis*) и анкилостомидоз (*Ancylostoma braziliense*). В Африке, Южной Америке, Юго-Восточной Азии наиболее распространена тропическая эозинофильная пневмония, обусловленная вухерериозом (*Wuchereria bancrofti*) и бругиозом (*Brugia malayi*).

Известны случаи эозинофильного инфильтрата легких вследствие приема некоторых препаратов: сульфасалазин, пенициллин, ампициллин, ибупрофен и кромолин. В основе интенсивного воспаления в легких — аллергическая реакция.

Клинические проявления. К наиболее распространенным проявлениям эозинофильного инфильтрата легких, вызванного *паразитами* или *лекарственными препаратами*, относятся длительный кашель, перемежающаяся лихорадка, одышка, свистящее дыхание, а в ряде случаев — боль в животе и снижение массы тела. Продолжительность этих симптомов варьирует в широких пределах: при *острой эозинофильной пневмонии* — не более 1 мес., при *хронической эозинофильной пневмонии* — более 6 мес. При физикальном обследовании у больных обнаруживают тахипноэ, хрипы и крепитацию в легких.

Диагностика. Диагноз эозинофильного инфильтрата легких ставят на основании клинической картины в комплексе с эозинофилией крови и характерными признаками рентгенологического исследования. Рентгенография позволяет обнаружить множественные интерстициальные, альвеолярные или смешанные инфильтраты, которые в большинстве случаев имеют двусторонний диффузный характер. У больных с хронической эозинофильной пневмонией на рентгенограмме периферические (субплевральные) затемнения. Дополнительным методом диагностики служит исследование жидкости, полученной при БАЛ (выявление эозинофилов и других клеток воспаления, представленных в легочных инфильтратах). Для подтверждения диагноза в ряде случаев прибегают к биопсии легкого.

Лечение. Тактика лечения зависит от варианта эозинофильной пневмонии. В случае гельминтоза или аллергической лекарственной реакции лечение должно быть направлено на основное заболе-

вание (дегельминтизация, исключение контакта с аллергеном), что приводит к самостоятельному разрешению инфильтратов в легких. При острой и хронической эозинофильной пневмонии могут потребоваться кортикостероиды. Прогноз для большинства форм эозинофильной пневмонии вполне благоприятный. Вместе с тем тяжелое течение острой эозинофильной пневмонии может повлечь угрожающие жизни осложнения.

Литература

- Allen J. N., Davis W. B. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423–38.
- Fujimura J. A neonate with Loftier syndrome. *J Perinatal* 2001; 21: 207–8.
- Oermann C. M., Panesar K. S., Langston C. et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr* 2000; 116: 351–8.
- Ong R. K. C., Doyle R. L. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest* 1998; 113: 1673–9.
- Sarniak A. P., Heidemann S. M. Acute eosinophilic pneumonia: A treatable cause of severe acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1999; 27: 2069–71.

Глава 490

Пневмония

Теодор К. Сектиш (*Theodore C. Sectish*), Чарльз Дж. Пробер (*Charles G. Prober*)

Пневмонией называют воспаление паренхимы легкого. В большинстве случаев она имеет инфекционную природу, однако встречаются и другие причины пневмонии (аспирация пищи, содержимого желудка, инородных тел, углеводов и жиров, аллергические реакции, лекарственные и лучевые пневмониты). В действительности причин пневмонии гораздо больше. Обратите внимание, что инфекционный процесс у новорожденного (см. т. 1, гл. 49) или ребенка с иммунодефицитом (см. т. 3, гл. 232) имеет существенные отличия от такового у здорового в остальном ребенка младшего и старшего возраста.

Пневмония — одна из ведущих причин смерти у детей по всему миру, особенно в развивающихся странах. Ежегодно от пневмонии погибает до 4 млн детей. В США с 1939 по 1996 г. смертность от пнев-

монии снизилась на 97%. К возможным причинам подобного достижения относят широкое распространение антибиотиков и внедрение страховой медицины в педиатрии.

Этиология. Причину пневмонии у конкретного человека оценить довольно трудно, поскольку культуру реального возбудителя выделить не всегда возможно. Причиной внебольничной пневмонии у 44–85% больных служат бактерии и вирусы, причем в 25–40% случаев флора смешанная. К наиболее распространенным комбинациям возбудителей пневмонии относят *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) и РСВ либо *Mycoplasma pneumoniae*.

К факторам риска развития пневмонии относят: 1) хроническое заболевание легких, например бронхиальная астма или муковисцидоз; 2) анатомические аномалии — трахеопищеводный свищ; 3) рефлюкс-эзофагит с аспирацией; 4) неврологические заболевания, которые нарушают защиту и дренирование секрета из дыхательных путей; 5) иммунодефициты и гемоглобинопатии.

Эпидемиология. При оценке этиологии пневмонии важно учитывать эпидемиологические факторы, к которым относят возраст больного, время года, сведения о предшествующей иммунизации и наличие сопутствующих заболеваний. У младенцев и детей до 5 лет основными возбудителями пневмонии служат вирусы. В отличие от бронхолиты, пик заболеваемости которого приходится на первый год жизни ребенка, вирусной пневмонией страдают преимущественно в возрасте 2–3 лет.

Основным патогеном среди вирусов дыхательной системы выступает РСВ, особенно у детей в возрасте до 3 лет. К другим возбудителям относят вирусы гриппа, парагриппа и аденовирусы. Бактериальные возбудители пневмонии, которые наиболее распространены в возрасте старше 5 лет, включают *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Благодаря активной иммунизации в последнее время удалось уменьшить число пневмоний, обусловленных *Haemophilus influenzae* типа b. К другим возможным этиологическим факторам бактериальной пневмонии относят стрептококки группы A (*Streptococcus pyogenes*) и золотистый стафилококк. Благодаря широкому распространению пневмококковой конъюгированной вакцины удалось снизить общую заболеваемость *S. pneumoniae*. К примеру, по результатам одного из исследований, проведенном в израильском дневном стационаре, иммунизация больных позволила снизить

заболеваемость инфекционными заболеваниями дыхательной системы на 16 %.

Вирусные инфекции нижних дыхательных путей среди детей США наиболее распространены в осенние и зимние месяцы, что объясняется сезонными эпидемиями. Ежегодно осенью отмечается пик заболеваемости парагриппом, для которого наиболее характерен ложный круп. Несколько позже распространяются эпидемии РСВ и гриппа, при которых отмечают поражение верхних дыхательных путей, бронхолит и пневмонию. РСВ наиболее часто поражает детей грудного и младшего возраста, тогда как грипп распространен среди всех возрастов. Знание эпидемической обстановки в регионе помогает правильной постановке диагноза.

В настоящее время доказано, что дети с полным курсом иммунизации против *H. influenzae* и *S. pneumoniae* значительно реже страдают этими заболеваниями. Некоторые сопутствующие заболевания или иммунодефицит способствуют развитию определенных инфекций (например, дети с муковисцидозом наиболее подвержены поражению *Pseudomonas spp.*).

Патогенез. В норме нижние отделы трахеобронхиального дерева лишены бактерий и вирусов вследствие физиологических защитных механизмов — мукоцилиарного клиренса, высокого содержания в слизи секреторного IgA и дренирования трахеобронхиального дерева при кашле. К иммунным защитным механизмам легких, которые препятствуют инвазии возбудителя, относят макрофаги альвеол и бронхоиол, а также наличие секреторного IgA и других иммуноглобулинов.

Вирусная пневмония в большинстве случаев развивается из-за распространения инфекции вдоль дыхательных путей; дополнительное повреждение эпителия трахеобронхиального дерева происходит в результате отека, контакта с измененным секретом и остатками клеток. Мелкий диаметр дыхательных путей у ребенка делает их особенно восприимчивыми к воздействию инфекции. Ателектазы, отек интерстиция и вентиляционно-перфузионное несоответствие способствуют выраженной гипоксемии, которая часто сопровождается обструкцией дыхательных путей. Кроме того, вирусная инфекция предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции из-за нарушения защитных механизмов и изменения секреции бронхиальных желез.

Патологический процесс в легких при инвазии бактерии зависит от вида возбудителя. К примеру,

M. pneumoniae прикрепляются к поверхности эпителия трахеобронхиального дерева, тормозя активность мукоцилиарного клиренса, разрушая клетки и способствуя воспалению в подслизистом слое. По мере прогрессирования инфекции развивается обструкция дыхательных путей под действием клеточного детрита, клеток воспаления и слизи. Воспаление распространяется по трахеобронхиальному дереву по аналогии с вирусной инфекцией.

S. pneumoniae вызывает местный отек, способствующий размножению микроорганизмов и их распространению в соседние отделы легкого. В результате наблюдается характерное долевое или очаговое поражение.

Поражение нижних отделов легких стрептококком группы А приводит к диффузному распространению инфекции с развитием интерстициальной пневмонии. Этот вариант характеризуется некрозом слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, формированием обильного отделяемого и местными кровоизлияниями с распространением на межальвеолярные перегородки. В ряде случаев отмечают поражение лимфатических сосудов и плевры.

Инфицирование *S. aureus* приводит к сливной бронхопневмонии, которая в большинстве случаев носит односторонний характер и характеризуется появлением обширных зон геморрагического некроза и неправильных полостей, которые впоследствии способствуют развитию пневматоцеле, эмпиемы плевры, бронхолегочных свищей.

В случае частых бактериальных пневмоний следует начать поиск лежащего в основе заболевания. Иммунодефицит может развиваться вследствие нарушения продукции антител (например, при агаммаглобулинемии, гипогаммаглобулинемии или изолированном дефиците IgG), а также при нарушении адгезии лейкоцитов (хроническая гранулематозная болезнь). К дополнительным факторам относят муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию, врожденные бронхоэктазы, трахеопищеводный свищ, увеличение легочного кровотока, угнетение рвотного рефлекса, травму, общую анестезию и аспирацию.

Клинические проявления. В большинстве случаев вирусной и бактериальной пневмонии на протяжении нескольких дней предшествуют симптомы ОРЗ (заложенность носа, кашель). В случае вирусной пневмонии лихорадка выражена менее

значительно по сравнению с бактериальной. Тахипноэ — один из самых распространенных признаков пневмонии. Увеличение работы межреберных мышц сопровождается западением межреберных промежутков и яремной вырезки, раздуванием крыльев носа и использованием резервной дыхательной мускулатуры. При тяжелом течении заболевания, особенно у новорожденных, отмечают цианоз и усталость дыхательных мышц. При аускультации выявляют влажные и сухие хрипы, однако их источник определить довольно трудно из-за особых физических свойств грудной клетки детей младшего возраста. На основании клинических данных довольно сложно провести дифференциальную диагностику между вирусной, бактериальной и микоплазменной пневмонией.

Бактериальная пневмония у взрослых и детей старшего возраста начинается с потрясающего озноба, за которым следуют высокая лихорадка, кашель и боль в груди. В подростковом возрасте короткий период ОРЗ сменяется внезапным ознобом и высокой лихорадкой, сонливостью, периодами покоя, учащенным дыханием, сухим лающим кашлем, а в ряде случаев — спутанностью сознания. Возможен цианоз носогубного треугольника. В ряде случаев отмечают ограничение экскурсии грудной клетки на стороне поражения, ребенок занимает вынужденное положение на больном боку с приведенными к груди коленями.

Результаты физикального обследования зависят от стадии пневмонии. В самом начале заболевания отмечают ослабленное дыхание, рассеянные звучные влажные и сухие хрипы на пораженной стороне. По мере развития уплотнения легочной ткани и таких осложнений пневмонии, как выпот в плевральную полость, эмпиема плевры или пиопневмоторакс, отмечают притупление перкуторного звука и более выраженное ослабление дыхания. Вздутие живота может быть обусловлено расширением желудка под действием поступившего воздуха или кишечной непроходимостью, смещение нижней границы печеночной тупости вниз — перерастяжением легких либо сопутствующей сердечной недостаточностью. Поражение верхней доли правого легкого может сопровождаться выраженной ригидностью затылочных мышц.

Описанные для взрослых симптомы пневмонии распространены и у детей старшего возраста, но редко встречаются у детей грудного и младшего возраста. Так, в последнем случае острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей

может смениться потерей аппетита с последующей внезапной лихорадкой, беспокойством, чувством страха и угнетением дыхания. Вместе с тем иногда скудные данные физикального обследования могут ввести в заблуждение, особенно у детей младшего возраста, поэтому в каждом случае необходимо учитывать также частоту дыхания. У некоторых младенцев бактериальная пневмония сочетается с признаками поражения ЖКТ: тошнота, отсутствие аппетита, диарея и вздутие живота вследствие кишечной непроходимости. Быстрое прогрессирование симптомов характерно для наиболее тяжелых случаев бактериальной пневмонии.

Диагностика. Рентгенография подтверждает диагноз пневмонии и позволяет выявить такие осложнения, как выпот в плевральную полость или эмпиема плевры. Характерным рентгенологическим признаком вирусной пневмонии служит перерастяжение легких в сочетании с двусторонней интерстициальной инфильтрацией и тенями утолщенных бронхов (рис. 490.1). Сливное поражение доли легкого характерно для пневмококковой пневмонии (рис. 490.2). Вместе с тем изолированные результаты рентгенографии не являются основанием для постановки диагноза; в каждом случае необходимо учитывать и клиническую картину.

Результаты общего анализа крови позволяют провести дифференциальную диагностику между вирусной и бактериальной пневмонией. В случае поражения вирусом уровень лейкоцитов в норме или повышен (но не более 20 000/мкл) за счет лимфоцитоза. Бактериальная пневмония сопровождается лейкоцитозом в пределах 15 000–40 000/мкл с преимущественной нейтрофилией.

Окончательный диагноз вирусной пневмонии основан на выделении вируса или вирусного антигена в секрете трахеобронхиального дерева. Размножение вирусов в культуре клеток занимает около 5–10 дней. В настоящее время существуют достоверные реагенты для быстрого выявления антигенов РСВ, вируса парагриппа, гриппа и аденовируса с помощью иммунохимического анализа. Серологические методы диагностики применимы только в острых случаях заболевания, однако диагноз вирусной инфекции устанавливают только при нарастании титра специфических антител в сыворотке крови. К недостаткам этого метода относят трудоемкость и значительную продолжительность

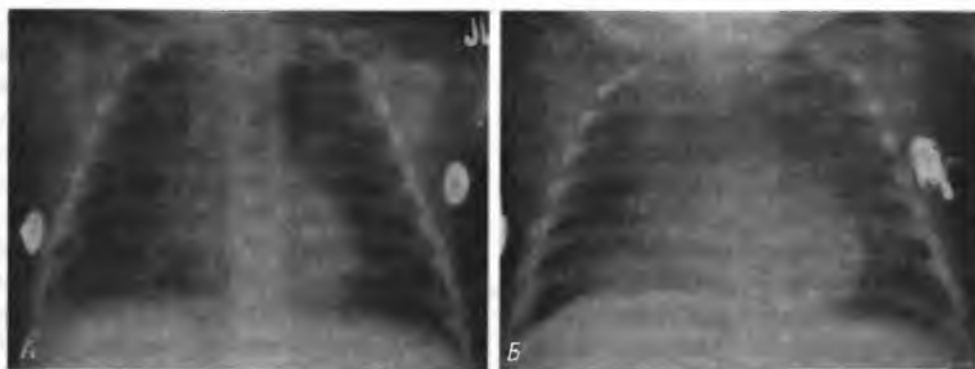


Рис. 490.1. (А) Рентгенограмма в прямой проекции грудной клетки 6-месячного мальчика с пневмонией, обусловленной РСВ (ранняя стадия; у ребенка отмечают учащенное дыхание и лихорадку). Введена эндотрахеальная трубка. Перерастяжение легких с полосами затенения свидетельствует о наличии пневмонии и ателектазов. (Б) Рентгенограмма того же ребенка спустя 1 день. Явные признаки прогрессирующей двусторонней пневмонии



Рис. 490.2. Рентгенологическая картина пневмококковой пневмонии у юноши 14 лет, предъявляющего жалобы на кашель и лихорадку, в прямой (А) и боковой (Б) проекциях. Тотальное затенение нижней доли правого легкого — важный признак бактериальной пневмонии

исследования, поскольку серологическое подтверждение диагноза поступает зачастую уже к моменту разрешения инфекции. Вместе с тем серологические методы используются в эпидемиологических исследованиях для оценки распространенности и заболеваемости конкретной инфекции.

Окончательный диагноз бактериальной инфекции ставят на основании выделения возбудителя из крови, плевральной жидкости или легкого. Мокроту для диагностики пневмонии у детей не используют. Положительный результат посева крови лишь у 10–30 % детей с пневмококковой

пневмонией. При инфицировании *M. pneumoniae* у 50 % больных выявляют холодовые агглютинины в титре более чем 1:64. Данный метод недостаточно специфичен, поскольку холодовые агглютинины обнаруживаются также при гриппе и других инфекциях. Выявление антител к стрептолизину О служит достоверным признаком пневмонии, вызванной стрептококком группы А.

Лечение. При подозрении на бактериальную пневмонию выбор лечения зависит от клинической картины. Больным с легким течением заболевания и отсутствием показаний к госпитализации

назначают амоксициллин. При выявлении устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка дозу амоксициллина увеличивают до 80–90 мг/кг/сут. Альтернативой служит цефуроксим или амоксициллин/клавуланат. Детям школьного возраста, а также при подозрении на пневмонию, вызванную микобактериями, назначают макролиды, например азитромицин.

Эмпирический выбор антибиотика при подозрении на бактериальную пневмонию у госпитализированного больного зависит от клинической картины в момент постановки диагноза. Основным антибактериальным препаратом в этом случае является цефуроксим (75–150 мг/кг/сут). При подозрении на стафилококковую пневмонию (наличие пневматоцеле или эмпиемы плевры) применяют также ванкомицин или клиндамицин.

При подозрении на вирусную природу заболевания следует воздержаться от антибиотиков. Вместе с тем это правило применимо только при легком течении заболевания в отсутствие угнетения дыхания. У 30 % больных с доказанной вирусной инфекцией может развиваться сопутствующее бактериальное поражение легких. Поэтому ухудшение состояния больного с вирусной пневмонией — показание к немедленной антибактериальной терапии.

Осложнения. Причинами осложнений пневмонии служит непосредственное распространение бактериальной инфекции в пределах грудной клетки с развитием плеврального выпота, эмпиемы плевры или перикардита, а также бактериемия. К редким осложнениям гематогенного распространения инфекции относят менингит, гнойный артрит и остеомиелит.

К наиболее распространенным причинам эмпиемы плевры относят инфицирование *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Лечение эмпиемы зависит от ее стадии (экссудативная, фибринозно-гнойная или стадия организации). К лучевым методам, позволяющим оценить стадию эмпиемы, относят УЗИ и КТ, к основным направлениям лечения — антибиотикотерапию и дренирование плевральной полости. В настоящее время применяют также фибринолитическую терапию и селективную торакоскопию для иссечения и лизирования спаек, а также дренирования локализованных очагов гноя. Ранняя диагностика и лечение основаны на методах дренирования плевральной полости и открытого хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

- Campbell J. D., Nataro J. P.* Pleural empyema. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 725–6.
- Dagan R., Sikuler-Cohen M., Zamir O.* et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 951–8.
- Davies H. D., Wang E. E. L., Manson D.* et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 600–4.
- Dowell S. F., Kupronis B. A., Zell E. R.* et al. Mortality from pneumonia in children in the United States, 1939 through 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 1399–407.
- Glezen W. P., Loda F. A., Clyde W. A.* et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971; 78: 397–406.
- Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C.* et al. Etiology of childhood pneumonia: Serological results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986–91.
- Izurrieta H. S., Thompson W. W., Kramarz P.* et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232–9.
- McCracken G. H. Jr.* Diagnosis and management of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 924–8.
- Mimica I., Donoso E., Howard J. E.* et al. Lung puncture in the etiologic diagnosis of pneumonia: A study of 543 infants and children. *Am J Dis Child* 1971; 122: 278–82.
- Nelson J. D.* Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 251–3.
- Nohynek H., Valkeila E., Leinonen M.* et al. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484–90.
- Wubbell L., Muniz L., Ahmed A.* et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98–104.

Глава 491

Затяжная пневмония

Орен Лаксер (Oren Lakser)

Затяжной пневмонией называют сохранение клинических признаков и рентгенологической картины заболевания дольше ожидаемого периода времени, который, однако, варьирует в зависимости

от возбудителя, течения заболевания и наличия осложнений (выпот в плевральную полость, эмпиема плевры, абсцесс легкого).

В большинстве случаев назначение соответствующих антибиотиков больному с внебольничной пневмонией улучшает состояние (снижение лихорадки, кашля, одышки и боли в груди) в течение 48–96 ч. При отсутствии эффекта на протяжении 2–4 сут антибиотики меняют. Рентгенологическая динамика должна появиться в течение 4–6 нед., однако продолжительность периода до полного разрешения заболевания зависит от вида возбудителя. К примеру, нормализации рентгенологической картины при хламидийной инфекции удается добиться по прошествии 1–3 мес. Тот же период для микоплазменной пневмонии составляет от 2 нед. до 2 мес. В свою очередь, при инфицировании стафилококками, легионеллами и грамотрицательными энтеробактериями пневмония разрешается в течение 3–6 мес. У детей с вирусной пневмонией рентгенологические признаки заболевания могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев.

При ведении больного с затяжной пневмонией необходимо учитывать ряд факторов. Наиболее частая причина неэффективности лечения — неправильный выбор антибиотика или его дозы, а также несоблюдение режима приема препарата. В ряде случаев к подобным последствиям приводит резистентность возбудителя к используемой антибактериальной терапии, а также нарушение защитных свойств организма (иммунодефицит, цiliary дискинезия или другие сопутствующие заболевания). При отсутствии эффекта от лечения следует также рассматривать возможность небактериальной причины заболевания. Увеличение продолжительности неосложненной внебольничной пневмонии наблюдается при поражении вирусами, грибами, паразитами и микобактериями. В ряде случаев у детей отмечают обструкцию дыхательных путей (аспирация инородного тела, кистозная аденоматозная мальформация, постинфекционные бронхоэктазы). Кроме того, не следует забывать о неинфекционных заболеваниях, напоминающих по клинической и рентгенологической картине пневмонию (облитерирующий бронхит, экзогенный аллергический альвеолит, легочная эозинофилия, гранулематоз Вегенера). Сходную картину имеет также саркоидоз и альвеолярный легочный протеиноз, однако эти заболевания в детском возрасте встречаются крайне редко.

При обследовании больного с затяжной пневмонией необходимо выяснить этиологию. Для этого определяют возбудителя в пробах крови, мокроты, плевральной жидкости и жидкости, полученной при БАЛ, а также из биоптатов легкого. Последние также окрашивают по Граму с дальнейшей микроскопией. При неясности диагноза выполняют серологические исследования (например, выделение антител к цитоплазме нейтрофилов, характерных для гранулематоза Вегенера). В ряде случаев дополнительную информацию предоставляет КТ грудной клетки (тонкослойная КТ и/или КТ с высоким разрешением), фибробронхоскопия и биопсия легкого в различных модификациях: трансбронхиальная, чрескожная, торакоскопическая и открытая.

ЛИТЕРАТУРА

- Cassiere H., Rodrigues J. C., Fen A. M. Delayed resolution of pneumonia: When is slow resolving too slow? *Postgrad Med* 1996; 99: 151–8.
- Johnson J. L. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: Questions to ask when response is delayed. *Postgrad Med* 2000; 108: 115–22.
- Kuru T., Lynch J. P. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623–51.
- Orens J. B., Sitrin R. G., Lynch J. P. The approach to non-resolving pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1143–72.
- Schidlow D. V., Callahan C. W. Pneumonia. *Pediatr Rev* 1996; 17: 300–10.

Глава 492

Бронхоэктазы

Орен Лаксер (Oren Lakser)

Бронхоэктаз — состояние, характеризующееся необратимым расширением бронхиального дерева. В большинстве случаев бронхоэктаз представляет собой конечный итог действия ряда неспецифических и несвязанных друг с другом факторов. В последнее время распространенность бронхоэктазов, особенно в развитых странах, значительно снизилась.

Патофизиология и патогенез. В развитых странах наиболее распространенной причиной клинически значимых бронхоэктазов служит муковисцидоз. К другим predisposing факторам

относят первичную цилиарную дискинезию, разнообразные синдромы иммунодефицита и инфекционные заболевания (в особенности, коклюш, корь и туберкулез). Врожденные бронхоэктазы встречаются при *синдроме Уильямса–Кэмпбелла* (незаращение хрящевых колец бронхов) и *синдроме Марнье–Куна* (врожденная трахеобронхомегалия), обусловленных поражением соединительной ткани. Другие предрасполагающие заболевания включают *синдром средней доли правого легкого* (продолжительное сдавление бронха средней доли правого легкого прикорневыми лимфатическими узлами) и *синдром желтых ногтей* (выпот в плевральную полость, патология лимфатической системы и дистрофия с изменением цвета ногтей).

Патогенез бронхоэктазов связан с тремя главными механизмами. Причиной обструкции может служить опухоль, инородное тело, скопление слизи в результате нарушения работы системы мукоцилиарного клиренса, сдавление извне, перепончатый стеноз бронхов и атрезия. Инфицирование *Bordetella pertussis*, вирусами кори, краснухи, тогавирусом, РСВ и микобактерией туберкулеза приводит к развитию хронического воспаления и прогрессирующему повреждению стенки бронхов с расширением последних. Причиной формирования врожденных бронхоэктазов служит нарушение формирования хрящей (описано выше). Таким образом, в патогенезе бронхоэктазов важную роль играют затруднение отделения секрета из трахеобронхиального дерева и рецидивирующая инфекция.

Бронхоэктазы могут проявляться в любой комбинации из трех морфологических форм. *Цилиндрические* бронхоэктазы имеют правильную вытянутую форму, при этом просвет бронха резко заканчивается слизистой пробкой. *Варикозные* бронхоэктазы характеризуются более выраженным расширением просвета бронха. Неправильная форма образования связана с наличием периодических сужений, напоминающих варикозно расширенные вены. При *мешотчатых* (кистозных) бронхоэктазах отмечают чрезмерное расширение бронхов, которые слепо заканчиваются заполненными жидкостью или слизью мешочками. В последнем случае течение бронхоэктазов наиболее тяжелое.

Клинические проявления. Самая распространенная жалоба больных с бронхоэктазами — кашель с обильным количеством гнойной мокроты. Дети младшего возраста обычно сглатывают мокроту. В ряде случаев отмечают кровохарканье.

Обострение заболевания сопровождается лихорадкой. По мере прогрессирования бронхоэктазов ребенок теряет аппетит и у него снижается масса тела. При физикальном обследовании над зоной поражения отмечают влажные мелкопузырчатые хрипы, хотя возможны и рассеянные сухие хрипы. В тяжелых случаях развивается одышка и гипоксемия. Исследование ФВД позволяет выявить obstructивные, рестриктивные или смешанные нарушения. К позднему признаку заболевания относят изменение диффузии газов.

Диагностика. Рентгенография грудной клетки у больных с бронхоэктазами не позволяет выявить характерных изменений. В большинстве случаев легкие увеличены, а легочный рисунок размыт. Иногда отмечают их уменьшение. При тяжелом течении заболевания обнаруживают кистозные образования с горизонтальным уровнем жидкости или картину сотового легкого. У некоторых больных развивается компенсаторное перерастяжение здорового легкого.

Оптимальный метод диагностики бронхоэктазов — бронхография, для проведения которой ребенку вводят седативные препараты. В настоящее время бронхографию выполняют в предоперационный период для уточнения локализации патологического образования.

В последнее время «золотым стандартом» диагностики бронхоэктазов стала по праву считаться тонкослойная КТ с высоким разрешением, которая имеет аналогичную или большую чувствительность по сравнению с бронхографией, но при этом гораздо меньшую инвазивность. С помощью КТ можно более точно оценить локализацию патологического образования и наличие возможного поражения средостения. В ряде случаев проводят контрастирование трахеобронхиального дерева с помощью радионуклида, вводимого ингаляционно, с последующей КТ. Этот метод позволяет обнаружить цилиндрические (симптом «трамвайных рельсов» или «перстня»), варикозные (бронхи с неровными контурами) или кистозные (полости с наличием или отсутствием уровня жидкости) бронхоэктазы.

Лечение. Основная цель лечения больных с бронхоэктазами — ограничить обструкцию дыхательных путей и препятствовать развитию инфекции. В каждом случае необходимы антибиотики, бронходилататоры и постуральный дренаж. Иногда длительность антибиотикотерапии составляет около 2–4 нед. Выбор препарата зависит от воз-

будителя, выделенного из мокроты и жидкости, полученной при БАЛ, а также тяжести состояния ребенка. В ряде случаев используют длительную антибиотикопрофилактику препаратами для приема внутрь. При выявлении сопутствующих состояний (иммунодефицит, аспирация) необходимо дополнительное лечение. При неэффективности консервативных методов лечения локализованных бронхоэктазов показана сегментарная или долевая резекция легкого. В ряде случаев проводят трансплантацию легких.

Прогноз. За последние несколько десятилетий прогноз больных с бронхоэктазами существенно улучшился. Этому способствуют раннее выявление инфекции и профилактика предрасполагающих факторов, повсеместное распространение мощных антибиотиков широкого спектра действия и уменьшение числа осложнений хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Barker A. F.* Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383–93.
- Galvin J. R., D'Alessandro M. P.* Electric diffuse lung: The diagnosis of diffuse lung disease, bronchiectasis. University of Iowa Virtual Hospital web site. (www.vh.org/)
- Herman M., Michalkova K., Kopriva F.* High-resolution CT in the assessment of bronchiectasis in children. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 376–9.
- Karakoc G. B., Yilmaz M., Altintas D. U. et al.* Bronchiectasis: Still a problem. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175–8.
- Kornreich L., Horev G., Ziv N. et al.* Bronchiectasis in children: Assessment by CT. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 120–3.
- Pifferi M., Caramella D., Bartolozzi C. et al.* CT-guided radiolabeled aerosol studies for assessing pulmonary impairment in children with bronchiectasis. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 632–7.
- Sethi G. R., Batra V.* Bronchiectasis: Causes and management. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 133–9.
- Singleton R., Morris A., Redding G. et al.* Bronchiectasis in Alaska native children: Causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 182–7.

Глава 493

Абсцесс легкого

Орен Лаксер (Oren Lakser)

Абсцесс легкого представляет собой толстостенную полость в паренхиме легкого, заполненную гнойным содержимым. Причина его образования — ин-

фицирование дыхательных путей с последующей деструкцией паренхимы легкого и некрозом. *Первичный* абсцесс легкого развивается у ребенка без сопутствующих заболеваний, а *вторичный* — при наличии таковых или при воздействии предрасполагающих факторов.

Патоморфология и патогенез. К предрасполагающим факторам образования абсцесса легкого относят пневмонию, муковисцидоз, рефлюкс-эзофагит, трахеопищеводный свищ, иммунодефицит, осложнения тонзилл- или аденоидэктомии, судорожные припадки и различные неврологические заболевания. Основной причиной инфицирования дыхательных путей с последующим абсцессом легкого у детей служит аспирация. Развитие аспирационной пневмонии нарушает дренирование аспирированного материала. Обструкция легочных сосудов в результате отека приводит к некрозу тканей, а в последующем — к абсцессу легкого. В других случаях абсцесс развивается на фоне пневмонии или гематогенного распространения возбудителя.

Аспирация в положении ребенка лежа на спине чаще всего приводит к поражению верхних долей правого и левого легкого, а также апикального сегмента нижней доли правого легкого. В положении стоя отмечают преимущественное поражение задних сегментов верхних долей. Первичный абсцесс чаще поражает правое легкое, вторичный — левое (особенно у детей с иммунодефицитом).

В качестве этиологического фактора абсцесса легкого выступают как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. К наиболее распространенным анаэробным бактериям относят *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.* Среди аэробных возбудителей встречаются *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. При обследовании всех больных с абсцессом легких необходим посев содержимого абсцесса на предмет выявления возбудителя.

Клинические проявления. К наиболее распространенным клиническим признакам абсцесса легкого в педиатрии относят кашель с отделяемой мокротой, лихорадку, тахипноэ, одышку, боль в груди, рвоту, потерю массы тела и кровохарканье. При физикальном обследовании отмечают тахипноэ, одышку, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, ослабление дыхания при аускультации и притупление перкуторного звука. В ряде

случаев отмечают влажные хрипы и увеличение продолжительности выдоха.

Диагностика. Диагноз ставят на основании рентгенографии грудной клетки. В большинстве случаев у больных обнаруживают воспаление паренхимы легких и полость с уровнем жидкости. КТ грудной клетки позволяет более точно оценить размеры и локализацию образования. При выборе антибиотикотерапии важно выделить возбудителя. Окраска мокроты по Граму с последующей микроскопией позволяет сузить круг поиска бактериального патогена. Вместе с тем достоверность этого метода может быть снижена в результате обсеменения мокроты флорой полости рта. В настоящее время содержимое абсцесса получают с помощью трансторакальной биопсии под контролем КТ, бронхоскопии или аспирации из просвета трахеи. Забор отделяемого при бронхоскопии может быть затруднен из-за большого скопления масс в просвете дыхательных путей.

Лечение. В большинстве случаев показано консервативное лечение. При отсутствии осложнений парентерально вводят антибиотики в течение 2–3 нед. с последующим переходом на пероральную антибиотикотерапию длительностью 2–3 нед.; при этом общий курс составляет 4–6 нед. Выбор антибиотика зависит от результатов бактериологического исследования отделяемого, однако в большинстве случаев он должен обладать широким спектром действия. Чаще всего назначают препарат, устойчивый к пенициллиназе и активный против *S. aureus* в комплексе с клиндамицином или таркарцилином с клавулановой кислотой, активных в отношении анаэробов. При подозрении на грамотрицательную флору назначают аминогликозиды.

В тяжелых случаях, а также при неэффективности 7–10-дневного курса антибиотиков требуется хирургическое лечение. В последнее время широкое распространение получает чрескожная аспирация содержимого абсцесса под контролем КТ. В крайне тяжелых случаях выполняют лобэктомию и/или декортикацию легкого.

Прогноз. В большинстве случаев прогноз для детей с абсцессом легкого вполне благоприятен. К неблагоприятному фактору прогноза относят выявление аэробных микроорганизмов, особенно в случае рецидива абсцесса. Обычно симптомы заболевания исчезают по прошествии 7–10 дней лечения, хотя лихорадка может сохраняться в течение 3 нед. Рентгенологические признаки забо-

левания в большинстве случаев разрешаются за 1–3 мес., но могут сохраняться на протяжении нескольких лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Brook I. Lung abscesses and pleural empyema in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1993; 8: 159–76.
- Emanuel S., Shulman S. T. Lung abscess in infants and children. *Clin Pediatr* 1995; 34: 2–6.
- Hoffer F. A., Bloom D. A., Colin A. A. et al. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: Implications for interventional therapy. *Pediatr Radiol* 1998; 29: 87–91.
- Tan T. Q., Seilheimer D. K., Kaplan S. L. Pediatric lung abscesses: Clinical management and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 51–5.
- Tseng Y. L., Wu M. H., Lin M. Y. et al. Surgery for lung abscess in immunocompetent and immunocompromised children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 470–3.

Глава 494

Муковисцидоз

Томас Ф. Бойт (Thomas F. Boat)

Муковисцидоз — наследственное полиорганное заболевание детей и взрослых, характеризующееся обструкцией и инфекционным поражением дыхательных путей, а также нарушением пищеварения. Муковисцидоз — самое частое наследственное заболевание аутосомно-рецессивного типа среди белого населения, приводящее к существенному сокращению продолжительности жизни. Основным фактором патогенеза, определяющим разнообразные проявления данного заболевания, служит нарушение функций эпителия.

Муковисцидоз — основная причина тяжелого хронического поражения легких и недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы в раннем детстве. Кроме того, с муковисцидозом связано множество случаев потери солей, образования полипов полости носа, пансинусита, выпадения прямой кишки, панкреатита, желчнокаменной болезни и инсулинзависимого сахарного диабета. Иногда он сопровождается задержкой развития и циррозом печени. Таким образом, в процессе дифференциальной диагностики муковисцидоза у ребенка следует рассматривать большое число других заболеваний детского возраста.

Генетика

Распространенность муковисцидоза в США составляет 1:3500 среди живых белых новорожденных и 1:90 000 среди черных детей. В других странах распространенность варьирует от 1:377 (в Бретани) до 1:90 000 (новорожденные азиатского происхождения на Гавайях). В целом гены муковисцидоза получили наибольшее распространение в странах Северной и Центральной Европы, а также у выходцев из этих регионов.

Тип наследования муковисцидоза — аутосомно-рецессивный. Все гены, мутации которых связаны с разнообразными проявлениями синдрома муковисцидоза, расположены в едином локусе длинного плеча хромосомы 7. Ген *CFTR*, мутация которого приводит к развитию данного заболевания, кодирует последовательность 1480 аминокислот в белке — *регуляторе мембранной проводимости*. Этот белок в значительном количестве экспрессируется в эпителиальных клетках дыхательных путей, ЖКТ (включая поджелудочную железу и билиарную систему), потовых желез и мочеполовой системы. Белок — регулятор мембранной проводимости представляет собой ионный канал, функции которого изменяются в зависимости от вида мутации гена *CFTR*. Наиболее распространенная мутация — делеция одного остатка фенилаланина в позиции 508 ($\Delta F508$). Именно она служит причиной широкого распространения муковисцидоза в Северной Европе, тогда как практически не встречается в Южной Европе и Израиле. Около 50 % жителей Северной Европы и выходцев из этих районов — гомозиготы по мутантному аллелю $\Delta F508$. Остальная часть больных муковисцидозом имеет разнообразные мутации, ни одна из которых не получила широкого распространения, за исключением отдельных популяций. К примеру, мутация *W1282X* встречается у 60 % евреев-ашкенази, страдающих муковисцидозом. Доказано строгое соотношение между фенотипом и генотипом больного человека. Так, в группу тяжелых мутаций, связанных с недостаточностью поджелудочной железы, относят $\Delta F508$. Ряд мутаций (например, $3849+10\text{ kb C}\rightarrow\text{T}$) сопровождается нормальной концентрацией хлоридов в поте. Вместе с тем тяжесть поражения легких и печени не может быть спрогнозирована по результатам исследования генотипа. Это объясняется существенной ролью факторов внешней среды и возможным наличием дополнительных

генов, влияющих на проявления муковисцидоза. К примеру, некоторые варианты аллелей гена маннозосвязывающего лектина, отвечающего за активность неспецифического иммунитета, связаны с более тяжелым инфекционным поражением легких и обуславливают ограниченную выживаемость детей.

Использование маркеров 30 наиболее распространенных мутаций позволяет определить генотип у 80–90 % американцев, страдающих муковисцидозом. Увеличение количества маркеров до 70 способствует дополнительному выявлению лишь нескольких процентов больных. Таким образом, анализ ДНК не позволяет установить точный диагноз у всех больных. В особых случаях для уточнения генотипа прибегают к определению нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Вместе с тем полиморфизм в обоих аллелях этого гена не свидетельствует об обязательном развитии муковисцидоза у конкретного ребенка.

На протяжении длительного времени было отмечено, что наиболее распространенные гены муковисцидоза обеспечивают относительную устойчивость их хозяев к холерному вибриону. Экспериментальные исследования на культуре клеток кишечного эпителия от больного муковисцидозом с $\Delta F508$ -мутацией показали, что эти клетки невосприимчивы к воздействию холерного токсина.

Патогенез

Патогенез муковисцидоза связан с четырьмя основными группами нарушений: чрезмерная вязкость секрета слизистого характера, нарушение его выделения, повышение содержания солей в поту и других секретах серозного характера, а также хроническая инфекция дыхательной системы. Связь между этими факторами выявили лишь в начале 80-х годов XX в., когда было отмечено увеличение отрицательного мембранного потенциала в эпителиоцитах трахеобронхиального дерева у больных муковисцидозом по сравнению со здоровыми людьми. Последующие исследования показали, что мембраны таких эпителиоцитов не способны секретировать ионы хлора в ответ на повышение концентрации цАМФ; в свою очередь, ионы натрия абсорбируются в избыточном количестве (рис. 494.1). Указанные проявления отражают патологию белка — регулятора мембранной проводимости (рис. 494.2).

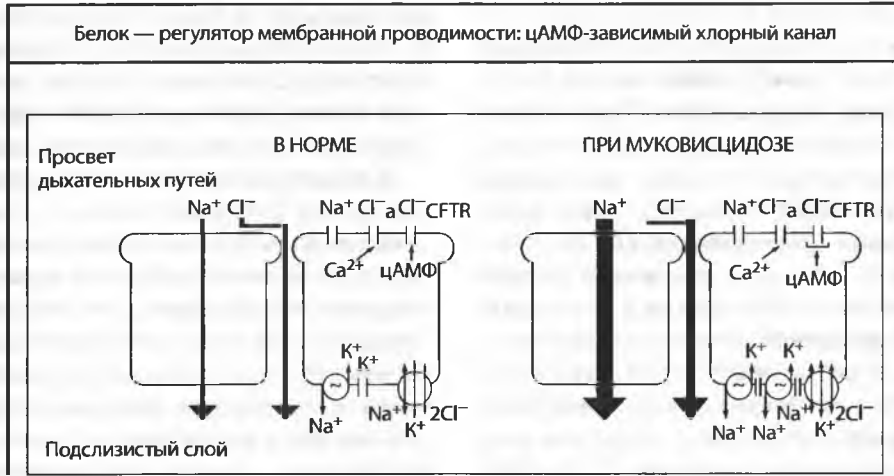


Рис. 494.1. Поток ионов через эпителий дыхательных путей в норме и у больного с муковисцидозом (крупные стрелки). Поскольку ток ионов влечет за собой и воду, преимущественное направление перемещения этих веществ будет осуществляться из просвета дыхательных путей в подслизистый слой, причем у больных с муковисцидозом этот ток будет выражен более значительно. Повышенная абсорбция Na^+ измененными клетками сопровождается увеличением проводимости этих ионов посредством чувствительных к амилориду натриевых каналов апикальной мембраны и Na^+, K^+ -АТФазы базолатеральной мембраны. Кроме того, у больных муковисцидозом не функционирует цАМФ-зависимый хлорный канал (белок — регулятор мембранной проводимости), роль которого берет на себя активируемый кальцием хлорный канал (последний функционирует и в норме). Таким образом, измененные клетки обладают ограниченной способностью секреции избыточных количеств ионов Cl^- и абсорбции ионов Na^+ , что в конечном итоге ведет к снижению количества воды в просвете трахеобронхиального дерева и изменению реологических свойств отделяемого (Knowles M. R. Contemporary perspectives on the pathogenesis of cystic fibrosis. New Insights Cystic Fibrosis 1993; 1: 1)

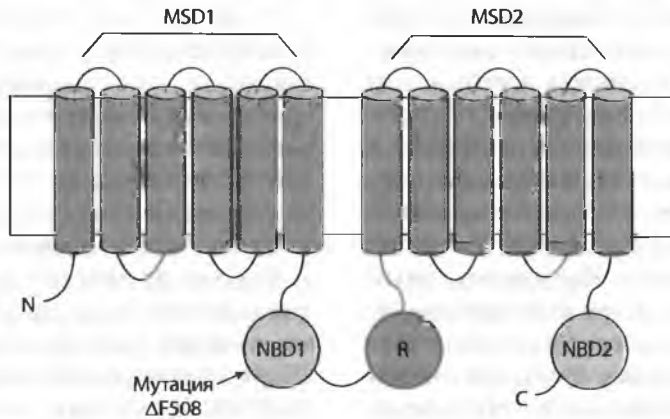


Рис. 494.2. Структура белка — регулятора мембранной проводимости при муковисцидозе. Молекула закреплена в клеточной мембране с помощью двух доменов (MSD1 и MSD2), образующих каналы, через которые способны проходить ионы Cl^- и, возможно, молекулы воды. Два нуклеотидсвязывающих домена (NBD1 и NBD2) взаимодействуют с АТФ, обеспечивая энергию для функционирования белка-регулятора. Домен R обладает большим числом сайтов фосфорилирования с участием цАМФ-зависимых киназ. Этот домен обеспечивает регуляцию таких функций белка-регулятора, как транспорт ионов Cl^- . Наиболее распространенная мутация ΔF508 расположена в домене NBD1. Доказано, что мутациям наиболее подвержены домены NBD1 и NBD2. Вместе с тем типичные проявления муковисцидоза развиваются при мутации любого домена (Welsh M. J., Anderson M. P., Rich D. P. et al. Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator. Neuron 1992; 8: 821)

После выделения гена *CFTR* стало ясно, что его разнообразные мутации вызывают нарушение функции цАМФ-зависимого переноса ионов хлора через мембрану эпителиальных клеток. Все мутации гена *CFTR* были условно разделены на пять классов: (I) нарушение продукции белка — регулятора мембранной проводимости вследствие преждевременного торможения транскрипции; (II) нарушение процессинга белка — регулятора мембранной проводимости, из-за чего последний разрушается в цитоплазме, не достигнув апикальной мембраны (например, при мутации $\Delta F508$); (III) нарушение регуляции функции хлорного канала в результате изменения процесса фосфорилирования или дефекта места связывания молекулы АТФ; (IV) нарушение проводимости ионов хлора вследствие миссенс-мутации мембранной части белка — регулятора мембранной проводимости; (V) нарушение сплайсинга мРНК, влияющего на тяжесть проявления некоторых мутаций гена *CFTR*. Значимость указанных выше функциональных категорий до конца не изучена, поскольку от конкретного варианта мутации не зависит тяжесть клинических проявлений заболевания. Симптомы муковисцидоза определяются в большей степени остаточной активностью белка — регулятора мембранной проводимости. В случае 99%-й потери функции этого белка отмечают поражение легких и недостаточность поджелудочной железы, при 95%-й — активность поджелудочной железы сохранена. При 90%-й потере функции белка отмечают двустороннюю облитерацию семявыносящих протоков или идиопатический хронический панкреатит.

В условиях повышенной реабсорбции воды и солей эпителиоцитами трахеобронхиального дерева секреция этих веществ существенно снижена. Недостаточное количество воды в просвете дыхательных путей способствует образованию более вязкого секрета, который затрудняет мукоцилиарный клиренс. Нарушение реологии слизи усугубляется низким содержанием бикарбонат-ионов и рН среды. В результате развивается обструкция дыхательных путей, начиная с участков минимального диаметра (бронхиол). Таким образом, самым первым проявлением муковисцидоза со стороны дыхательной системы служит обструкция трахеобронхиального дерева.

Весьма вероятно, что сходные процессы происходят в протоках поджелудочной железы, желчных и семявыносящих протоках, способствуя увеличе-

нию вязкости белкового секрета и обструкции. Поскольку основная функция эпителиальных клеток потовых желез сводится к абсорбции, а не секреции ионов хлора, у больных муковисцидозом отмечают повышение концентрации хлора и натрия в поту.

Хроническая инфекция при муковисцидозе локализуется в просвете бронхов. Нарушение удаления мокроты и патогенных микроорганизмов приводит к колонизации последними слизистой оболочки дыхательных путей и воспалению. Альтернативного мнения придерживаются другие ученые, согласно которому нарушение функции белка — регулятора мембранной проводимости способствует развитию воспаления еще до инфицирования трахеобронхиального дерева патогенными микроорганизмами. Эту гипотезу подтверждает обнаружение повышенного содержания провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-8) и нейтрофилов в промывных водах бронхов у новорожденных детей, страдающих муковисцидозом. Последние исследования свидетельствуют о более выраженном воспалении стенок трахеобронхиального дерева, чем считалось ранее. Ведущую роль при этом играет вирусная или бактериальная инфекция. В первую очередь подобные проявления развиваются в дыхательных путях мелкого калибра. С течением нескольких месяцев или лет хронический бронхит либо бронхиолит прогрессирует с развитием бронхиолоэктазов и бронхоэктазов.

Повреждение стенок дыхательных путей вызывают продукты содержимого нейтрофилов (активные радикалы кислорода и протеазы), а также продукты иммунных реакций. С течением времени инфекция распространяется на перибронхиальную паренхиму легких. Причиной гиперсекреции слизи, характерной для хронического заболевания дыхательных путей, служит воздействие протеаз.

Пока не достаточно ясно значение обнаружения в легких тех микроорганизмов, которые редко поражают трахеобронхиальное дерево в норме (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*). Вполне возможно, что поверхность эпителиальных клеток страдающих муковисцидозом людей представляет наиболее благоприятную среду именно для этих возбудителей. Кроме того, антимикробная активность секрета трахеобронхиального дерева может быть существенно снижена. В прошлом этот факт объясняли повышенным содержанием солей, однако в настоящее время к основной причине относят

снижение рН слизи. Особый механизм защиты имеет *Pseudomonas aeruginosa*. Выделяемый этим возбудителем сложный полисахарид образует на поверхности слизистой оболочки прочную пленку, которая ограничивает доступ кислорода к эпителиоцитам и защищает возбудителя от воздействия антимикробных средств. Несмотря на прогрессирующие функциональные нарушения клеточного иммунитета, а также угнетение защитной функции слизистой оболочки и изменение альтернативного пути активации комплемента, серьезных нарушений иммунной системы при муковисцидозе не отмечено. В качестве предрасполагающего фактора развития воспаления в дыхательных путях рассматривают недостаточное питание, особенно дефицит жирных кислот. У 10–15 % больных с сохраненной функцией поджелудочной железы отмечают более низкий уровень хлоридов в поту, более позднее инфицирование *P. aeruginosa* с существенным угнетением функции дыхательной системы. Вместе с тем питание не определяет течение заболевания, поскольку даже при условии сохранения функции поджелудочной железы поражения дыхательной системы избежать не удается.

Патоморфология

Основные изменения развиваются в органах, секретирующих слизь. Мерокриновые потовые железы и околоушная слюнная железа не имеют гистологических нарушений, за исключением изменения электролитного состава секрета.

Самым ранним патологическим симптомом со стороны *дыхательной системы* служит бронхолит, который проявляется образованием слизистых пробок и воспалением стенок дыхательных путей. С течением времени патологический процесс распространяется на более крупные бронхи, знаменуя тем самым развитие бронхита. Гиперсекреция в ответ на хроническое воспаление проявляется гиперплазией бокаловидных клеток и гипертрофией желез подслизистого слоя. Микроорганизмы в подавляющем большинстве случаев локализуются в просвете дыхательных путей; инвазия в глубокие слои нехарактерна. С течением времени развиваются облитерация бронхолю, бронхо- и бронхолюэктазы. По данным сканирующей электронной микроскопии патологические изменения эпителия дыхательных путей отсутствуют, за исключением рассеянных очагов плоскоклеточной метаплазии.

Вместе с тем микроскопия замороженных срезов позволяет обнаружить изменения плотных контактов и апикальной мембраны, отражающие хроническое воспаление. На поздней стадии заболевания выявляют кистозные бронхоэктазы, эмфизематозные или субплевральные буллы, которые чаще всего локализуются в верхних долях легких. Разрыв этих образований может привести к пневмотораксу. Поражение интерстиция бывает довольно редко, хотя в ряде случаев возможно обнаружение зон пневмосклероза. Истинная эмфизема также нехарактерна. Увеличенные извитые бронхиальные артерии объясняют склонность к кровохарканию у больных с наличием бронхоэктазов. В мелких легочных артериях развивается срединная гипертрофия, что в итоге способствует вторичной легочной гипертензии.

Придаточные пазухи носа могут быть заполнены секретом, а в их слизистой оболочке обнаруживают гипертрофию и гиперплазию секреторных элементов. Имеются сведения о возможности полиповидных разрастаний слизистой оболочки, мукопиоцеле и костных эрозий. Слизистая оболочка полости носа обычно отечна, гиперемирована, содержит воспалительный инфильтрат и крупные либо множественные полипы, которые в большинстве случаев локализуются вокруг отверстий верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта.

Поджелудочная железа по данным аутопсии имеет малые размеры и большое число кистозных образований. В ряде случаев поджелудочную железу удается обнаружить с большим трудом. Степень ее поражения варьирует уже к моменту рождения. У детей грудного возраста ацинусы и протоки железы растянуты и заполнены веществом, которое хорошо окрашивается эозином. У 85–90 % детей по мере прогрессирования заболевания отмечают полный разрыв ацинусов с замещением последних соединительной или жировой тканью. В ряде случаев по данным рентгенографии брюшной полости в проекции поджелудочной железы обнаруживают очаги кальцификатов. Содержание β -клеток островков Лангерганса обычно не изменено, однако к 10 годам появляются первые признаки их замещения соединительной тканью.

В *ЖКТ* изменения минимальны. В ряде случаев железы пищевода и двенадцатиперстной кишки расширены и заполнены слизистым секретом. У некоторых больных обнаруживают конкременты в просвете червеобразного отростка или слепой киш-

ки. Кроме того, могут быть расширены и заполнены секретом крипты аппендикса и прямой кишки.

Вторичный билиарный цирроз как проявление закупорки внутрипеченочных желчных протоков в раннем возрасте нехарактерен, хотя иногда именно он служит причиной затянувшейся физиологической желтухи новорожденного. С течением времени вероятность этих изменений существенно возрастает, поэтому по данным аутопсии их обнаруживают у 25 % больных муковисцидозом. Значительно реже имеет место многоочаговый билиарный цирроз, для которого характерны крупные очаги неправильной формы и тяжи соединительной ткани. Кроме того, у 30 % больных отмечают жировой гепатоз печени, который чаще всего не связан с характером питания. По данным аутопсии печень часто увеличена вследствие легочного сердца, отмечают гипоплазию и камни желчного пузыря. Иногда последний также заполнен слизистым материалом. Микроскопия эпителия желчного пузыря выявляет его метаплазию. Возможны также атрезия пузырного протока и стеноз дистальной части общего желчного протока.

В слизистых *слюнных железах* обнаруживают расширение протоков и множественные роговые пробки.

Железы шейки матки расширены слизью, которая скапливается в просвете канала. У девушек-подростков и женщин молодого возраста часто бывает эндоцервицит. Более чем у 95 % мужчин отмечают облитерацию или атрезия тела и хвоста придатка яичка, семявыносящего протока и семенных пузырьков.

Генерализованный амилоидоз встречается нечасто (см. т. 3, гл. 222).

Клинические проявления

Многообразие мутаций, а также воздействие различных факторов внешней среды обеспечивают существенную вариабельность поражения легких, поджелудочной железы и других органов. Перечень возможных проявлений заболевания весьма велик, однако на 1-е место выходят симптомы поражения дыхательной системы и ЖКТ (табл. 494.1).

Дыхательная система. К характерным проявлениям со стороны дыхательной системы относят кашель, который сначала сухой и лающий, а впоследствии становится влажным. У лиц старшего возраста кашель усиливается по утрам или после

физической нагрузки. Мокрота в большинстве случаев гнойная. У некоторых больных симптомы отсутствуют на протяжении длительного времени либо напоминают рецидивирующее ОРЗ. В других случаях постоянный кашель появляется уже на первых неделях жизни; иногда развивается рецидивирующая пневмония. Свистящее дыхание свидетельствует о бронхиолите, который весьма характерен уже на первом году жизни. По мере прогрессирования заболевания отмечают снижение переносимости физической нагрузки, тахипноэ и отсутствие прибавки массы тела. Обострение инфекционного процесса в легких чаще всего требует госпитализации больного. На конечном этапе заболевания развиваются легочное сердце и недостаточность дыхания. Инфицирование *Burkholderia cepacia* ведет к быстрому угнетению функции легких и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Таблица 494.1

Основные клинические проявления муковисцидоза (по наблюдению 20 000 больных в США)

Признак	%
Острые или рецидивирующие признаки поражения дыхательных путей	50,5
Задержка развития	42,9
Нарушения стула	35,0
Мекониевая непроходимость, кишечная непроходимость	18,8
Специфический семейный анамнез	16,8
Нарушения электролитного, кислотно-основного баланса	5,4
Выпадение прямой кишки	3,4
Полипы полости носа, синуситы	2,0
Поражение печени и желчных путей	0,9
Другие*	1-2

* К другим проявлениям относят идиопатическую внутричерепную гипертензию, азоосперию (отсутствие сперматозоидов в сперме), характерную для акродерматита сыпь, дефицит витаминов, гипопроотеинемия (отеки), гипопротромбинемия (кровотечения), синдром меконимальной пробки.

Patient Registry, Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, MD.

Определяющий фактор смертности и числа осложнений муковисцидоза — скорость угнетения функции легких. Вместе с тем этот показатель практически не зависит от генотипа больного. Некоторые мутации (например, *R117H*) характеризуются незначительным либо полным отсутствием



Рис. 494.3. Результаты ирригоскопии новорожденного с признаками вздутия живота и неотхождением мекония в прямой (А) и боковой (Б) проекциях. Малый диаметр сигмовидной и восходящей ободочной кишки и растянутые, наполненные воздухом петли тонкой кишки. В верхних отделах брюшной полости на боковом снимке — несколько горизонтальных уровней жидкости в тонкой кишке

поражения легких. Отмечено, что мужской пол и наличие недостаточности поджелудочной железы — благоприятные факторы скорости прогрессирования поражения легких. Вместе с тем раннее поражение легких (например, при тяжелой вирусной инфекции) в значительной степени определяет исход муковисцидоза.

К ранним физикальным признакам заболевания относят увеличение переднезаднего размера грудной клетки, коробочный перкуторный звук над всеми легочными полями, рассеянную или локализованную крепитацию, симптом барабанных палочек, а также хрипы на выдохе, особенно у детей младшего возраста. Поздний признак — цианоз. Наиболее распространенными осложнениями служат ателектазы, кровохарканье, пневмоторакс и легочное сердце. Все они развиваются у детей в возрасте старше 10 лет.

Несмотря на то что при рентгенографии придаточных пазух носа в большинстве случаев отмечают затенение, острый синусит встречается редко. Характерна заложенность носа и ринорея, обусловленные воспалением и отеком слизистой оболочки

носа либо полипозом. Полипы полости носа встречаются наиболее часто в возрасте 5–20 лет.

ЖКТ. У 15–20 % новорожденных детей с муковисцидозом отмечают мекониевую непроходимость. Этот показатель существенно выше (до 30 %) у младших братьев и сестер больного с тем же клиническим проявлением в анамнезе, что свидетельствует о значимой роли генотипа. Вздутие живота, рвота и отсутствие выделения мекония отмечают на протяжении первых 24–48 ч жизни (см. т. 1, п. 42.1). На рентгенограмме брюшной полости (рис. 494.3) расширенные петли кишечника с уровнем жидкости и участками гомогенного затенения в проекции надлобковой области. В результате внутриутробного разрыва кишки может развиваться мекониевый перитонит, для которого характерны кальцификаты брюшины и мошонки на рентгенограмме. Синдром мекониевой пробки достаточно распространен, однако менее специфичен для муковисцидоза по сравнению с *мекониевой непроходимостью*. У детей старшего возраста возможна *низкая кишечная непроходимость*, которая проявляется схваткообразной болью и вздутием живота.

Более чем у 85 % больных отмечают нарушение переваривания в результате недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. При этом учащенный стул имеет зловонный и жирный характер, а у ребенка, несмотря на достаточное питание, отсутствует прибавка массы тела. Иногда фекалии содержат видимые невооруженным глазом включения жира. К дополнительным признакам недостаточности поджелудочной железы относят вздутый живот, снижение мышечной массы, задержку развития и метеоризм. Умеренное угнетение функции поджелудочной железы наблюдают при мутациях *R117H* и *3849+ 10 kb C→T*. Все гомозиготы с мутацией $\Delta F508$ имеют недостаточность поджелудочной железы.

Менее частыми проявлениями заболевания со стороны ЖКТ служат инвагинация кишечника, каловый завал слепой кишки в виде безболезненного объемного образования правой подвздошной области, а также боль в эпигастральной области как проявление воспаления двенадцатиперстной кишки. У детей старшего возраста и взрослых возможен рефлюкс-эзофагит. Имеются сведения о повышенной вероятности развития хронического аппендицита, аппендикулярного абсцесса и пролапса прямой кишки. Недостаточность питания, особенно на основе соевого белка, сопровождается гипопротеинемией и анасаркой. Дефицит витамина Е проявляется поражением нервной системы (деменция, периферическая невропатия) и гемолитической анемией. Возможны симптомы дефицита других жирорастворимых витаминов (например, гипопротромбинемия вследствие дефицита витамина К ведет к кровоточивости). Снижение плотности костей и нарушение ночного зрения (проявление дефицита витаминов D и А соответственно) не характерны. Рахит достаточно редок.

Желчные протоки. Проявления билиарного цирроза печени (желтушность кожных покровов, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и гиперспленизм) отмечают лишь у 2–3 % больных. Есть сведения о клинической картине гепатита и увеличении печени вследствие ее жировой дистрофии у новорожденных. Желчная колика вследствие желчнокаменной болезни возможна в возрасте старше 10 лет. Поражение печени развивается вне зависимости от генотипа больного.

Поджелудочная железа. Помимо недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у 8 % больных в возрасте старше 10 лет

развиваются признаки диабета: гипергликемия, гликозурия, полиурия и потеря массы тела. Кетоацидоз наблюдается крайне редко, однако поражение сетчатки, почек и других органов у больных с анамнезом диабета длительностью более 10 лет вполне возможно. При частичном сохранении функции поджелудочной железы бывает острый панкреатит.

Мочеполовая система. Замедление полового развития у детей с муковисцидозом составляет около 2 лет. Более чем у 95 % мужчин отмечают азоосперию из-за недоразвития структур вольфова (мезонефрального) протока, однако сексуальные расстройства нехарактерны. Кроме того, у больного муковисцидозом повышен риск паховой грыжи, гидроцеле и неопущения яичек в мошонку. У девушек-подростков иногда наблюдается вторичная аменорея, особенно в период обострения поражения легких. Возможен эндоцервицит со скоплением густой и вязкой шейечной слизи в просвете канала. Фертильность у женщин репродуктивного возраста существенно снижена. При сохранной функции легких беременность обычно протает нормально; в противном случае возможно ухудшение течения заболевания вплоть до смерти.

Потовые железы. Вследствие избыточной потери солей с потом у детей младшего возраста возможны электролитные нарушения (гипохлоремический алкалоз), которые особенно выражены на фоне гастроэнтерита либо в теплую погоду. При поцелуе ребенка родители часто ощущают соленый вкус; иногда отложения соли покрывают кожу ребенка в виде инея. Известен ряд мутаций (например, *3849+ 10 kb C→T*), при которых уровень хлоридов в поту не изменен.

Диагностика

На протяжении многих лет диагностика муковисцидоза была основана на выявлении повышенного уровня хлора в поте (более 60 ммоль/л) в сочетании с одним или несколькими из следующих признаков: хроническая обструктивная болезнь легких, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, специфический семейный анамнез. В настоящее время предложены новые диагностические критерии с использованием современных методов (бокс 494.1).

Исследование пота. Стандартом диагностики служит исследование содержания хлора в поте, по-

◆ **Бокс 494.1.** Критерии диагностики муковисцидоза

Наличие типичных клинических проявлений (дыхательной, мочеполовой системы или ЖКТ)

ИЛИ

Наличие специфического анамнеза у родных братьев или сестер

ИЛИ

Положительные результаты отборочных проб новорожденных

И

Лабораторные признаки дисфункции белка — регулятора мембранной проницаемости: увеличение содержания хлора в двух пробах пота, полученных в разные дни

ИЛИ

Выявление двух мутаций муковисцидоза

ИЛИ

Патологические результаты исследования разности потенциалов на слизистой оболочке носа

полученном с помощью метода электрофореза с пилокарпином. Эта процедура требует внимания и аккуратности. Пилокарпин наносят на кожу предплечья; напряжение при электрофорезе составляет 3 мА. После промывания предплечья дистиллированной водой пот собирают фильтровальной бумагой, марлей или капиллярной трубкой в течение 30–60 мин (все это время во избежание испарения пота поверхность кожи необходимо укрыть). По прошествии указанного времени фильтровальную бумагу снимают, взвешивают и помещают в дистиллированную воду. Впоследствии измеряют концентрацию ионов хлора в полученном растворе. Доказано, что достоверные результаты исследования возможны только при использовании 50, а лучше 100 мг пота. У новорожденных для получения достаточного количества пота используют поверхность верхней части спины. Из-за низкого уровня потоотделения в первые несколько недель жизни результаты исследования могут быть недостоверны. Положительный тест требует обязательного подтверждения. При отрицательном результате и сохранении подозрений исследование пота повторяют.

Уровень хлора в поте более 60 ммоль/л имеет диагностическую значимость только при наличии одного или нескольких дополнительных критериев. У новорожденных пороговый уровень ионов хлора в поте составляет 40 ммоль/л. Концентрация в диапазоне 40–60 ммоль/л у лиц всех возрастов

должна насторожить, особенно при наличии соответствующей клинической симптоматики. У здоровых взрослых людей концентрация хлора в поте нарастает медленно, но уровень более 60 ммоль/л однозначно свидетельствует о муковисцидозе. При сохранении экзокринной функции поджелудочной железы показатель хлора обычно несколько ниже, однако все равно находится за пределами нормальных значений. У детей с гипопроотеинемией и генерализованными отеками результат исследования хлора в поте может оказаться ложноотрицательным.

Повышение концентрации электролитов в поте наблюдается при надпочечниковой недостаточности, врожденной эктодермальной дисплазии, врожденном нефрогенном несахарном диабете, дефиците глюкозо-6-фосфатазы, гипотиреозе, гипопаратиреозе, прогрессирующем внутрипеченочном холестазе, панкреатите, мукополисахаридозах, фукозидозе и недостаточном питании. Большую часть этих состояний можно легко отличить от муковисцидоза по данным клинической картины.

Другие методы диагностики. При пограничном либо нормальном уровне ионов хлора в поте для подтверждения муковисцидоза используют метод разности потенциалов на слизистой носа. Увеличение данного показателя в исходных условиях, выравнивание потенциалов при местном нанесении амилорида, а также отсутствие существенных изменений показателя в ответ на введение β-адреномиметика подтверждают диагноз. Отсутствие потоотделения при внутрикожном введении атропина и изопротеренола характеризует отдельные варианты муковисцидоза.

Оценка функции поджелудочной железы. Клинические признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы отмечают у большого числа больных муковисцидозом. Вместе с тем при диагностике необходимо подтвердить подобные нарушения. К достоверным, но сложным и инвазивным методам относят оценку баланса жира с помощью 3-дневного сбора стула, а также непосредственное исследование секреции ферментов после интубации двенадцатиперстной кишки и непосредственной стимуляции их выработки панкреозимин-секретином. К предварительному методу диагностики относят определение активности трипсина и хемотрипсина в свежем образце стула. Весьма достоверным методом диагностики муковисцидоза независимо от развития недостаточно-

сти поджелудочной железы служит определение иммунореактивного трипсиногена; необходимым условием данного метода служит возраст ребенка старше 7 лет. Другие непрямые методы оценки активности ферментов поджелудочной железы обладают недостаточной клинической значимостью. В настоящее время подмечено, что распространение недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы среди больных муковисцидозом существенно выше, чем считалось раньше. Ряд исследователей предлагают ежегодную оценку уровня гликозилированного гемоглобина начиная с 10-летнего возраста. Указанный метод более точен по сравнению со случайными пробами крови и мочи.

Лучевые методы. Рентгенография грудной клетки позволяет заподозрить диагноз, но лишена специфичности. На раннем этапе заболевания увеличена прозрачность легких, что в отсутствие инфильтратов зачастую не замечают. Уплотнение стенок бронхов, слизистые пробки и кольцевидные тени свидетельствуют о бронхоэктазах, которые впервые появляются в верхних долях. Впоследствии развиваются очаговые тени, ателектазы и сливающиеся между собой инфильтраты. В ряде случаев отмечают увеличение прикорневых лимфатических узлов. На поздней стадии заболевания выраженное расширение грудной клетки сопровождается снижением уровня диафрагмы, деформацией грудины (изгиб вперед) и сужением тени от сердца. Довольно часто формирование кист, большого количества бронхоэктазов, сегментарных или долевых ателектазов и расширение легочной артерии. Прогрессирующее течение муковисцидоза показано на рис. 494.4. Для оценки утолщения стенок бронхов, выявления слизистых пробок, очагов увеличения прозрачности легких и ранней диагностики бронхоэктазов используют КТ (рис. 494.5), однако данный метод при обследовании каждого больного не обязателен.

На рентгенограмме придаточных пазух почти полное их затенение, а в ряде случаев — недоразвитие лобных пазух. Внутривентральное УЗИ позволяет выявить тонкокишечную непроходимость уже во II триместре беременности; вместе с тем подобная картина вовсе не свидетельствует об обязательном развитии мекониевой непроходимости у новорожденного после родов.

Функция внешнего дыхания. Стандартные методы оценки внешнего дыхания неприменимы

у детей младше 5–6 лет, хотя к этому времени в большинстве случаев развивается типичное obstructивное поражение легких (см. гл. 458 и 460). Снижение средней объемной скорости середины выдоха относят к ранним проявлениям обструкции мелких дыхательных путей, которая вызывает также очаговую гиповентиляцию и увеличивает разницу между парциальным давлением кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови. Обstructивное поражение легких и умеренный эффект от бронходилататоров влияют на прогноз заболевания независимо от возраста больного. На ранней стадии муковисцидоза отмечают увеличение остаточного объема и ФОЕ. Рестриктивные изменения в виде снижения ОЕЛ и ЖЕЛ наблюдаются на поздней стадии заболевания и соответствуют объему поражения паренхимы и степени выраженности пневмосклероза. Для оценки состояния легких необходимо исследование ФВД несколько раз в год. В настоящее время существуют приборы, позволяющие оценивать ФВД у детей, применяющих седативные препараты; однако результаты этих исследований имеют скорее научный интерес. Ряд больных достигают зрелого возраста с неизменной ФВД и без каких-либо признаков расширения грудной клетки.

Микробиологические исследования. Обнаружение *S. aureus*, *P. aeruginosa* или *B. cepacia* в отделяемом из нижних отделов трахеобронхиального дерева служит достоверными признаком муковисцидоза. У детей особенно характерны штаммы *Pseudomonas*, образующие слизистые колонии. При невозможности отделения мокроты из нижних отделов дыхательных путей ее пробу берут при фибробронхоскопии.

Выявление гетерозигот по мутантным аллелям и пренатальная диагностика. Мутационный анализ имеет высокую информативность при условии выполнения этого исследования у потенциальных носителей мутантного гена, а также у плода при наличии специфического семейного анамнеза. Чувствительность выявления носителя мутантного гена при использовании стандартного набора маркеров составляет около 90%. Целесообразность пренатальной диагностики и возможность прерывания беременности по медицинским показаниям служат предметом многочисленных дискуссий. В 1977 г. согласительная конференция Национального института здоровья рекомендовала проводить пренатальную диагностику всех

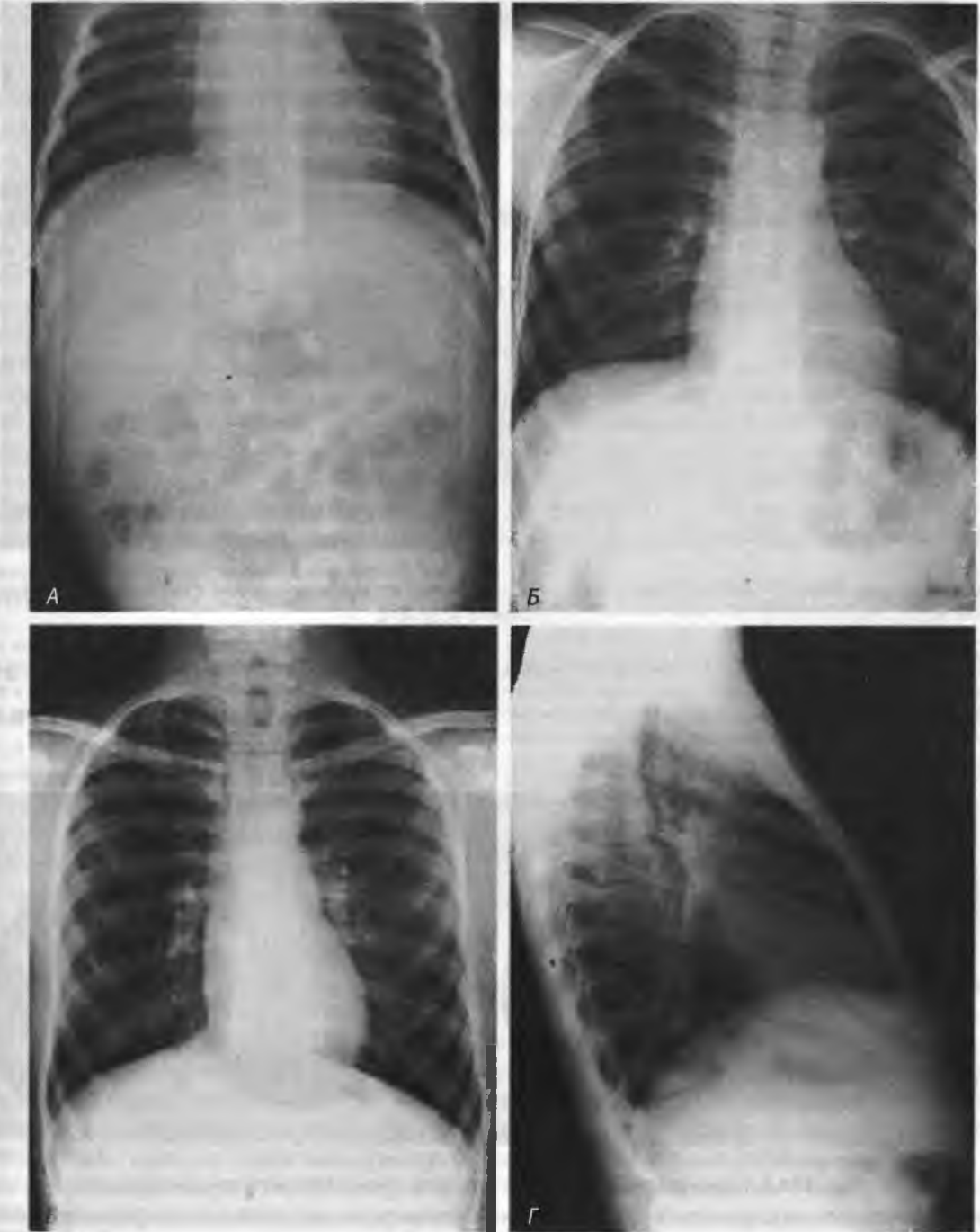
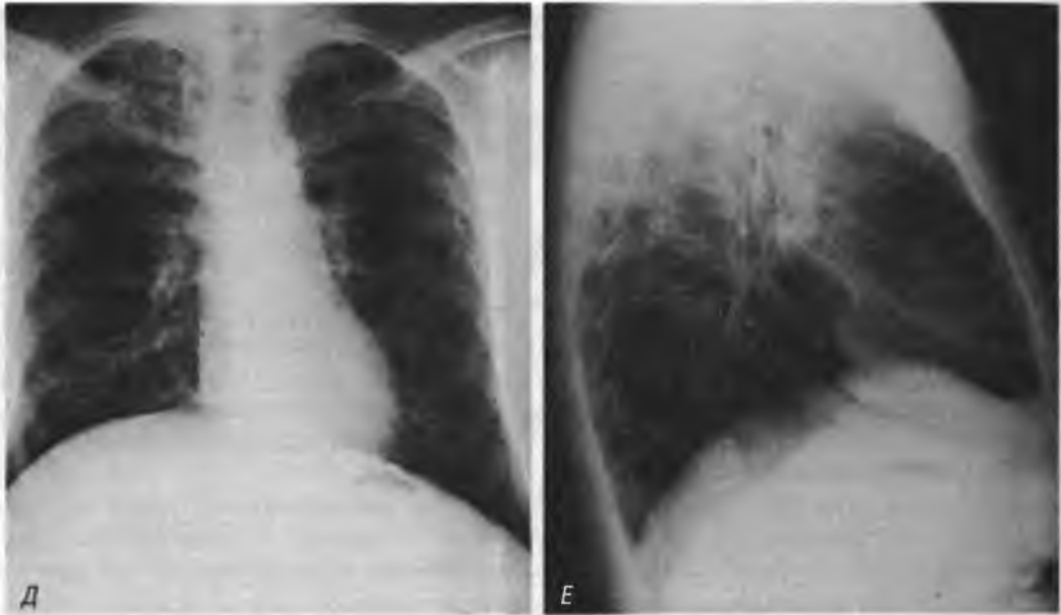


Рис. 494.4. Рентгенологическая динамика у больного муковисцидозом с периода новорожденности до 18-летнего возраста:

А — рентгенограмма грудной клетки ребенка в возрасте 2 мес. с кашлем и свистящим дыханием. Незначительное усиление легочного рисунка, особенно в верхних долях; Б — рентгенограмма грудной клетки того же ребенка в возрасте 4 лет с жалобами на легкий кашель. Легочный рисунок выражен несколько более значительно, однако в верхних долях отмечается положительная динамика. Хрипы не возобновлялись; В, Г — рентгенограммы в прямой и боковой проекции того же больного в возрасте 13 лет с жалобами на легкий кашель, который иногда сопровождается отделением мокроты. Легочный рисунок выражен еще более значительно, а в верхней доле правого легкого появились первые признаки бронхоэктазов. По данным снимка в боковой проекции расширения грудной клетки нет



Продолжение рис. 494.4. Рентгенологическая динамика у больного муковисцидозом с периода новорожденности до 18-летнего возраста:

Д, Е — рентгенограммы того же больного в возрасте 18 лет. Из анамнеза известно, что в подростковом возрасте кашель и отделение мокроты увеличились даже при условии высокодозной антибиотикотерапии, проводившейся амбулаторно. Кровохарканье, приступы кашля, потеря массы тела, появление узловых инфильтратов, особенно выраженных в верхней доле правого легкого, и расширение грудной клетки (снимок в боковой проекции) явились причиной первой госпитализации. Рост и масса тела варьировали в диапазоне 25–50-го перцентиля

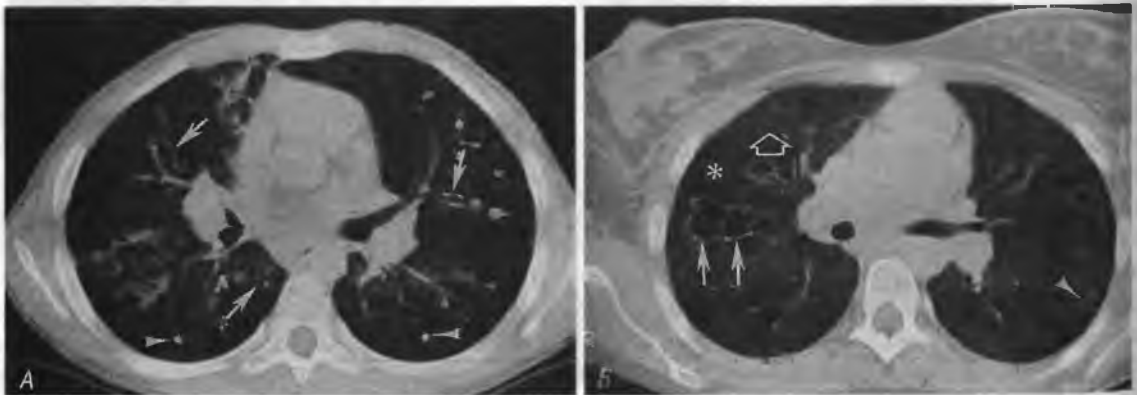


Рис. 494.5. Компьютерная томограмма грудной клетки больного муковисцидозом:

А — поперечный срез тела на уровне легких мальчика 12 лет с заболеванием средней степени тяжести. Изменения дыхательных путей и паренхимы видны по всей поверхности среза. Зона бронхоэктазов (*длинные стрелки*) и слизистые пробки (*короткие стрелки*). *Б* — поперечный срез тела на уровне легких девушки 19 лет. Зона бронхоэктазов в верхней доле правого легкого (*длинные стрелки*) и ограниченная зона закупорки слизистыми пробками в нижней доле правого легкого (*короткие стрелки*). Структура легких неоднородна. *Прозрачной стрелкой* указана область нормального легкого, *звездочкой* — зона просветления (эффект воздушной ловушки на субсегментарном уровне)

супружеских пар, планирующих иметь детей, при наличии специфического семейного анамнеза хотя бы у одного члена семьи. В настоящее время эти

рекомендации были пересмотрены на основании современных медицинских и юридических воззрений. Прерывание беременности по медицинским

показаниям становится все менее популярным, поскольку ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом повысилась до 30 лет, а в будущем этот показатель будет только расти.

Неонатальное исследование. Обследование новорожденного включает определение иммунореактивного трипсиногена в крови, концентрации хлора в поте и исследование ДНК. Чувствительность комплекса этих методов не превышает 95 %. Диагностика заболевания в неонатальный период позволяет предупредить недостаточность питания и задержку развития. Вместе с тем влияние ранней диагностики на скорость прогрессирования поражения легких и общую выживаемости до конца не изучено. Таким образом, необходимость массового обследования детей на предмет муковисцидоза не доказана, хотя в ряде штатов эта стратегия получила повсеместное распространение. Возможно, ранняя диагностика приобретет особую значимость в том случае, если появится способ избавления от генетического дефекта.

Лечение

Подробный план своевременного и активного лечения должен быть основан на тщательном контроле состояния больного.

Общие подходы к лечению. После установления диагноза необходимо оценить общее состояние больного, степень поражения легких, назначить соответствующую терапию и провести разъяснительную работу с родителями и самим ребенком. Последующее обследование проводят каждые 2–3 мес., поскольку многие факторы заболевания требуют тщательного наблюдения. При каждом посещении больного собирают анамнез и проводят тщательное физикальное обследование. При отсутствии мокроты берут мазок из зева новорожденного с последующим посевом и определением чувствительности к антибиотикам. Даже при отсутствии клинических симптомов заболевания мокроту можно получить после нескольких форсированных выдохов либо путем стимуляции глоточного рефлекса. Необратимое угнетение функции легких в результате хронической инфекции может развиваться даже при отсутствии острых инфекционных заболеваний, что указывает на особую важность сбора анамнеза. В боксе 494.2 приведены симптомы и признаки, требующие интенсивной антибиотико- и физиотерапии. Таким детям требуется иммунизация вак-

циной против краснухи, коклюша и гриппа. При необходимости ребенка обследует пульмонолог, диетолог и психолог. Для увеличения процента выполнения больными назначений врача необходимо проводить разъяснительную работу у родителей и детей старшего возраста.

◆ Бокс 494.2. Симптомы и признаки обострения легочной инфекции у больных муковисцидозом

Симптомы

- Увеличение частоты и продолжительности приступов кашля
- Увеличение выделяемой мокроты
- Изменение внешнего вида мокроты
- Одышка
- Снижение переносимости физической нагрузки
- Снижение аппетита
- Развитие застоя в легких

Признаки

- Увеличение частоты дыхания
- Использование дополнительной мускулатуры в акте дыхания
- Западение межреберных промежутков
- Изменения аускультативных данных
- Ухудшения показателей ФВД (преимущественные нарушения по обструктивному типу)
- Лихорадка и лейкоцитоз
- Снижение массы тела
- Обнаружение новых инфильтратов по данным рентгенографии

Ramsey B. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1996; 335: 179.

Вследствие повышенной вязкости мокроты детям с муковисцидозом показано поддержание адекватного водного баланса путем приема жидкости внутрь. Данное обстоятельство особо важно при остром гастроэнтерите или во время теплой погоды. В случае обезвоживания необходима своевременная внутривенная инфузионная терапия.

Основная цель лечения — поддержание стабильного состояния ребенка максимально долго. Для этого больных регулярно обследуют, а также разрабатывают разнообразные амбулаторные лечебные программы. Курсы внутривенной антибиотикотерапии проводят каждые 2–3 мес.; в большинстве случаев они позволяют улучшить самочувствие больного и ограничить поражение дыхательной системы.

Ежедневная лечебная программа зависит от возраста ребенка, степени угнетения функции легких,

поражения других органов и систем, а также продолжительности ожидаемого лечения. Основное внимание уделяют состоянию легких и питанию ребенка. Вследствие высоких доз используемых препаратов довольно часто развиваются побочные эффекты. Возможные осложнения лечения, на которые следует обращать особое внимание, представлены в табл. 494.2.

Таблица 494.2

Осложнения терапии муковисцидоза

Осложнения	Препарат
Желудочно-кишечное кровотечение	Ибупрофен
Гипергликемия	Кортикостероиды (системно)
Задержка роста	Кортикостероиды (системно, ингаляционно)
Нарушение функции почек Канальцевые нарушения Интерстициальный нефрит	Аминогликозиды Пенициллины (при системном применении)
Потеря волос, вестибулярные нарушения	Аминогликозиды
Периферическая невропатия и/или атрофия зрительного нерва	Хлорамфеникол (длительные курсы)
Гипомагниемия	Аминогликозиды
Гиперурикемия, стриктуры кишки	Экстракты поджелудочной железы (в очень высоких дозах)
Зоб	Йодсодержащие отхаркивающие препараты
Гинекомастия	Спиринолактон
Гипоплазия эмали или изменения ее окраски	Тетрациклины (при использовании в возрасте до 8 лет)

Примечание. Наиболее распространенные аллергические реакции на препараты в эту таблицу не вошли.

Лечение поражения легких. Цель лечения — улучшение дренирования секрета трахеобронхиального дерева и борьба с инфекцией. Эффективность общего подхода лечения, который складывается из продолжительности курса, периодичности обследования и доз препаратов, существенно важнее по сравнению с индивидуальными мерами. В любом случае следует предпринимать максимум усилий для нормализации самочувствия ребенка.

Ингаляционная терапия. Аэрозоли используются, чтобы доставить лекарственное средство и воду к нижним отделам дыхательных путей. Бронходилататоры, например, выпускаются в форме ингалятора-дозатора с наличием или от-

сутствием буферных насадок. Распыление одной дозы препарата осуществляется нажатием на колпачок. Основной аэрозольных растворов составляет 0,45–0,9% раствор натрия хлорида. Пациентам с бронхоспазмом назначают также альбутерол или другие β-адреномиметики. В ряде случаев показано ингаляционное введение кромолина натрия или кортикостероидов. Не следует забывать, что β-адреномиметики снижают PaO_2 за счет увеличения вентиляционно-перфузионного несоответствия, поэтому применение этих препаратов при критических значениях PaO_2 опасно.

В случае неэффективности пероральных форм антибиотиков или неуспешности амбулаторного лечения назначают ингаляционные антибиотики, которые позволяют быстро ограничить поражение легких и избежать необходимости госпитализации (см. разд. «Ингаляционная антибиотикотерапия»).

Дорназа (рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I) даже при однократном ежедневном ингаляционном применении в дозе 2,5 мг улучшает состояние больного с заболеванием средней степени тяжести и уменьшает число осложнений со стороны дыхательной системы. Кроме того, эффективность данного препарата отмечена у больных с нормальным значением ОФВ₁, а также при тяжелом течении муковисцидоза. Доказано, что положительный эффект от лечения дорназой сохраняется на протяжении 12 мес. и более после ее отмены. Муколитик ацетилцистеин обладает токсическим свойством в отношении реснитчатого эпителия, поэтому длительное применение данного препарата противопоказано.

Физиотерапия и дыхательная гимнастика. Физиотерапия включает перкуссионный массаж грудной клетки и постуральный дренаж. В настоящее время известно, что кашель позволяет удалить секрет лишь из просвета крупных бронхов, тогда как вибрация грудной клетки способствует дренажу мелких дыхательных путей, где поток воздуха на выдохе весьма ограничен. Физиотерапия особенно полезна больным муковисцидозом, поскольку накопление вязкого секрета происходит в первую очередь в просвете мелких дыхательных путей, когда симптомы заболевания практически отсутствуют. Конечно, немедленного эффекта от физиотерапии ожидать не приходится, однако прекращение лечения у детей старшего возраста с легкими или умеренными нарушениями функции

дыхания приводит в течение 3 нед. к заметному ухудшению состояния. Возобновление физиотерапии позволяет быстро восстановить утраченную функцию легких. В зависимости от тяжести состояния физиотерапию рекомендуют проводить 1–4 раза в день. ПеркуSSIONный массаж в проекции отдельного сегмента завершают просьбой покашлять или быстро выдохнуть. Дети старшего возраста и подростки могут использовать портативные механические вибромассажеры. В качестве дополнительных стимулов к отделению мокроты выступают методы искусственного кашля, повторяющегося форсированного выдоха с наличием или отсутствием ПДКВ, изменение схем дыхания и использование ручного вибратора. Регулярные физические нагрузки ограничивают скорость угнетения функции легких.

Антибиотикотерапия. Антибиотики — главные средства борьбы с инфекцией дыхательных путей. Основной целью антибиотикотерапии служит подавление инфекции в просвете трахеобронхиального дерева и ограничение скорости повреждения легких. Обычные признаки поражения дыхательных путей — лихорадка, тахипноэ и боль в груди — как правило, отсутствуют. Схема антибиотикотерапии зависит от анамнеза и данных физикального обследования больного (анорексия, потеря массы тела и ограничение физической активности). Таким образом, интенсивность лечения может варьировать от повторяющихся краткосрочных курсов одного антибиотика до непрерывной полиантибиотикотерапии. Дозы препаратов обычно превышают рекомендуемые для легких инфекций дыхательных путей в 2–3 раза. Причиной тому служит увеличение безжировой массы тела и снижение периода полувыведения препаратов у больного муковисцидозом по сравнению с нормой. В любом случае проблема достижения адекватной концентрации препарата в секрете трахеобронхиального дерева у больных до настоящего времени окончательно не решена.

Антибиотики для приема внутрь. Показанием к их назначению служат инфекционное поражение дыхательной системы и идентификация возбудителя по результатам посева мокроты. При соответствующей возможности выбор антибиотика должен основываться на оценке чувствительности возбудителя *in vitro*. К наиболее распространенным возбудителям относят *S. aureus*, нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и *P. aeruginosa*.

В последнее время в секрете трахеобронхиального дерева все чаще выявляют *B. cepacia*. Первые два возбудителя не представляют существенных проблем в плане их эрадикации, тогда как многочисленные виды *Pseudomonas* довольно устойчивы к антибиотикотерапии. Средний курс приема препаратов в максимальных дозах составляет 2 нед. В табл. 494.3 приведены основные антибиотики для приема внутрь, применяемые у больных муковисцидозом. Назначения тетрациклина детям до 9 лет следует избегать. Фторхинолоны — единственная группа противомикробных средств для приема внутрь, которая эффективна в отношении рода *Pseudomonas*; к недостаткам относят быстрое развитие резистентности. Микоплазменную или хламидийную инфекцию лечат с помощью макролидов. Кроме того, эта группа антибиотиков снижает вирулентные свойства *P. aeruginosa*, нарушая выработку биологической пленки и препятствуя развитию воспаления.

Ингаляционные антибиотики. *P. aeruginosa* и другие грамотрицательные возбудители зачастую проявляют резистентность ко всем антибиотикам, назначаемым внутрь. Ингаляционный путь введения позволяет в ряде случаев преодолеть развитие резистентности. Наиболее изучено ингаляционное применение тобрамицина. Назначение данного препарата по 300 мг 2 раза в день на протяжении 6 мес. (месяц приема чередуется с месяцем отмены) приводило к существенному снижению вероятности обнаружения возбудителя в мокроте, ограничению числа госпитализаций и увеличению показателей ФВД на 10 %. Токсичность препарата минимальна. Ингаляционное назначение тобрамицина показано в острой стадии инфекционного поражения дыхательной системы либо для улучшения отдаленных показателей функционирования дыхательной системы при муковисцидозе умеренного или тяжелого течения. Тикарциллин (0,5 г) и колистин (20–40 мг) назначают 2 или 4 раза в день. К всеобщему удивлению, вероятность развития сенсibilизации макроорганизма или резистентности возбудителя при ингаляционном назначении антибиотиков существенно снижена.

Антибиотики для внутривенного применения. Внутривенное назначение антибиотиков показано при отсутствии эффекта от других схем лечения, а также в случае быстрого прогрессирования заболевания. Обычно подобную терапию начинают в стационарных условиях; при выписке больного

Таблица 494.3

Антимикробные препараты, используемые для борьбы с инфекцией у больных муковисцидозом

Путь введения	Возбудитель	Препарат	Доза (мг/кг./сут)	Кратность введения в сутки
Внутри	<i>Staphylococcus aureus</i>	Диклоксациллин	25–50	4
		Цефалексин	50	4
		Клиндамицин	20	3–4
		Амоксициллин/клавуланат	40	3
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин	50–100	3
Внутри	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	15–30	2–3
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол	20*	2–4
	Неизвестный возбудитель	Азитромицин	10 – в 1-й день, 5 – во 2–5-й день	1
		Эритромицин	50–100	3–4
	Внутривенный	<i>Staphylococcus aureus</i>	Нафциллин	100–200
Ванкомицин			40	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Тобрамицин	8–20	1–3
		Амикацин	15–30	2–3
		Нетилмицин	6–12	2–3
		Карбенициллин	400	4
		Тикарциллин	400	4
		Пиперациллин	399	4
		Тикарциллин/клавуланат	400**	4
Имипенем/циластатин		45–90	3–4	
<i>Burkholderia cepacia</i>		Цефтазидим	150	3
	Азтреонам	150	4	
Внутри	<i>Burkholderia cepacia</i>	Хлорамфеникол	50–100	4
		Меропенем	60–120	3
Ингаляционный		Тобрамицин	300***	2

* Количество триметоприма.

** Количество тикарциллина.

*** Доза выражена в мг/прием.

оно может продолжаться амбулаторно. В большинстве случаев эффект лечения развивается в течение 7 дней, однако средний курс антибиотикотерапии составляет 14 дней. Длительные внутривенные инфузии в стационарных или амбулаторных условиях требуют постоянного доступа к вене (установки катетера).

Наиболее распространенные схемы внутривенной антибиотикотерапии представлены в табл. 494.3. При выявлении возбудителя рода *Pseudomonas* общим принципом терапии служит назначение двух антибиотиков. Третий препарат может способствовать борьбе с золотистым стафилококком или другим сопутствующим возбудителем. Одновременное ингаляционное назначение антибиотика обуславливает повышение его концентрации в очаге инфекции. Период полувыведения аминогликозидов

у больных муковисцидозом существенно сокращен. Согласно данным табл. 494.3, кратность внутривенного введения антибиотиков – каждые 8 ч. После оценки концентрации препарата в крови рассчитывают суточную дозу антибиотика. Максимальный желательный уровень препарата составляет 10 мг/л, минимальный – менее 2 мг/л (снижение риска нефро- и ототоксичности). Одно- или двукратное применение гликозидов имеет преимущества перед четырехкратным. Показанием к смене препарата являются соответствующие результаты антибиотикограммы либо отсутствие эффекта лечения. При отсутствии эффекта лечения следует заподозрить наличие у больного сердечной недостаточности, бронхоспазма либо инфекционного осложнения небактериальной природы (поражение вирусом, *Aspergillus fumigatus*, микобактериями). Особенную

устойчивость к антибактериальной терапии демонстрирует *B. cerasia*.

Бронходилататоры. Обратимая обструкция дыхательных путей встречается у многих детей с муковисцидозом; иногда она обусловлена сопутствующей бронхиальной астмой или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Увеличение скоростных показателей ФВД на 15 % после ингаляции бронходилататора подтверждает обратимую обструкцию дыхательных путей. Лечение также включает β -адреномиметики в виде аэрозолей. К альтернативным бронходилататорам относят кромолин натрия и ипратропия гидрохлорид, однако контролируемых исследований такого лечения не проводилось.

Противовоспалительные средства. Кортикостероиды эффективны при лечении аллергического бронхолегочного аспергиллеза и бронхоспазма, которые часто сопутствуют муковисцидозу. В прошлом считалось, что стандартное лечение муковисцидоза должно включать прием кортикостероидов через день на протяжении длительного периода времени с целью улучшить функции легких и ограничить число госпитализаций. Проведенное в течение 4 лет двойное слепое многоцентровое исследование этой схемы у детей с муковисцидозом легкой и средней степени тяжести показало ее ограниченную эффективность, а также возможность побочных действий в виде задержки физического развития, катаракты и снижения толерантности к глюкозе (доза преднизолона — 2 мг/кг) или изолированной задержки физического развития (доза преднизолона — 1 мг/кг). Эффективность и безопасность ингаляционного применения кортикостероидов при муковисцидозе не доказаны. Прием ибупрофена на протяжении 4 лет в дозах, обеспечивающих сыровоточную пиковую концентрацию 50–100 мкг/мл, существенно замедляет развитие заболевания. Возможные побочные эффекты препаратов из группы НПВС представлены в табл. 494.2.

Бронхоскопия и БАЛ. При обструкции дыхательных путей возможна аспирация их содержимого с помощью эндоскопических методов. Это имеет особое значение в случае ателектазов либо образования слизистых пробок. При БАЛ в просвет трахеобронхиального дерева с помощью фибробронхоскопа вводят физиологический раствор, муколитик или антибиотик (гентамицин или тобрамицин). Эффективность частых процедур бронхоскопии или БАЛ не доказана.

Отхаркивающие средства. Прием внутрь препаратов йода или гвайфенезина при муковисцидозе не имеет клинического значения.

Лечение легочных осложнений. Ряд легочных осложнений требует особого внимания врачей или специальных мероприятий.

Ателектаз. Долевой ателектаз развивается сравнительно редко; в ряде случаев он не имеет клинических проявлений и обнаруживается во время плановой рентгенографии. Для лечения используют внутривенную высокодозную антибиотикотерапию в комплексе с физиотерапией. При отсутствии эффекта в течение 5–7 дней показана бронхоскопия. Следует помнить, что разрешение ателектаза может занять несколько недель или даже месяцев, поэтому активное лечение чаще всего завершают в амбулаторных условиях. Лобэктомия показана только при отсутствии эффекта других методов лечения и сохранения у больного лихорадки, анорексии и кашля (см. гл. 501).

Кровохарканье в большинстве случаев развивается из-за эрозии стенок дыхательных путей, обусловленной инфекцией. По мере взросления вероятность кровохарканья увеличивается. В мокроте возможны прожилки крови. Незначительное кровохарканье (менее 20 мл) не представляет угрозы, но в большинстве случаев служит показанием к увеличению доз антибиотиков и режима физиотерапии. В случае длительного кровохарканья либо увеличения его объема требуется госпитализация. В возрасте до 10 лет выраженное кровохарканье (более 250 мл/сут) наблюдается крайне редко; среди подростков оно встречается с частотой 1 %. При развитии подобного осложнения рассматривают возможность переливания компонентов крови. Физиотерапию отменяют; ее осторожное возобновление возможно лишь по прошествии 1–24 ч после эпизода кровотечения. В случае изменения показателя протромбинового времени назначают витамин К. Всем детям с кровохарканьем и обеспокоенным родителям следует объяснить, что кровотечение обязательно прекратится. Переливание крови показано в случае гипотензии или существенного снижения гематокрита. Тикарциллин и НПВС влияют на функцию тромбоцитов, усугубляя кровохарканье. При бронхоскопии локализацию кровотечения выявляют довольно редко. Лобэктомии по мере возможности следует избегать с целью сохранить функции легкого. В случае упорного выраженного

кровотечения проводят эмболизацию бронхиальной артерии.

Пневмоторакс (см. также гл. 504) встречается менее чем у 1 % детей и подростков, однако в старшем возрасте более распространен и может представлять угрозу для жизни. Бессимптомный пневмоторакс весьма редок; чаще всего он сопровождается болью в груди и плече, одышкой и кровохарканьем. В случае первого эпизода пневмоторакса и при условии его своевременного выявления (не позднее 24 ч) прибегают к открытой торакотомии. С помощью небольшого разреза проводят пликацию булл, декортикацию легких в апикальных отделах или скарификацию плевры в ее базальных отделах. Указанные процедуры хорошо переносятся пациентами даже при условии существенного угнетения функции легких. При поступлении больного сразу начинают антибиотикотерапию. Дренаж плевральной полости удаляют как можно раньше — обычно на 2–3-й день после операции. Затем расширяют двигательный режим и возобновляют физиотерапию в полном объеме. При одновременном двустороннем пневмотораксе необходимо немедленно обнаружить источник поступления воздуха в плевральную полость и закрыть его (по крайней мере, с одной стороны).

Аллергический бронхоальвеолярный аспергиллез. Это осложнение развивается у 5–10 % больных и проявляется свистящим дыханием, кашлем, одышкой и заметным расширением грудной клетки (см. т. 3, гл. 286 и гл. 489). У ряда больных по данным рентгенографии обнаруживают новые очаговые инфильтраты. В пользу аллергического бронхолегочного аспергиллеза свидетельствуют ржавый цвет мокроты, выделение из мокроты *Aspergillus spp.*, повышенное содержание эозинофилов в мокроте и обнаружение в сыворотке крови IgE и IgG против *A. fumigatus*. Сывороточный уровень IgE обычно повышен. Лечение направлено на борьбу с воспалением путем назначения кортикостероидов, а также на профилактику бронхоэктазов с центральной локализацией. При отсутствии эффекта назначают итраконазол внутрь.

Инфицирование атипичными микобактериями. Нарушение процесса отделения мокроты из трахеобронхиального дерева служит предпосылкой его инфицирования *Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. abscessus* и *M. kansasii*. Отличить колонизацию возбудителя, которая встречается довольно часто, от факта инвазии в глубокие структуры лег-

кого бывает весьма затруднительно. При наличии у больного длительной лихорадки и выявлении кислотоустойчивых бактерий в мокроте следует предположить инфицирование атипичными микобактериями. Лечение сводится к продолжительной антибиотикотерапии. Несмотря на улучшение состояния больного, полной эрадикации возбудителя достичь обычно не удается.

Осложнения со стороны скелета. Гипертрофическая остеоартропатия сопровождается периостальным костеобразованием в дистальных отделах длинных трубчатых костей. Клинические признаки этой патологии — боль в костях, отек окружающих тканей и выпот в полость суставов. К симптоматическим средствам лечения относят ацетаминофен или ибупрофен. Адекватный контроль инфекции в большинстве случаев снижает выраженность симптомов со стороны скелета. Возможно развитие изолированной артропатии, патогенез которой до конца не установлен; для лечения данного заболевания применяют НПВС. Переломы ребер, возникающие при сильном кашле, требуют назначения обезболивающих препаратов. Возможной причиной тому служит недостаточная минерализация костей из-за ограниченной адсорбции витамина D, приема кортикостероидов и прочих факторов.

Острая дыхательная недостаточность (см. т. 3, п. 122.3 и п. 458.1) развивается у больных с муковисцидозом легкой или средней степени тяжести довольно редко; основной причиной данного осложнения служит вирусная или иная инфекция. Данное состояние обратимо, если больному своевременно назначают интенсивное лечение. Помимо ингаляционных препаратов, постурального дренажа и внутривенных антибиотиков рекомендуется кислород для подъема PaO_2 выше 50 мм рт. ст. ($So_2 \geq 85$). В случае гиперкапнии показана ИВЛ. Иногда больному проводят аспирацию слизи через эндотрахеальную трубку либо при бронхоскопии несколько раз в день. При развитии правожелудочковой недостаточности требуется неотложная терапия. Восстановление дыхательной функции обычно происходит довольно медленно. Высокодозная внутривенная антибиотикотерапия и постуральный дренаж следует продолжать по крайней мере в течение 1–2 нед. после того, как больной достигнет исходного состояния.

Хроническая дыхательная недостаточность развивается как следствие длительного ухудшения функции легких. Несмотря на возмож-

ность в любом возрасте, хроническую дыхательную недостаточность обычно отмечают у детей старшего возраста. Длительное сохранение показателя PaO_2 менее 50 мм рт. ст. способствует развитию правожелудочковой недостаточности, поэтому назначение ингаляционного кислорода для повышения уровня PaO_2 до 55 мм рт. ст. и более обычно нормализует состояние больного. Выраженная гиперкапния может препятствовать использованию оптимального показателя FiO_2 . Интенсивная антибиотикотерапия и другие методы позволяют в большинстве случаев перевести пациента на амбулаторное лечение. Вместе с тем даже в домашних условиях следует продолжать ингаляционную терапию кислородом с низкой скоростью его подачи (особенно во сне). Ввиду большой распространенности у таких больных легочного сердца следует назначать низкосолевую диету и диуретики. Задержка бикарбонатов может спровоцировать алкалоз, поэтому использование диуретиков возможно только при условии контроля кислотно-основного состояния. Хронический болевой синдром (головная боль, боль в груди, животе и конечностях), который развивается обычно в преддверии летального исхода, служит показанием к осторожному назначению нестероидных и опиоидных анальгетиков.

На терминальной стадии поражения легких возможна их трансплантация (см. п. 536.2). Критерием необходимости этой процедуры служит снижение уровня ОФВ₁ до 30 %. 5-летняя выживаемость детей, перенесших трансплантацию легких, составляет не менее 50 %; отмечено, что функция легких и качество жизни таких больных улучшаются весьма существенно. Причина ограниченного срока функционирования легких после трансплантации — развитие облитерирующего бронхиолита и прочих осложнений. На настоящий момент потребность в донорских легких значительно превышает предложение.

Сердечная недостаточность. Вирусная инфекция или пневмоторакс могут спровоцировать развитие обратимой правожелудочковой недостаточности (см. п. 458.1 и 535). У больных с продолжительным угнетением функции легких и, особенно, с тяжелой гипоксемией ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст.) часто развивается хроническая правожелудочковая недостаточность. К механизмам ее развития относится сужение легочной артерии вследствие гипоксемии и снижение общей площади поперечного сечения легочного сосудистого русла. Измене-

ния в стенке легочной артерии с течением времени способствуют увеличению сосудистого сопротивления. Часто отмечают сопутствующую левожелудочковую недостаточность. Подтвердить диагноз помогают такие признаки, как цианоз, одышка, увеличение печени и болезненность ее края, отек лодыжек, расширение яремных вен, чрезмерная прибавка массы тела, увеличение сердца по данным рентгенографии грудной клетки, а также увеличение правых отделов сердца по данным ЭКГ и ЭхоКГ. Выраженный диурез под действием фуросемида (1 мг/кг в/в) подтверждает другие симптомы задержки жидкости в организме. Для профилактики накопления жидкости диуретики назначают каждые 24–48 ч. Одновременное использование спиронолактона позволяет избежать потерь калия. Длительный прием петлевых диуретиков осложняется развитием гипохлоремического алкалоза. В случае изолированной правожелудочковой недостаточности сердечные гликозиды не имеют клинического эффекта. Вместе с тем эту группу препаратов следует применять при сочетании право- и левожелудочковой недостаточности. В каждом случае важно назначать внутривенные антибиотики и избегать обильного потребления соли (не более 2 г/сут), жидкости, а также антибиотиков с высоким содержанием натрия. Долговременные исследования показали, что применение препаратов, расширяющих сосуды легких, не имеет клинически значимого эффекта. В прошлые годы развитие сердечной недостаточности свидетельствовало о неминуемой смерти больного в течение нескольких месяцев. Сейчас прогноз существенно улучшился, и определенная доля пациентов с сердечной недостаточностью выживает на протяжении 5 лет и более. Нормализация функции сердца возможна только после трансплантации легких (см. п. 536.2).

Лечебное питание. Более чем у 90 % больных с муковисцидозом развивается полное угнетение функции поджелудочной железы, сопровождаемое нарушением переваривания жиров и белков. Это обстоятельство обуславливает необходимость соблюдения специальной диеты, назначения заместительной терапии ферментными препаратами и витаминов.

Диета. У многих детей в момент постановки диагноза имеет место дефицит питания. Дети младшего возраста со свистящим дыханием и питанием на основе соевого белка часто имеют гипопропроте-

инемии с последующей анасаркой. Следует отметить, что смеси на основе гидролизатов белков и среднецепочечных жирных кислот не следует назначать всем больным. В последнее время детям старшего возраста рекомендуют высококалорийную диету с высоким содержанием белка и низкой долей жиров. К сожалению, такая диета способствует дефициту незаменимых жирных кислот. С момента открытия заместительной терапии ферментными препаратами больные могут принимать пищу с нормальным содержанием жиров. Терпеливое отношение родителей в процессе кормления ребенка также способствует нормализации его питательного статуса.

У ряда больных энерготраты выражены более значительно; возможной причиной тому служат увеличение работы дыхательной мускулатуры и повышенный метаболизм. Хроническая инфекция или анорексия способствует снижению массы тела. Родители должны стремиться давать ребенку более калорийную пищу, однако нормализации питательного статуса можно добиться только при условии эффективного лечения инфекции в легких. При тяжелом заболевании легких показано парентеральное питание либо кормление через назогастральный зонд и энтеростому. Долговременное влияние особенностей питания на функцию легких, качество жизни и общее самочувствие ребенка не доказано.

Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы. Добавление ферментов поджелудочной железы животного в пищу ребенка нормализует процесс пищеварения, однако не позволяет всецело избавиться от жира в кале и потерь белка. Вид препарата и его доза зависят от конкретной клинической ситуации. В настоящее время используют микрогранулы ферментов, покрытые растворимой в кишечнике оболочкой. Дозировка липазы может достигать 20 000 МЕ. Назначение ферментов в более высоких дозах провоцирует стриктуры тонкой кишки, требующие хирургического вмешательства. Доказано, что доза липазы на один прием пищи не должна превышать 2500 МЕ/кг массы тела ребенка. В большинстве случаев на один прием достаточно 1–3 капсул. Детям грудного возраста требуется 2000–4000 МЕ липазы на прием пищи; при этом гранулы перемешивают с яблочным пюре. Эффективность микросферических препаратов достаточна для того, чтобы назначать больным детям цельное молоко.

Несмотря на нарушение всасывания желчных кислот, специфические препараты требуются редко. Потребность в ферментах по мере взросления ребенка повышается, однако в подростковом возрасте и юности может несколько снижаться.

Витаминные и минеральные добавки. Витаминотерапия требуется при нарушении всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E и K. В настоящее время выпускаются препараты, содержащие все эти витамины в необходимом для больного муковисцидозом количестве. Прием витаминных добавок показан ежедневно. При выявлении в крови низкого уровня этих витаминов, а также при клинических симптомах их дефицита используют соответствующие препараты в более высоких дозах. Кроме того, в каждом случае следует обращать внимание на признаки дефицита цинка (эритематозная пятнисто-папулезная сыпь на лице, туловище, промежности) и железа. В одном из исследований у $1/3$ больных муковисцидозом было отмечено снижение сывороточной концентрации ферритина.

Лечение осложнений со стороны кишечника

Мекониевая непроходимость. При подозрении на мекониевую непроходимость (см. т. 1, п. 42.1) новорожденному устанавливают назогастральный зонд и начинают аспирацию. После устранения дегидратации назначают клизмы с амидотризоатом натрия. Использование гипертонических растворов требует тщательной коррекции потерь жидкости через кишечник. При неэффективности этих методов проводят хирургическое лечение. При успешном разрешении мекониевой непроходимости прогноз не отличается от такового у остальных детей с муковисцидозом. При выявлении мекониевой непроходимости начинают комплексное лечение муковисцидоза до получения результатов потового теста.

Обструкция дистальных отделов тонкой кишки и другие осложнения со стороны кишечника. Несмотря на соответствующую ферментную заместительную терапию, у 2–5 % детей отмечают накопление кала в дистальной части подвздошной и в слепой кишке, что может привести к частичной или полной обструкции. В случае приступообразных проявлений заболевания заместительную ферментную терапию продолжают в более высоких дозах; кроме того, назначают обильное питье и размягчающие слабительные средства (молоко, магнезию, докузат натрия, вазелиновое масло). При

неэффективности промывают кишечник соевым раствором на основе полиэтиленгликоля, который назначают внутрь или через назогастральный зонд. Эффективным методом лечения при полной обструкции считают клизмы с амидотризоатом натрия в сочетании с обильной инфузионной терапией. Дифференциальный диагноз обструкции дистальных отделов толстой кишки следует проводить с заворотом кишки и инвагинацией. Илеоцекальная инвагинация может развиваться в любом возрасте; в большинстве случаев ей предшествует 1–2 сут запора. Диагностика и лечение сводятся к клизмам с амидотризоатом натрия. При неэффективности этого метода прибегают к хирургическому лечению. Рецидивы инвагинации служат показанием к резекции слепой кишки.

Хронический аппендицит с наличием или отсутствием аппендикулярного абсцесса сопровождается рецидивирующей или постоянной болью в животе и требует рассмотрения вопроса лапаротомии. Снижение рН в просвете двенадцатиперстной кишки у некоторых детей способствует развитию дуоденита или язв. В более старшем возрасте отмечают дуоденогастральный рефлюкс (см. следующий раздел). Кроме того, показанием к хирургическому лечению служит рак толстой кишки или желчных путей, а также фиброзная колонопатия.

Гастрозофагеальный рефлюкс. У больных с муковисцидозом повышению внутрибрюшного давления способствуют такие факторы, как кашель и обструкция дыхательных путей. Впоследствии развивается гастрозофагеальный рефлюкс, который, в свою очередь, провоцирует рефлексорную одышку и рецидивы аспирации. Для лечения и профилактики этого состояния назначают диету и медикаментозную терапию, а также рекомендуют избегать определенных положений тела. Холиномиметики противопоказаны из-за стимуляции секреции слизи, что способствует затруднению дыхания. Эффективно применение ингибиторов протонной помпы, ограничивающих секрецию кислоты в желудке. В исключительных случаях проводят фундопликацию (операция Ниссена).

Выпадение прямой кишки. Это осложнение наблюдается более часто у детей грудного возраста, страдающих муковисцидозом. Причиной выпадения прямой кишки могут быть стеаторея, истощение и непрерывный кашель. В большинстве случаев кишку удается вправить самим родителям без помощи врача; при этом больной должен занять

коленно-грудное положение. Иногда требуется предварительная седативная терапия. Для профилактики немедленного рецидива ягодицы ребенка плотно сводят друг к другу. В каждом случае следует назначать заместительную ферментную терапию и диету с ограничением жира и клетчатки; кроме того, крайне важен контроль легочной инфекции. При рецидивах выпадения прямой кишки показано хирургическое лечение.

Болезни печени. При нарушениях функции печени, вызванных билиарным циррозом, назначают урсодезоксихолевую кислоту. Вместе с тем способность желчных кислот замедлять прогрессирование цирроза до настоящего времени не доказана. Менее чем у 2 % детей с муковисцидозом имеют место признаки портальной гипертензии: расширение вен пищевода, гиперспленизм, асцит (см. гл. 449). Неотложное лечение кровотечения из вен пищевода сводится к аспирации содержимого через назогастральный зонд и промыванию пищевода холодным соевым раствором. Склеротерапия показана при впервые выявленном кровотечении. В последнее время при тяжелом кровотечении стали применять портокавальное шунтирование. Наибольшую эффективность продемонстрировали спленоренальные анастомозы. Выраженный гиперспленизм требует спленэктомии. Лечение асцита описано в гл. 452.

Механическая желтуха у детей с муковисцидозом не требует специфического лечения. В случае гепатомегалии и жировой дистрофии печени необходимы диета и восполнение дефицита карнитина (при выявлении последнего). Иногда билиарный цирроз обуславливает печеночноклеточную недостаточность, которую следует лечить по общим принципам (см. гл. 446 и 449). Терминальная стадия цирроза печени служит показанием к ее трансплантации, особенно при сохранении нормальной функции легких.

Панкреатит. Развитию панкреатита способствует прием жирной пищи, алкоголя и тетрациклинов. Сывороточные показатели амилазы и липазы остаются повышенными в течение длительного времени. Лечение панкреатита описано в гл. 433.

Гипергликемия обычно развивается по достижении ребенком 10-летнего возраста. 8 % детей в возрасте 13–18 лет и 20 % молодых людей получают лечение по поводу гипергликемии. Частота этого осложнения наиболее велика у женщин, а также

у гомозигот с мутацией $\Delta F508$. Кетоацидоз развивается довольно редко. Патогенез гипергликемии связан как с нарушением секреции инсулина, так и инсулинорезистентностью. Нарушение толерантности к глюкозе без признаков глюкозурии не требует лечения. Ежегодно у больных определяют уровень гликозилированного гемоглобина. В случае выраженной глюкозурии показана инсулинотерапия. Ряду больных назначают пероральные гипергликемические средства с наличием или отсутствием веществ, снижающих инсулинорезистентность. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и синдром мальабсорбции затрудняют контроль гипергликемии с помощью диеты. Кортикостероиды в данном случае противопоказаны. Выраженная гипергликемия способствует инфицированию дыхательных путей *P. aeruginosa* и *B. cepacia*, что приводит к существенному угнетению дыхательной функции. Таким образом, важным направлением лечения больных муковисцидозом служит контроль уровня сахара в крови.

Лечение других осложнений

Полипты полости носа (см. гл. 464) развиваются у 15–20 % больных муковисцидозом и наиболее распространены в возрасте 10–20 лет. Некоторое облегчение дает местное применение кортикостероидов и сосудосуживающих препаратов. Хирургическое лечение показано при полной обструкции полипами носового воздуховода, которое сопровождается непрерывной ринореей и расширением переносицы. Рецидив полипов возможен как сразу после операции, так и по прошествии нескольких месяцев или лет. В зрелом возрасте по неизвестным пока причинам полипы обычно прекращают свой рост.

Дефицит электролитов. Потери солей с потом особенно выражены в сухом жарком климате. Больные муковисцидозом должны получать достаточное количество соли и избегать чрезмерно теплой одежды. Прием соли по лечебным схемам в настоящее время не практикуется. Гипохлоремический алкалоз следует заподозрить у любого ребенка с гастроэнтеритом; при необходимости этим больным следует восстановить водно-электролитный баланс.

Рост и развитие ребенка. Задержка развития ребенка служит показанием к более калорийному питанию и более интенсивному лечению инфекционного поражения легких. При сопоставлении пользы и риска при назначении гормонов роста и

анаболических стероидов было решено воздержаться от их повсеместного применения у детей с муковисцидозом. Довольно часто отмечают задержку полового развития в сочетании с низкорослостью. Широкое распространение задержки полового развития среди детей с минимальным угнетением функции легких требует дополнительного изучения. Все подростки, страдающие муковисцидозом, должны пройти обследование на предмет полового созревания и фертильности.

Хирургические методы лечения. Малые хирургические процедуры, включая работу стоматолога, должны по возможности проводиться под местной анестезией. Отсутствие существенного угнетения функции легких может служить основанием для общей анестезии. При тяжелом поражении легких перед операцией проводят 1–2-недельный курс высокодозной антибиотикотерапии. Необходимость в срочной операции служит показанием к немедленной высокодозной внутривенной антибиотикотерапии. Время общей анестезии должно быть сведено к минимуму. После индукции наркоза показана аспирация содержимого трахеи, которую следует провести и перед окончанием операции. При тяжелом поражении легких требуется контроль газов крови; при необходимости в ранний послеоперационный период больным проводят ИВЛ.

По завершении большой операции следует как можно раньше начинать стимуляцию кашля и постуральный дренаж (обычно в течение первых 24 ч). При необходимости показаны анальгетики. В случае тяжелого поражения легких антибиотикотерапию продолжают в течение 7–14 дней после операции. Крайне важна ранняя активизация больных и дыхательная гимнастика с помощью спиротренажера (в том числе глубокое дыхание). После открытой торакотомии по поводу пневмоторакса или лобэктомии основным препятствием к раннему началу дыхательной гимнастики служит катетер, установленный в плевральную полость, поэтому необходимо как можно более раннее удаление его.

Современные направления лечения. К современным направлениям лечения муковисцидоза относят фармакологическую стимуляцию альтернативного транспорта хлоридов, экспрессии мутированного гена *CFTR*, а также генную инженерию. Как оказалось, легкие наиболее устойчивы к генной терапии и стимуляции экспрессии гена *CFTR*. Дополнительной задачей лечения служит более

ранний контроль инфекционных осложнений и воспаления дыхательной системы. В качестве возможного препарата для коррекции истощения рассматривают мегестрол.

Прогноз

Муковисцидоз остается заболеванием, которое существенно ограничивает продолжительность жизни, хотя в последнее время удалось добиться значительного увеличения выживаемости больных вплоть до 30–40 лет. Младенцы с тяжелым поражением легких обычно погибают, тогда как у большинства выживших детей отсутствует существенное изменение общего состояния в подростковом и даже зрелом возрасте. Медиана кумулятивной выживаемости больных муковисцидозом на настоящий момент составляет 32 года. Мужчины живут несколько дольше, хотя этот факт требует дополнительного изучения. Выживаемость детей из семей с низким социально-экономическим положением значительно ниже.

В большинстве случаев дети с муковисцидозом демонстрируют хорошую успеваемость в школе и не требуют ограничения физической активности в повседневной жизни. Многие способны получить высшее образование, найти хорошую работу и завести семью. В настоящее время важной задачей служит создание системы контроля больных при переходе из детских во взрослые амбулаторные центры (в возрасте 18–21 года).

По мере увеличения продолжительности жизни больных возник ряд новых проблем, которые связаны с межличностными взаимоотношениями, половым поведением, бесплодием, наркоманией, образованием, трудоустройством, финансовыми затратами на лечение, а также беспокойством по поводу своего будущего. В большинстве случаев они пытаются быть независимыми. Сейчас стало понятным, что общество обязано предусмотреть возможные проблемы этих больных. Наличие соответствующей медицинской и психосоциальной поддержки позволит им успешно интегрироваться и быть полезными в обществе.

ЛИТЕРАТУРА

The CF Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308.

- Coakley R. D.* Regulation of airway surface liquid pH in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 22: 120 (Suppl.).
- Cohen J. A., Friedman P. G., Noone M. R.* et al. Relations between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653.
- Corey M., Edwards L., Levison H.* et al. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 131: 809.
- Eubanks V., Koppersmith N., Wooldridge N.* et al. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 140: 439–44.
- Fitzsimmons S. C., Burkhan G. A., Borowitz D.* et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*; 1997; 336: 1283.
- Fuchs J. R., Borowitz D. S., Christiansen P. H.* et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637.
- Knowles M., Gatzky J., Boucher R.* Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1489.
- Konstan M., Byard P., Hoppel C.* et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848.
- Lemna W. K., Feldman F. L., Kerem B.* et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 291.
- Lion R. G., Adler F. R., Cahill B. C.* et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001; 286: 2683–9.
- Matsui H., Grubb B. R., Tarran R.* et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998; 95: 1005.
- Moran A., Hardin D., Rodman D.* et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61.
- Ramsey B.* Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179.
- Ramsey B. W., Pepe M. S., Quan J. M.* et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23.
- Rosenstein B. J., Cutting G. R.* The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589.
- Sun L., Jiang R. Z., Steinback S.* et al. The emergence of a highly transmissible lineage of *Burkholderia cepacia* causing CF centre epidemics. *Nat Med* 1995; 1: 661.
- Zemel B. S., Jawad A. F., Fitzsimmons S.* et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 137: 374.

Глава 495

Первичная цилиарная дискинезия

Габриель Дж. Хаддад
(Gabriel G. Haddad)

Группа заболеваний дыхательной системы, объединенных термином «первичная цилиарная дискинезия», характеризуется нарушением функции реснитчатого эпителия трахеобронхиального дерева. Причиной служат многочисленные врожденные структурные дефекты ресничек, способствующие развитию рецидивирующей или хронической инфекции. Вместе с тем цилиарная дисфункция при этих состояниях *не является* следствием частой инфекции легких.

Характеристика ресничек

Локализация и структура. Реснички расположены повсеместно на поверхности эпителия дыхательных путей: в полости носа, придаточных пазухах носа, внутреннем ухе, трахеобронхиальном дереве, а также в местах иной локализации дыхательного эпителия, например в маточных трубах. Плотность расположения ресничек существенно различается: большая часть из них расположена в крупных дыхательных путях, меньшая — в мелких, а альвеолы и вовсе лишены ресничек. *Частота биения* ресничек варьирует от 1 до 20 раз в минуту, причем этот показатель более выражен в крупных путях, что объясняется различной вязкостью слизи.

Реснички — цилиндрические образования, которые выступают с поверхности эпителиальных клеток в просвет дыхательных путей. Диаметр ресничек составляет 0,25 мкм, длина — 306 мкм. Каждая клетка содержит порядка 200 ресничек на своей поверхности. Ресничка состоит из тела, основания (в месте прикрепления к поверхности клетки) и короны, обеспечивающей взаимодействие со слизью. Тело реснички покрыто наружной клеточной мембраной и содержит структуры из белков цитоскелета (аксонемы). Последние формируют циркулярную последовательность из 9 микротрубочек, объединенных в пары, с наличием дополнительной центральной пары. Каждая периферическая пара объединяется друг с другом посредством динеиновых отростков. Существуют также белки

цитоскелета, которые объединяют периферические и центральные микротрубочки.

Функция. Биение ресничек обеспечивается сокращением микротрубочек. В самом начале цикла биения ресничка изгибается у основания и движется назад, перпендикулярно к поверхности клетки. На следующем этапе она разгибается, совершая ротационное движение вперед. Энергия, необходимая для осуществления четкой цикличности перечисленных выше движений, запасена в АТФ; последняя расщепляется под действием динеиновой АТФазы. При наблюдении за работой ресничек в электронном микроскопе удается отметить региональную координацию активности, обеспечивающую общее волнообразное движение. Механизм координации до настоящего времени не изучен.

Основной функцией ресничек служит транспорт слизи по направлению к ротоглотке. Эффективность этой работы зависит от частоты биения, состава и толщины слоя вокруг ресничек и расположенного выше слоя слизи, а также от координации деятельности ресничек. В настоящее время известно, что частоту биения усиливают β-адреномиметики, ацетилхолин, брадикинин и серотонин. Увеличение вязкости слизи, обусловленное недостаточным содержанием жидкости, а также бактериальное обсеменение существенно замедляют частоту биения.

Патоморфология. Структурные нарушения ресничек обнаруживают при электронной микроскопии. Описаны дефекты внешних и внутренних динеиновых отростков, нарушения порядка сбора микротрубочек и белков цитоскелета. В настоящее время известно более 200 полипептидов в составе ресничек, однако первичная цилиарная дискинезия обусловлена отсутствием лишь одного или нескольких из них. Все структурные аномалии приводят к изменению функции ресничек, характеризуемой нарушением их подвижности или полным обездвиживанием с последующим затруднением клиренса слизи. Чаще всего задержка слизи в нижних отделах трахеобронхиального дерева сопровождается их инфицированием, приводя к хронической или рецидивирующей инфекции дыхательных путей и повреждению их стенок.

Генетика. Первичная цилиарная дискинезия распространена среди белого населения с частотой 1:20 000 человек; эта патология встречается также у японцев. Первичная цилиарная дискинезия занимает 3-е место среди наследственных хронических

заболеваний дыхательной системы, уступая лишь муковисцидозу и иммунодефициту. Тип наследования первичной цилиарной дискинезии не установлен. Связь этой патологии с гидроцефалией и умственной отсталостью у четырех родных братьев и сестер в одной из иорданских семей свидетельствует о том, что одна и та же мутация способна нарушать клиренс трахеобронхиального дерева и отток СМЖ.

DNAH5 — ген тяжелой цепи динеина, расположенный на коротком плече хромосомы 5. Ген тяжелой цепи внутренних динеиновых отростков отвечает за частоту биения ресничек, хотя при мутации этого гена морфологических изменений не выявлено. Тот же самый ген отмечает за перемещение спермы из полости матки в маточные трубы у мышей. Кроме того, мутации гена *DNAH5* обнаружили у больных с первичной цилиарной дискинезией и асимметрией многих внутренних органов. Существует мнение, что нормальная функция ресничек необходима для правильной ротации внутренних органов в процессе эмбриогенеза. Отсутствие подвижных ресничек ведет к непрогнозируемой ротации с последующей асимметрией внутренних органов, обнаруженной на модели мышей с *situs viscerum inversus*.

Клинические проявления. У 50 % больных с первичной цилиарной дискинезией имеет место синдром Картагенера — *situs viscerum inversus*, хронический синусит, отит и поражение дыхательных путей, ведущее к бронхоэктазам. Вместе с тем лишь у 25 % пациентов с *situs viscerum inversus* отмечают первичную цилиарную дискинезию. Таким образом, *situs viscerum inversus* не исключает и не предсказывает наличие первичной цилиарной дискинезии.

Течение заболевания весьма вариабельно; у одних больных в неонатальный период возможно тяжелое угнетение дыхания, другие демонстрируют первые признаки хронического синусита и поражения дыхательных путей лишь во взрослом состоянии. По результатам дополнительного исследования было показано, что 100 % детей с первичной цилиарной дискинезией имеют кашель с отделяемой мокротой, синусит и отит. К характерному признаку дискинезии, позволяющему провести дифференциальную диагностику с муковисцидозом, относят высокую частоту острого среднего или хронического серозного отита. При поздней постановке диагноза показано рассечение

барабанной перепонки и дренирование барабанной полости; в большинстве случаев у детей развивается кондуктивная тугоухость. Полипы полости носа и симптом барабанных палочек встречаются у 20 % больных. Вследствие высокой распространенности свистящего дыхания у детей с первичной цилиарной дискинезией ошибочно диагностируют бронхиальную астму. Характерным признаком данного заболевания служит хронический сухой или продуктивный кашель. Возможно присоединение пневмонии. Поражение нижних дыхательных путей сопровождается снижением массы тела, переносимости физической нагрузки и развитием бронхоэктазов. Такие осложнения, как острая дыхательная недостаточность, кровохарканье и пневмоторакс, нехарактерны. Довольно распространены долевые ателектазы. Мужчины часто бесплодны, что объясняется отсутствием или недостаточной подвижностью сперматозоидов.

Диагностика. Первичную цилиарную дискинезию следует заподозрить у ребенка с хроническим или рецидивирующим поражением верхних и нижних дыхательных путей, особенно при поражении среднего уха. По данным рентгенографии грудной клетки отмечают увеличение прозрачности легких, утолщение стенок бронхов и перибронхиальные инфильтраты. Иногда определяют очаги ателектазов и уплотнение ткани легкого. Лучшим способом выявления бронхоэктазов служит КТ (см. гл. 492). Обнаружение сердца в правой половине грудной клетки у ребенка с хроническим поражением дыхательных путей позволяет поставить правильный диагноз; однако этот признак встречается лишь в 50 % случаев. Исследование ФВД у детей более старшего возраста выявляет нарушения по obstructivному типу.

Мукоцилиарный клиренс у детей более старшего возраста можно оценить путем подсчета времени до момента ощущения сладкого вкуса после помещения частички сахара на нижнюю носовую раковину. Щеточный соскоб со слизистой оболочки полости носа с последующей световой или фазово-контрастной микроскопией позволяет напрямую оценить подвижность ресничек. По результатам большинства исследований подвижность ресничек отсутствует либо существенно снижена. Вместе с тем у некоторых больных с помощью этого метода обнаружили нормальную подвижность ресничек, несмотря на полное отсутствие динеиновых отростков. Подобный факт свидетель-

ствуется о возможности использования щеточного соскоба только в качестве ориентировочного метода. «Золотым стандартом» диагностики служит количественная оценка измененных структурных элементов, например отсутствующих динеиновых отростков или неправильно ориентированных ресничек по результатам электронной микроскопии образцов щеточного соскоба или биоптатов слизистой оболочки полости носа и бронхов. Изменение подвижности ресничек дыхательного эпителия и сперматозоидов может не совпадать. Во избежание ложноположительных результатов исследование проводят только по прошествии 2 нед. после ОРЗ, которое также способствует нарушению нормальной работы ресничек. Ультроструктурное исследование необходимо только при высокой вероятности данного заболевания. В настоящее время доказано, что структурные нарушения ресничек могут быть следствием вирусного поражения эпителиальных клеток либо контакта с ядовитыми веществами (например, с диоксидом серы). Таким образом, для окончательного диагноза первичной цилиарной дискинезии требуется выявление специфической мутации гена.

Лечение. Лечение симптоматическое. В каждом случае следует стимулировать кашель (просить больного откашляться). Физиотерапия способствует лучшему отхождению мокроты. Выбор антибиотика зависит от тяжести состояния больного и результатов посева отделяемого из трахеобронхиального дерева. К наиболее распространенным возбудителям инфекции дыхательных путей при первичной цилиарной дискинезии относятся пневмококки и нетипируемые *Haemophilus influenzae*. В большинстве случаев эффективны пероральные формы антибиотиков. При хрипах или обратимой обструкции дыхательных путей показаны бронходилататоры.

Обследование детей, включающее рентгенографию грудной клетки и оценку ФВД, необходимо несколько раз в год. При сохранении синусита и среднего отита показана консультация оториноларинголога. В исключительных случаях требуется хирургическое лечение. Кроме того, при соответствующей возможности следует проводить иммунизацию вакцинами против кори, коклюша, гриппа, а также пневмококковой вакциной. К дополнительным мероприятиям относят рекомендации избегать курения и воздействия прочих раздражителей.

Прогноз. Прогрессирование поражения легких у детей с первичной цилиарной дискинезией происходит существенно медленнее по сравнению с муковисцидозом. При условии надлежащего лечения удается добиться нормальной продолжительности жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Afzelius B. A.* A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317.
- Al-Shroof M., Karnik A. M., Karnik A. A.* et al. Ciliary dyskinesia associated with hydrocephalus and mental retardation in a Jordanian family. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1219–24.
- Boat T. F., Carson J. L.* Ciliary dysmorphology and dysfunction — primary or acquired? *N Engl J Med* 1990; 323: 1700.
- Bueckner M.* Cilia propel the embryo in the right direction. *Am J Med Genet* 2001; 101: 339–44.
- Narayan D., Krishnan S. N., Upender M.* et al. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J Med Genet* 1994; 31: 493.
- Neesen J., Kirschner R., Ochs M.* et al. Disruption of an inner arm dynein heavy chain gene results in asthenozoospermia and reduced ciliary beat frequency. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1117–28.
- Olbrich H., Haffner K., Kispert A.* et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002; 30: 143–4.
- Pedersen H., Mygind N.* Absence of axonemal arms in nasal mucosal cilia in Kartagener's syndrome. *Nature* 1976; 262: 494.
- Rutland J., delongh R. U.* Random ciliary orientation: A cause of respiratory tract disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1681.

Глава 496

Интерстициальные заболевания легких

Мишель С. Хауэнстин
(Michelle S. Howenstine)

Интерстициальные заболевания легких у детей младшего и старшего возраста включают группу гетерогенных патологических состояний, характеризующихся нарушением газообмена в альвеолах и признаками рестриктивной обструкции дыха-

ния. Из-за незначительной распространенности этих заболеваний и отсутствия контролируемых клинических исследований знания о них весьма ограничены. Патопфизиология имеет более сложный характер по сравнению с теми же болезнями у взрослых, что объясняется процессами роста и дифференцировки. В основе заболевания детского возраста лежит повреждение эпителия альвеол и капилляров эндотелия. Чрезмерный иммунный ответ с привлечением протеаз и активных радикалов кислорода усугубляет повреждение интерстиция и паренхимы легких.

Классификация и патоморфология. Классификация интерстициальных заболеваний легких не разработана, однако в клинических целях выделяют болезни известной и неизвестной этиологии (бокс 496.1). Инфекции дыхательных путей, обусловленные аденовирусами, вирусом гриппа, *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*, обычно разрешаются самостоятельно, но могут вызвать продолжительное угнетение функции легких, нередко в форме облитерирующего бронхиолита. Аспирация — довольно частая причина хронического поражения легких в детском возрасте. К группе повышенного риска аспирации пищи, слюны или инородных тел относят детей с умственной отсталостью и мышечной слабостью; причиной тому служат нарушение функции глотания и/или гастроэзофагеальный рефлюкс. Экзогенный аллергический альвеолит развивается в ответ на контакт с органической пылью, плесенью или антигенами птиц. У детей со злокачественным новообразованием причиной развития интерстициальных заболеваний легких может служить сама опухоль, а также оппортунистическая инфекция, химио- и лучевая терапия. Описаны редкие формы интерстициальных заболеваний детей грудного возраста, которые характеризуются тахипноэ, западением межреберных промежутков, свистящим дыханием и гипоксемией (бокс 496.2). Прогноз при этих заболеваниях весьма вариабелен.

Интерстициальная пневмония. Эта патология служит наиболее распространенной формой интерстициальных заболеваний легких у взрослых, однако довольно редка у детей. Поражение легких характеризуется распространением воспаления и прогрессирующего очагового пневмосклероза. Диагноз ставят на основании биопсии; характерные клинические и рентгенологические признаки заболевания отсутствуют.

◆ Бокс 496.1. Интерстициальные заболевания легких у детей

Интерстициальные заболевания легких известной этиологии

- Синдромы аспирации
- Хроническая инфекция (вирусная, бактериальная, грибковая, паразитарная)
 - у ребенка с нормальным иммунитетом
 - у ребенка с иммунодефицитом
- Бронхолегочная дисплазия
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Липидозы

Интерстициальные заболевания легких неизвестной этиологии

- Первичные заболевания легких
 - интерстициальная пневмония
 - десквамативная интерстициальная пневмония
 - лимфоцитарный интерстициальный пневмонит и родственные заболевания
 - неспецифическая интерстициальная пневмония
 - гемосидероз легких
 - легочная эозинофилия
 - облитерирующий бронхиолит
 - облитерирующий бронхиолит с карнификацией
 - альвеолярный легочный протеиноз
 - заболевания легочных сосудов (пролиферативные и врожденные)
 - заболевания лимфатических сосудов легких
 - легочный альвеолярный микролитиаз

Другие заболевания с поражением легких

- Болезни соединительной ткани
- Злокачественные новообразования
- Гистиоцитоз
- Саркоидоз
- Нейроэктодермальные заболевания

Fan L. L. Pediatric interstitial Lung Disease. In: *Interstitial Lung Disease, 3rd ed.* / M. I. Schwartz, T. E. King (eds.). — Toronto: B. C. Decker, 1998. — P. 103.

◆ Бокс 496.2. Редкие формы интерстициальных заболеваний у грудных детей

- Упорное тахипноэ
- Фолликулярный бронхит/бронхиолит
- Легочный гемосидероз
- Хроническая пневмония
- Дефицит белка В сурфактанта
- Семейная десквамативная интерстициальная пневмония
- Идиопатический фиброзирующий альвеолит

Fan L. L. Pediatric interstitial Lung Disease. In: *Interstitial Lung Disease, 3rd ed.* / M. I. Schwartz, T. E. King (eds.). — Toronto: B. C. Decker, 1998. — P. 104.

Десквамативная интерстициальная пневмония. Это заболевание, диагноз которого также основан на результатах биопсии, характеризуется гомогенным распространением гиперплазии альвеолярного эпителия с накоплением крупных макрофагов в просвете альвеол. Пневмосклероз обычно отсутствует. Описанная у младенцев семейная форма заболевания характеризуется крайне тяжелым течением и часто приводит к летальному исходу.

Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит. Эта наиболее распространенная форма интерстициального заболевания легких у детей служит проявлением лимфопролиферативной патологии. Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит часто развивается одновременно с нарушением иммунитета (аутоиммунное заболевание или иммунодефицит, например ВИЧ-инфекция). Заболевание характеризуется инфильтрацией интерстиция зрелыми лимфоцитами. Пневмосклероз встречается довольно редко. Способствующим фактором развития лимфоцитарного интерстициального пневмонита служит вирусное поражение (например, инфицирование вирусом Эпштейна-Барр).

Острый интерстициальный пневмонит. Острый интерстициальный пневмонит известен также под названием быстро прогрессирующего интерстициального пневмонита, идиопатического фиброзирующего альвеолита или болезни Хаммена-Рича. По данным биопсии поражение альвеол прогрессирует от острого экссудативного процесса до пневмосклероза. Причина заболевания часто остается неизвестной; смертность достигает 50 % и выше.

Клинические проявления. Для оценки тяжести симптомов и вероятности лежащего в основе системного заболевания требуется тщательный сбор анамнеза. Выявление провоцирующего фактора (контакт с плесенью или антигенами птиц) позволяет назначить правильное лечение, которое в первую очередь связано с устранением этого фактора. Специфический семейный анамнез свидетельствует о генетическом заболевании (например, дефицит белка В сурфактанта) (см. гл. 497 и 498). У $2/3$ больных отмечают тахипноэ, кашель, одышку и снижение переносимости физической нагрузки. В большинстве случаев заболевание имеет постепенное начало и непрерывное течение. Тахипноэ и звучные влажные хрипы в базальных отделах легких имеют место более чем у 50 % больных. Цианоз и усиление II тона сердца свидетельствуют о

тяжелом поражении легких, анемия и кровохарканье — о легочном сосудистом заболевании или гемосидерозе легких. Сыпь и жалобы на боль в суставах характеризуют болезнь соединительной ткани.

Диагностика. Для установления окончательного диагноза интерстициального заболевания легких надо придерживаться определенного порядка. На первом этапе для оценки распространенности и тяжести заболевания используют неинвазивные методы исследования. Поражение легких по данным рентгенографии определяют как интерстициальное, сетчатое, узелковое, сетчато-узелковое и в виде пчелиных сот. Вместе с тем в ряде случаев даже при тяжелом течении заболевания рентгенограмма легких может быть в норме. Более информативным методом диагностики служит КТ грудной клетки с высоким разрешением, которая позволяет определить распространенность и тяжесть состояния, а также выбрать место возможной биопсии. У грудных детей с тахипноэ для быстрой оценки характера легочного рисунка используют спиральную КТ.

Исследование ФВД важно для оценки тяжести рестриктивного поражения легких и назначения соответствующего лечения. В большинстве случаев отмечают одновременное уменьшение ФОЕ и ОФВ₁. ОЕЛ обычно снижена, тогда как диффузионная способность легких для СО не изменена (с поправкой на сниженный альвеолярный объем). Снижение последней свидетельствует о поражении сосудов. БАЛ может предоставить полезную информацию о наличии вторичной инфекции, кровотечения или аспирации, но не позволяет поставить точный диагноз. Для постановки окончательного диагноза необходима трансторакальная биопсия с последующим гистологическим исследованием. При подозрении на интерстициальное заболевание легких у ребенка биопсию проводят путем торакотомии или торакоскопии.

Лечение. Симптоматическое лечение направлено на устранение гипоксии путем ингаляции кислорода, а также на нормализацию питания при задержке роста. При сопутствующей инфекции назначают антибактериальные препараты. В ряде случаев эффективны бронходилататоры. Препаратами выбора служат противовоспалительные стероидные и нестероидные средства. К сожалению, масштабные контролируемые клинические иссле-

дования с привлечением детей не проводились, а отдельные клинические наблюдения демонстрируют противоречивые результаты. В большинстве случаев начальная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут на протяжении 6–8 нед. с последующим плавным снижением дозы в зависимости от клинического эффекта. Альтернативные методы лечения, которые менее изучены, заключаются в применении гидроксихлорохина, азатиоприна, циклофосфамида, циклоспорина, метотрексата, гамма-глобулина для внутривенного введения и кортикостероидов в высоких дозах (пульс-терапия). Гидроксихлорохин показал эффективность при лечении некоторых детей с десквамативной интерстициальной пневмонией. У некоторых детей младшего и старшего возраста с прогрессирующим поражением легких или в его терминальной стадии эффективна трансплантация легких. В каждом случае важно адекватное лечение основного заболевания. К методам профилактики относят исключение контакта с раздражителями (табачный дым) и аллергенами (плесень, антигены птиц). На последнем этапе лечения необходимы реабилитационные мероприятия под контролем врача.

Прогноз. Общая смертность у детей младшего и старшего возраста при интерстициальных заболеваниях легких составляет около 20%. О неблагоприятном прогнозе свидетельствуют развитие легочной гипертензии, задержка развития и выраженный пневмосклероз.

ЛИТЕРАТУРА

- Aival A., Godfrey S., Maayan C. et al. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 356–60.
- Fan L. L. In: *Interstitial lung Disease*, 3rd ed. / M. I. Schwarz, T. E. King (eds.). — Toronto: W. B. Saunders, 1998. — P. 103–18.
- Fan L. L., Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184–96.
- Fan L. L., Kozinetz C. A., Wojtczak H. A. et al. The diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565–9.
- Kerem E., Bentur L., England S. et al. Sequential pulmonary function measurements during infantile chronic interstitial pneumonitis. *J Pediatr* 1990; 116: 61–7.
- Sharieff N., Crawford O. F., Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 359–65.

Sondheimer H. M., Lum Lung M. C., Brugman S. M. et al. Pulmonary vascular disorders masquerading as interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 284–8.

Глава 497

Легочный альвеолярный протеиноз

Аарон Хамвас (Aaron Hamvas),
Лоуренс М. Ноджи (Lawrence M. Noguee),
Ф. Сешинс Коул
(F. Sessions Cole)

Легочный альвеолярный протеиноз характеризуется накоплением сурфактанта в просвете альвеол. По результатам гистологического исследования определяют альвеолы, заполненные зернистым, интенсивно окрашиваемым эозином и ШИК-реакцией веществом, которое устойчиво к амилазе. У детей описано две различные формы легочного альвеолярного протеиноза: фульминантная и медленно прогрессирующая. Первая обычно развивается вскоре после рождения и ведет к смерти (*врожденный легочный альвеолярный протеиноз*); вторая, напоминающая заболевание взрослых, встречается у детей старшего возраста.

Этиология и патофизиология. Несмотря на отсутствие точных сведений относительно механизма развития альвеолярного протеиноза, результаты гистологического исследования свидетельствуют о нарушении метаболизма сурфактанта. Раннее начало фульминантной формы заболевания и наличие специфического семейного анамнеза четко свидетельствуют о его генетической природе. К примеру, врожденный дефицит белка В сурфактанта был обнаружен у ряда новорожденных с альвеолярным протеинозом (см. гл. 498). Исследования на трансгенных мышцах с искусственно полученными мутациями генов ГМ-КСФ, ИЛ-4 и белка сурфактанта D показали у них наличие альвеолярного протеиноза, который характеризовался увеличением продукции либо снижением резорбции неизмененного сурфактанта из просвета альвеол.

Помимо дефицита белка В сурфактанта, дополнительные молекулярные механизмы заболевания были также описаны и у людей. При исследовании четырех новорожденных с альвеолярным про-

теинозом удалось обнаружить недостаточную экспрессию β -субъединицы ГМ-КСФ. Вместе с тем обнаружить изменения генотипа, выявленные в экспериментальных исследованиях на мышах, при обследовании детей не удалось. Альвеолярный протеиноз был обнаружен у детей с лизинурической непереносимостью белка — редким аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией транспортного пептида SLC7A7 катионных аминокислот. К клиническим проявлениям заболевания относят рвоту, гипераммониемию и задержку развития. Взаимоотношения между нарушением транспорта катионных белков и легочным альвеолярным протеинозом до настоящего времени неясны.

В ряде случаев альвеолярный протеиноз развивается у лиц с воспалительным заболеванием легких, иногда на фоне иммунодефицита. Вместе с тем выявить основной из этих факторов в экспериментальных исследованиях на животных не удалось. Возможные аутоиммунные механизмы медленно прогрессирующей формы альвеолярного протеиноза были описаны у взрослых. Комплексное обследование этих лиц показало наличие в сыворотке и лаважной жидкости аутоантител IgG1 и IgG2 к ГМ-КСФ. Являются ли эти антитела этиологическим фактором заболевания либо возникли как его следствие — неизвестно. У детей грудного возраста, страдающих легочным альвеолярным протеинозом, подобные антитела не обнаружены.

Клинические проявления. Врожденная форма заболевания развивается вскоре после рождения и быстро ведет к дыхательной недостаточности. Половые различия в заболеваемости отсутствуют. Врожденный легочный альвеолярный протеиноз по клиническим и рентгенологическим данным неотличим от более распространенных заболеваний дыхательной системы у новорожденных, ведущих к дыхательной недостаточности — пневмонии, генерализованной бактериальной инфекции, болезни гиалиновых мембран, аномального впадения легочных вен в сочетании с их обструкцией. Дифференциальный диагноз также включает стойкую легочную гипертензию, аспирацию мекония, дисплазию капилляров альвеол, хотя рентгенологические признаки этих заболеваний обычно различаются. Распространенность врожденного альвеолярного протеиноза неизвестна, но считается небольшой: из 1 052 554 детей, рожденных с 1979

по 1992 г. в штате Миссури, от этого заболевания погибло 37.

Альвеолярный протеиноз у детей старшего возраста и взрослых также довольно редок. Мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины. При первичной форме этиологический фактор отсутствует; при вторичной к нему относят злокачественные новообразования, контакт с пылью, химическими веществами и инфекцией, особенно в условиях иммунодефицита. Клинические проявления альвеолярного протеиноза у детей — одышка, утомляемость, кашель, потеря массы тела, боль в груди и кровохарканье. На более поздних стадиях развивается цианоз и симптом барабанных палочек. Исследование ФВД обнаруживает нарушения по рестриктивному типу, газов альвеолярной крови — выраженную гипоксемию и хронический дыхательный ацидоз.

Диагностика. «Золотым стандартом» диагностики этого заболевания у детей служит гистологическое исследование биоптата легкого. У взрослых исследуют также мокроту или жидкость, полученную при БАЛ, однако у детей этот метод не используется. При отсутствии дефицита белка В сурфактанта с помощью иммуногистохимии в просвете альвеол и альвеолоцитов определяют большое количество белков А и В сурфактанта. В исследовательских целях проводят клональную стимуляцию предшественников моноцитов и макрофагов, а также экспрессии рецепторов, лигандов и аутоантител к ГМ-КСФ в периферической крови и костном мозге.

Лечение. При отсутствии лечения врожденный легочный альвеолярный протеиноз быстро приводит к смерти; эффективного метода терапии до настоящего времени не найдено. Единственным подходом к лечению остается трансплантация легкого, но вероятность рецидива заболевания и в этом случае остается высокой.

У детей с медленно прогрессирующей формой заболевания временного улучшения состояния позволяет добиться повторный БАЛ. Недавние исследования показали, что подкожное введение ГМ-КСФ способствует улучшению функции легких у некоторых взрослых с медленно прогрессирующей формой заболевания. В завершение приходится заключить, что все эти методы не имеют выраженного эффекта при длительном применении у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

- Borsani G., Bassi M. T., Sperandio M. P. et al. SLC7A7, encoding a putative permease-related protein, is mutated in patients with lysinuric protein intolerance. *Nat Genet* 1999; 21: 297–301.
- Dirksen U., Nishinakamura R., Groneck P. et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 2211–7.
- Mahut B., Delacourt C., Scheinmann R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Experience with eight pediatric cases and a review. *Pediatrics* 1996; 97: 117–22.
- Ikegami M., Whitsett J. A., Chroneos Z. C. et al. IL-4 increases surfactant and regulates metabolism in vivo. *Am J Physiol* 2000; 278: 175–80.
- Kitamura T., Uchida K., Tanaka N. et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658–62.
- Seymour J. F., Presneill J. J., Schoch O. D. et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524–31.

Глава 498

Наследственные нарушения метаболизма белков сурфактанта

Аарон Хамвас (Aaron Hamvas),
Лоуренс М. Ноджи (Lawrence M. Noguee),
Ф. Сешинс Коул (F. Sessions Cole)

Сурфактант представляет собой смесь фосфолипидов и белков, которые синтезируют и секретируют альвеолоциты II типа, расположенные в дистальных отделах дыхательных путей. Данная смесь образует монослой на поверхности раздела воздух-жидкость, снижая поверхностное натяжение на конечном этапе выдоха и препятствуя тем самым спадению дыхательных путей, формированию ателектазов и развитию вентиляционно-перфузионного несоответствия. Описано четыре белка сурфактанта. Белки А и D (SP-A и SP-D) принимают участие в защите легких от воздействий извне, белки В и С (SP-B и SP-C) способствуют снижению поверхностного натяжения. Два гена

SP-A и один ген SP-D расположены на хромосоме 10, по одному гену SP-B и SP-C — на хромосомах 2 и 8 соответственно. Генетические заболевания, связанные с дефицитом SP-A и SP-D, не отмечены. Однако исследования на трансгенных мышцах с искусственным дефицитом SP-A и SP-D демонстрировали повышенную чувствительность к вирусным и бактериальным инфекциям. Изолированный дефицит SP-D сопровождался накоплением липидов и пенистых макрофагов в легких с последующим развитием пневмосклероза и эмфиземы. Обнаруженные у человека наследственные заболевания, связанные с патологией SP-B и SP-C, описаны ниже.

Дефицит SP-B

Генетика. В настоящее время известно около 20 мутаций гена SP-B, подавляющих его функцию. Наиболее распространена вставка двух пар нуклеотидов в кодон 121, обозначенная 121ins2. Это приводит к сдвигу рамки считывания и прекращению трансляции SP-B. Указанная вставка вызывает полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, позволяющий поставить точный диагноз. Данная мутация служит причиной дефицита SP-B в 60–70 % случаев. Большая часть остальных мутаций свойственна лишь отдельным семьям.

Патоморфология. Несмотря на то что дефицит SP-B был впервые описан у ребенка с врожденным легочным альвеолярным протеинозом, эти заболевания сочетаются довольно редко. Ряд детей с дефицитом SP-B — гомозигот по мутациям 121ins2 — имели гистологические признаки десквамативной интерстициальной пневмонии; в момент трансплантации легких альвеолярный протеиноз у них практически отсутствовал. Другие признаки заболевания неспецифичны и включают различную степень пневмосклероза и гиперплазии альвеолоцитов. По данным ультраструктурного исследования отмечают отсутствие тубулярного миелина, дезорганизацию ламеллярных телец и накопление необычных мультивезикулярных телец. Перечисленные признаки отражают нарушение упаковки и секреции липидов.

Клинические проявления. Врожденный дефицит SP-B проявляется дыхательной недостаточностью уже в ранний неонатальный период. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования имеет клинические и рентгенологические

признаки, напоминающие болезнь гиалиновых мембран у недоношенных детей (см. т. 1, п. 41.3). Основными отличиями служит отсутствие эффекта от заместительной терапии сурфактантом, назначения глюкокортикоидов, ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Дефицит SP-B обнаружен у лиц различной расовой и этнической принадлежности. При отсутствии трансплантации легких большая часть больных погибает; вместе с тем при частичном дефиците белка больные живут весьма продолжительное время. Гетерозиготы с мутациями гена SP-B, вызывающими подавление функции, не отличаются по клиническим признакам от здоровых людей и имеют нормальную функцию легких.

Диагностика. Быстрый окончательный диагноз позволяет поставить анализ ДНК на предмет известной мутации гена SP-B (например, 121ins2) (оценка полиморфизма длин рестриционных фрагментов с помощью ПЦР). Ограничения чувствительности данного метода связаны с большим числом возможных мутаций, некоторые из которых ранее не были известны. В семьях, где мутация уже была ранее обнаружена, проводят пренатальную диагностику плода с помощью генетического анализа биоптата ворсин хориона или амниоцентеза. Ранняя диагностика позволяет начать своевременное лечение. К дополнительным методам лабораторной диагностики, которые до сих пор находятся на стадии изучения, относят твердофазный иммуноферментный анализ или вестерн-блоттинг промывных вод трахеи, позволяющие определить наличие или отсутствие SP-B и абберантного предшественника SP-C (характерный признак дефицита SP-B). Кроме того, окончательный диагноз может быть поставлен по данным иммуногистохимического исследования биоптатов легкого (к характерным признакам заболевания относят отсутствие SP-B и наличие абберантного предшественника SP-C). Те же исследования проводят и при аутопсии. Иммуногистохимическое исследование SP-B и SP-C выполняют пока только с исследовательской целью.

Лечение. Поскольку подавляющее число больных с дефицитом SP-B погибают в течение первого года жизни, крайне важна своевременная диагностика. Методы неотложной терапии позволяют поддержать жизнеспособность новорожденного ребенка на протяжении ограниченного времени (несколько недель или месяцев). Заместительная терапия препаратами сурфактанта неэффективна.

Трансплантация легких демонстрирует высокую эффективность, однако подготовка к операции и ведение послеоперационного периода возможны лишь в специализированных педиатрических центрах трансплантологии. Самый старший ребенок, который перенес трансплантацию легких и живет по настоящее время, родился в 1994 г. Дефицит доноров выводит на первый план проблему клинического использования достижений генной инженерии. Важным фактором оценки риска будущей беременности служит медико-генетическое консультирование. Кроме того, необходимо разрабатывать методы паллиативной терапии.

Дефицит SP-C

SP-C имеет малую молекулярную массу и гидрофобные свойства; наряду с SP-B он снижает поверхностное натяжение в альвеолах. SP-C образуется из более крупного предшественника — proSP-C. Мутации гена SP-C обнаруживали в тех семьях, где при рождении у детей отсутствовали заболевания дыхательной системы; вместе с тем по мере роста у них развивалось поражение интерстициальной ткани легких. Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования сопровождается продукцией измененного proSP-C либо недостаточной продукцией нормального proSP-C, что в итоге ведет к полному отсутствию зрелого SP-C. В настоящее время неясно, является ли причиной заболевания отсутствие зрелого SP-C либо наличие измененного proSP-C (предполагают, что последний обладает токсическим эффектом).

Предварительные исследования свидетельствуют о том, что мутации гена SP-C могут сочетаться с другими семейными или спорадическими заболеваниями легких. Вместе с тем распространенность мутаций и степень обусловленной ими фенотипической вариабельности неизвестны. Связь продукции измененного белка альвеолоцитами II типа и конкретного заболевания легких свидетельствует о возможном наличии нового механизма инициации поражения легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

- Cole F. S., Hamvas A., Noguee L. M. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res* 2001; 50: 157–62.
- Dunbar A. E., Wert S. E., Hamvas A. et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency

associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48: 275–82.

Hamvas A. Surfactant protein B deficiency: Insights into inherited disorders of lung cell metabolism. *Curr Prob Pediatr* 1997; 27: 325–45.

Nogee L. M., deMello D. E., Dehner L. P. et al. Pulmonary surfactant protein B deficiency in congenital pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406–10.

Nogee L. M., Dunbar A. E. III, Wert S. E. et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573–9.

Nogee L. M., Garnier G., Singer L. et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860–3.

Nogee L. M., Wert S. E., Proffitt S. A. et al. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 973–81.

Глава 499

Гемосидероз легких

Дор Дж. Диаборн (Dorr G. Dearborn)

Кровотечение из нижних отделов легких встречается у детей довольно редко, однако может угрожать жизни. Наиболее распространенные причины легочного кровотечения у детей грудного и препубертатного возраста — инфекция, травма и аспирация инородных тел. Более выраженное кровотечение в этом возрасте может быть обусловлено любой из причин, перечисленных в боксе 499.1, редкие аутоиммунные сосудистые заболевания встречаются обычно у детей старшего возраста и подростков. После кровотечения макрофаги превращают железо гемоглобина в гемосидерин, способствуя развитию гемосидероза легких. Процесс образования гемосидерина в макрофагах занимает 36–48 ч. Крупное кровотечение сопровождается сохранением в альвеолах макрофагов, заполненных гемосидерином, на протяжении 5 нед. Таким образом, гемосидероз легких свидетельствует о легочном кровотечении в анамнезе, тогда как присутствие макрофагов в альвеолах на протяжении длительного времени отражает продолжающееся кровотечение.

Патофизиология и клинические проявления. Легочное кровотечение может быть локальным или диффузным. Локальное кровотечение развивается обычно вследствие острого процесса

◆ Бокс 499.1. Причины легочного кровотечения

- Тяжелая инфекция
Бактериальная, грибковая, паразитарная*
Хроническая инфекция, сопровождаемая бронхоэктазами*
- Травма
Синдром длительного раздавливания, удушье, аспирация инородного тела
- Поражение сердечно-сосудистой системы
Увеличение давления в легочных венах
Артериовенозные мальформации
ТЭЛА, инфаркт легкого
- Васкулиты
Аутоиммунные заболевания*
Иммунокомплексные заболевания*
Заболевания с образованием антител к базальной мембране почечных клубочков*
- Токсическое воздействие (пеницилламин, кокаин)
- Новообразования (рак)
- Кровотечение в сочетании с аллергией к белкам коровьего молока
- Идиопатическое кровотечение

* Встречается в подростковом возрасте и у взрослых.

в трахее и бронхах, диффузное — при поражении альвеолярных капилляров. Обратите внимание, что иногда кровотечение в альвеолы не сопровождается кровохарканьем (см. п. 500.2) и образованием инфильтратов по данным рентгенологического исследования. Рентгенологическая картина острого легочного кровотечения нормализуется в течение 1–2 дней, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с инфекционным поражением легких. Кроме того, острое кровотечение обычно сопровождается падением гематокрита, ростом числа ретикулоцитов и обнаружением в кале скрытой крови. В зависимости от объема кровотечения последующее угнетение дыхания может быть легким или существенным, сопровождаясь кашлем, свистящим дыханием и тахипноэ. Постепенное начало характеризуется утомляемостью, легкой одышкой и анемией. Быстрое выявление гемосидерина в жидкости, полученной при БАЛ, а также в мокроте и содержимом желудка возможно путем окраски берлинской лазурью. Для исключения продолжающегося кровотечения через 5 нед. после первого эпизода проводят цитологическое исследование альвеолярных макрофагов. О хроническом кровотечении свидетельствует обнаружение нагруженных гемосидерином альвеолярных

макрофагов в количестве более 20 %. Клинически значимое легочное кровотечение может не иметь других проявлений, за исключением положительных результатов окраски лаважной жидкости на железо.

Вторичный легочный гемосидероз. Различные заболевания сердца, вызывающие длительное повышение давления в венозных сосудах легких (например, митральный стеноз), способствуют внутрилегочному кровотечению с исходом во вторичный гемосидероз. Артериовенозные мальформации сосудов легких могут быть компонентом синдрома наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Ослера–Вебера–Рандю), однако в детском возрасте они редко сопровождаются кровохарканьем и гемосидерозом. Тяжелым осложнением катетеризации центральных вен служит ТЭЛА; к счастью, у детей она встречается нечасто (см. гл. 500). Иногда легочное кровотечение наблюдается при гемолитико-уремическом синдроме, геморрагическом васкулите, тромбоцитопенической пурпуре, реакции отторжения трансплантата. Кровотечение особенно опасно в конце ранней нейтропенической фазы после трансплантации красного костного мозга, поскольку может отражать стимуляцию легочного воспаления эндотоксинами кишечной флоры.

Сосудистые заболевания. При воспалительных сосудистых заболеваниях возможно поражение всех отделов сосудистого русла легких, включая капилляры. В ряде случаев воспалительное поражение капилляров служит единственным проявлением системного заболевания. Причиной капиллярита может явиться аутоиммунный процесс, включая отложение иммунных комплексов (например, при СКВ или синдроме Гудпасчера). Роль иммунного механизма менее ясна при некротическом васкулите или гранулематозе Вегенера. Системные проявления аутоиммунных заболеваний включают гломерулонефрит, однако первые признаки синдрома Гудпасчера (гемосидероз легких и гломерулонефрит) могут напоминать идиопатический гемосидероз легких (кровохарканье и железодефицитная анемия). Подростков с кровохарканьем следует комплексно обследовать на предмет сосудистых заболеваний, включая определение антител к базальной мембране клубочков и цитоплазме нейтрофилов. Для постановки окончательного диагноза в ряде случаев требуется биопсия почек, легких и других тканей.

Тяжесть поражения легких может быть различной. В ряде случаев необходима выраженная иммуносупрессия, которой добиваются с помощью кортикостероидов в комплексе с азатиоприном или циклофосфамидом. При синдроме Гудпасчера или микроскопическом полиангиите, осложненном массивным легочным кровотечением, показан плазмаферез.

Синдром Хейнера (первичный гемосидероз легких в сочетании с аллергией к коровьему молоку). Больные имеют типичную клиническую картину идиопатического гемосидероза легких, который часто сочетается с хроническим ринитом, рецидивирующим средним отитом, поражением ЖКТ и задержкой развития. Все симптомы исчезают после исключения из пищи коровьего молока и возникают вновь при возобновлении прежнего рациона питания. Иногда симптомы заболевания сохраняются и после отмены коровьего молока. Гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки способна вести к обструкции дыхательных путей с последующим развитием легочного сердца. В большинстве случаев у больных с синдромом Хейнера прогноз более благоприятен по сравнению с другими формами гемосидероза, а с течением времени аллергия к коровьему молоку может исчезнуть. Эффективность кортикостероидов особенно выражена в период острого кровотечения.

Патолофизиология заболевания неясна, однако у некоторых младенцев и детей с гемосидерозом легких обнаруживают циркулирующие антитела (IgG) к белкам коровьего молока. Сам Хейнер выявлял эти антитела с помощью метода иммунодиффузии. Чаще всего при синдроме Хейнера уровень антител к белкам коровьего молока превышает 200 г/мл.

Идиопатический гемосидероз легких. Распространенность этого редкого заболевания неизвестной этиологии варьирует от 0,24 (в Швеции) до 1,23 случаев на 1 млн детей. Первые признаки заболевания появляются обычно в раннем детстве.

Клинические проявления. Симптомы включают типичные проявления хронического или рецидивирующего заболевания легких — кашель, кровохарканье, одышку, хрипы, а в ряде случаев — цианоз в сочетании с утомляемостью и бледностью кожи. При кашле может отделяться мокрота с примесью крови; иногда у младенцев или детей младшего возраста развивается рвота большим объемом загла-

тываемой крови. Острые приступы заболевания, длящиеся обычно 2–4 дня, могут сопровождаться лихорадкой. Клинические симптомы заболевания включают лихорадку, тахикардию, тахипноэ, лейкоцитоз (с эозинофилией), угнетение дыхания и изменения на рентгенограмме грудной клетки, напоминающие бактериальную пневмонию. Быстрое исчезновение последнего признака и сопутствующая анемия помогают поставить правильный диагноз. Ногти детей приобретают сходство с часовыми стеклами, пальцы — с барабанными палочками. В ряде случаев первыми признаками заболевания служат симптомы железодефицитной анемии, а проявления со стороны дыхательной системы развиваются значительно позднее. Несмотря на возможность тяжелого поражения легких без соответствующей рентгенологической картины, характерные изменения на снимке обычно развиваются после первых клинических симптомов заболевания, а не наоборот.

Лабораторные исследования. Анемия носит микроцитарный и гипохромный характер, сывороточная концентрация железа снижена, а уровень билирубина, уробилиногена и ретикулоцитов может быть повышен. Проба на скрытую кровь в кале обычно положительна как результат большого объема заглатываемой крови. В жидкости, полученной при БАЛ, а также в мокроте, содержимом желудка и биоптатах легких обнаруживают альвеолярные макрофаги, заполненные гемосидерином, путем окраски берлинской лазурью. Рентгенологические признаки варьируют от небольших инфильтратов, напоминающих очаговую пневмонию, до массивных сливных полей затенения с вторичными ателектазами. При длительном течении заболевания увеличиваются прикорневые лимфатические узлы.

Диагностика. Диагноз ставят путем исключения других причин легочного кровотечения по прошествии 5–8 нед. с последнего эпизода. Гемосидероз определяют в том случае, если из общего числа альвеолярных макрофагов, обнаруженных в лаважной жидкости, более 20 % содержит гемосидерин либо если индекс железа больше 50. Индекс железа вычисляется путем оценки 100 макрофагов, каждый из которых получает от 0 до 3 баллов в зависимости от содержания гемосидерина; максимальный индекс железа, таким образом, составляет 300. Посев жидкости, полученной при БАЛ, на предмет обнаружения вирусов, бактерий или грибов, позволя-

ет уточнить инфекционный процесс, который мог привести к гемосидерозу. При открытой биопсии легких отмечают кровь в просвете альвеол, большое количество альвеолярных макрофагов, нагруженных гемосидерином, гиперплазию альвеолоцитов, пневмосклероз и гипертонические изменения мелких легочных артерий. Следует отметить, что последний метод исследования для постановки диагноза не требуется. Отсутствие отложений иммуноглобулинов или компонентов системы комплемента на базальной мембране альвеол исключает аутоиммунное поражение сосудов, поэтому все образцы биопсии должны быть подвергнуты этому исследованию.

Лечение. Даже при обнаружении низких титров антител к белку коровьего молока исключение этого продукта из рациона детей с тяжелым течением заболевания может вести к улучшению общего состояния. Эффективность кортикостероидов (преднизон в дозе 2–30 мг/кг/сут) определяется опытным путем. По результатам неконтролируемых испытаний, применение глюкокортикоидов между острыми приступами сопровождалось увеличением выживаемости больных. Более выраженной иммуносупрессии добивались путем дополнительного назначения азатиоприна или циклофосамида. Около 50 % больных погибают в течение 1–5 лет от острого легочного кровотечения или прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Идиопатическое легочное кровотечение и гемосидероз у детей грудного возраста. Множественные случаи острого идиопатического легочного кровотечения у детей грудного возраста наблюдались в городах Кливленд, Чикаго, Милуоки и Детройт; спорадическая заболеваемость отмечена и в других районах США. Исследования случай-контроль обнаружили связь частоты заболеваемости с длительным загрязнением домашней воды и наличием в ней *Stachybotrys chartarum*. Несмотря на то что ряд исследователей подвергли этот факт сомнению, контакт с токсичным грибом наблюдался в 90 % случаев. В настоящее время доказано: споры этого гриба столь малы, что способны проникать в дистальные отделы дыхательных путей, вырабатывая там несколько классов токсинов (в том числе трихотецены — мощные ингибиторы синтеза белка), а также протеазы с низкой субстратной специфичностью. Местное высвобождение токсинов и протеаз, особенно в условиях быстрорастущей базальной мембраны эндотелия новорожденных,

способствует увеличению ломкости капилляров, что, в свою очередь, повышает риск острого кровотечения. В качестве способствующего фактора выступает также пассивное курение. В Кливленде распространенность идиопатического легочного кровотечения достигает 1,5 случаев на 1 тыс. живых новорожденных, а смертность от этого заболевания составляет 30 %.

У большинства больных отмечают острое угнетение дыхания и легочное кровотечение; как правило, им требуется переливание крови и ИВЛ. Иногда на фоне отсутствия кровохарканья развивается угнетение дыхания, а кровотечение в легких обнаруживают при интубации трахеи. При носовом дыхании легочное кровотечение может проявляться в виде кровотечения из носа. У большей части больных в анамнезе отмечают гемосидероз на протяжении 3–12 мес. Все это время ребенок находится под угрозой массивного кровотечения. К другим признакам заболевания относят поражение ЦНС (судорожные припадки, задержка психического развития), сопутствующую инфекцию, гемолиз и гемоглобинурию. Лихорадка и лейкоцитоз нехарактерны.

Лечение направлено в первую очередь на исключение контакта с грибом и табачным дымом. Так, среди детей Кливленда это привело к 15-кратному снижению частоты повторных кровотечений. Лечение дополнялось высокодозной терапией глюкокортикоидами (метилпреднизолон в/в по 1 мг/кг 4 раза в сутки) в момент острого кровотечения с последующим переходом на прием преднизолона внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут на протяжении нескольких недель. Поддерживающее лечение преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг каждый день или через день продолжают до тех пор, пока показатель индекса железа в альвеолоцитах лаважной жидкости не приблизится к нормальному (<50/300 при норме <25/300). Механизм действия кортикостероидов связан с подавлением воспаления, лежащим в основе патогенеза стахиботриотоксикоза легких (по данным экспериментальных исследований на животных). Имеются сообщения, что несколько смертельных исходов произошло у тех больных Кливленда, которые не получали кортикостероидов, либо среди прекративших их прием раньше остальных. Показатели ретикулоцитов и результаты гваяковой пробы (исследование кала на скрытую кровь) помогают оценить необходимость повторной бронхоскопии, а также подобрать оптимальную схему лечения кортикостероидами.

ЛИТЕРАТУРА

- Boat T. F.* Pulmonary hemorrhage and hemoptysis. In: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. / V. Chernick, T. F. Boat (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 623–33.
- Dearborn D. G., Smith P. G., Dahms B. B.* et al. Clinical profile of thirty infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics* 2002; 110: 627–37.
- Epstein C. E., Elidemir O., Colasurdo G. N.* et al. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest* 2001; 120: 2013–20.
- Etzel R. A., Montana E., Sorenson W. G.* et al. Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 757–62.
- Green R. J., Ruoss S. J., Kraft S. A.* et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996; 110: 1305–16.
- Heggen J., Fortenberry J., Yeager A. M.* Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 2002; 109: 965–71.
- Saeed M. M., Woo M. S., MacLaughlin E. F.* et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721–5.
- West J. B., Mathieu-Costello O.* Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995; 92: 622–31.

Глава 500

Легочное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого

Дэниел Слонивски (*Daniel Sloniewsky*),
Томас П. Грин (*Thomas P. Green*)

500.1. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ИНФАРКТ ЛЕГОКО

Эпидемиология. ТЭЛА встречается среди новорожденных и детей старшего возраста довольно редко. Проспективное исследование в Канаде показало, что распространенность тромбоза глубоких вен и ТЭЛА среди госпитализированных детей составляет 5,3:10 000 человек; тот же показатель в общей популяции детей составил 0,07:10 000 человек. По данным другого ретроспективного исследования, основанного на данных аутопсии, частота

ТЭЛА у детей — 3,7 %. Лица мужского и женского пола болеют одинаково часто; пик заболеваемости у детей приходится на возраст до 1 года и 11–18 лет. У большей части больных ТЭЛА имелись тяжелые основные заболевания либо были доказаны провоцирующие факторы: наличие постоянного катетера в центральной вене, ограничение подвижности, заболевания сердца, прием пероральных контрацептивов, наличие венрикулоатриального шунта, травма, инфекционное заболевание, дегидратация, диффузные болезни соединительной ткани, шок и ожирение.

К развитию ТЭЛА предрасполагают также злокачественные новообразования (в особенности, гемобласты, например миелоидный лейкоз). Распространенность ТЭЛА среди больных лейкозом, получающих химиотерапию, составляет 2,9 %. К возможным причинам увеличения риска ТЭЛА при злокачественных новообразованиях относят наличие катетера центральных вен, нарушение гемостаза, а также повреждение эндотелия вследствие химиотерапии.

Среди детей, перенесших ТЭЛА, также весьма распространены болезни системы крови. У больных с серповидноклеточной анемией повышен риск ТЭЛА с последующим инфарктом легкого, хотя дифференциальная диагностика с пневмонией представляет в этом случае определенные сложности. Нарушения гемостаза у детей с ТЭЛА встречаются очень часто (70 % случаев); в большинстве случаев они связаны с наличием антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт), а также с приобретенным либо врожденным дефицитом протеинов С и S. Несколько реже встречаются другие нарушения коагуляции — дефицит антитромбина III, дисфибриногемия, а также мутация гена фактора свертывания V (лейденская мутация).

Существенным фактором риска для тромбоэмболии служит хирургическое вмешательство. Исследования, проведенные у взрослых, показали, что повышенная вероятность ТЭЛА сохраняется на протяжении 1 мес. после оперативного вмешательства. У детей риск тромбоэмболии повышают операции по поводу сколиоза.

Клинические проявления и диагностика. При подозрении на ТЭЛА у ребенка крайне важно провести тщательное физикальное обследование и собрать семейный анамнез. Повышенный риск этого осложнения в семьях с наследственными болезнями системы свертывания крови либо в случае смер-

ти от тромбоза одного из близких родственников в возрасте до 50 лет. Клиническая картина ТЭЛА вариабельна, поэтому характерные физикальные признаки до настоящего времени не определены. Обычно больные предъявляют жалобы на боль в боку при дыхании, одышку, тревожность и кашель. При физикальном обследовании обнаруживают тахипноэ. Несколько реже встречаются сухие и влажные хрипы, усиление легочного компонента II тона, тахикардия, лихорадка, потливость, признаки флебита и кровохарканье. При тяжелой ТЭЛА развиваются нестабильная гемодинамика, легочное сердце и шок.

Лабораторные исследования. Результаты лабораторных исследований могут быть столь же неспецифичны, как и клинические данные. При исследовании газов крови обнаруживают дыхательный алкалоз и гипоксемию; иногда эти признаки отсутствуют. Увеличение альвеолярно-артериального градиента насыщения кислородом в сочетании с низким P_{aO_2} обнаруживают у 98 % взрослых с ТЭЛА. К другим лабораторным методам исследования относят уровень D-димера (специфичность — 56 %), общий анализ крови (характерен лейкоцитоз) и коагулограмму. При подозрении на врожденную или приобретенную коагулопатию определяют уровень фибриногена и антител к свободному протеину S, а также активность протеина C, антитромбина III, исследуют ДНК на предмет лейденской мутации. В ряде случаев исключают антифосфолипидный синдром (определяют возможный волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину антигену).

По данным рентгенографии грудной клетки патология обычно отсутствует; в большинстве случаев этот метод позволяет исключить другие состояния, напоминающие ТЭЛА, и подтвердить результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких. ЭКГ и ЭхоКГ обычно малоинформативны; иногда они помогают исключить некоторые другие заболевания. По данным ЭКГ обнаруживают неспецифический подъем сегмента ST и легочное сердце. ЭхоКГ оценивает функцию сердца и размеры желудочков.

К безопасному и дешевому методу определения местного кровотока и локальных нарушений вентиляции относят вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких. Вместе с тем нормальные результаты этого исследования не исключают ТЭЛА, поэтому заключение вентиляционно-пер-

фузионной сцинтиграфии носит вероятностный характер: «высокая вероятность», «умеренная вероятность», «низкая вероятность», «крайне низкая вероятность», «норма». Значимость данного метода снижается в тех случаях, когда у больного имеются другие заболевания, сопровождаемые вентиляционно-перфузионным несоответствием (например, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких). При отсутствии сопутствующих заболеваний легких предсказательная ценность положительного результата вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в отношении ТЭЛА («высокая вероятность») составляет 90 %.

При поражении легких эффективна спиральная КТ, за исключением случаев субсегментарной локализации эмболов. Особое значение в данном случае имеет опыт рентгенолога. «Золотым стандартом» диагностики ТЭЛА служит ангиопульмонография. Несмотря на инвазивность и высокую стоимость, этот метод относительно безопасен у больных с ТЭЛА и легочным сердцем.

Следует помнить, что всем больным с ТЭЛА требуется обследование на предмет тромбоза глубоких вен (в особенности, вен бедер, подвздошных вен и нижней полой вены). К эффективным неинвазивным методам диагностики тромбоза глубоких вен относят импедансную плетизмографию и доплеровское исследование. Основным методом диагностики тромбозов служит венография, которую проводят всем больным с высокой вероятностью тромбоза глубоких вен и отсутствием характерных признаков по данным импедансной плетизмографии и доплеровского исследования.

Патофизиология. В основе механизмов, приводящих к ТЭЛА, лежит вентиляционно-перфузионное несоответствие. Нарушение перфузии вследствие эмболии автоматически ведет к увеличению мертвого пространства и замедлению процессов элиминации углекислого газа (в ряде случаев тахипноэ, напротив, вызывает гипокапнию). В итоге вентиляционно-перфузионное несоответствие ведет к гипоксемии и росту альвеолярно-артериального градиента насыщения кислородом. Таким образом, клинические проявления ТЭЛА обусловлены нарушением газообмена и стимуляцией проприорецепторов легких.

В ряде случаев при ТЭЛА увеличивается легочное сосудистое сопротивление, что в итоге ведет к нарушению функции правого желудочка и развитию легочного сердца. В настоящее время дока-

зано, что признаки повышения давления в легочной артерии обнаруживаются только при условии окклюзии 60 % сосудистого русла. Выраженная клиническая картина легочной гипертензии развивается при окклюзии 70–80 % сосудистого русла легких.

Причиной роста сопротивления дыхательных путей служит высвобождение нейрогуморальных регуляторов (серотонин, гистамин) из тромбоцитов в ответ на контакт последних с тромбом. Последующего бронхоспазма мелких периферических бронхов можно избежать путем введения гепарина.

Благодаря богатой васкуляризации легких и возможности ретроградного тока насыщенной кислородом крови из легочных вен осложнение ТЭЛА в виде инфаркта легкого развивается нечасто. Вместе с тем инфаркт легкого возможен при обструкции легочной артерии с последующим выходом эритроцитов в просвет альвеол. Повышенный риск развития инфаркта легкого вследствие ТЭЛА имеют больные с тяжелым заболеванием сердца и левожелудочковой недостаточностью.

Лечение. В основе лечения ТЭЛА лежат неотложные меры, направленные на восстановление жизненно важных функций (см. т. 2, п. 116.1). При развитии острой дыхательной недостаточности показана ИВЛ. В случае нестабильной гемодинамики назначают инфузионную и инотропную терапию; однако гиперволемиа может способствовать декомпенсации функции правого желудочка. Не следует забывать, что дофамин усиливает легочную гипертензию.

После стабилизации состояния выбирают из трех подходов к лечению больных с ТЭЛА: антикоагулянтная терапия, тромболизис и тромбэктомия.

Антикоагулянтную терапию начинают с введения нефракционированного гепарина. Механизм действия бычьего или свиного гепарина связан с активацией антитромбина III — ингибитора тромбина и других факторов свертывания (в том числе фактора Ха). После нагрузочной дозы гепарина (50–75 ЕД/кг) продолжают его непрерывное внутривенное введение в дозе 10–25 ЕД/кг/ч. Цель антикоагулянтной терапии — поддержание АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормы. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают большей биодоступностью, более длительным и предсказуемым эффектом, а кратность введения этих препаратов снижается

до 1 или 2 раз в сутки. НМГ хуже связываются с белками плазмы и выводятся исключительно через почки. Лечение варфарином, механизм действия которого связан с нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания, начинают через 24–48 ч гепаринотерапии. Для развития полного эффекта от приема варфарина требуется около 5 сут. В процессе лечения варфарином и нефракционированным гепарином необходим регулярный контроль коагулограммы. Назначение НМГ требует контроля уровня фактора свертывания Ха.

В дополнение к гепаринотерапии, особенно у больных с нестабильными гемодинамическими показателями, показано назначение тромболитиков (урокиназа, стрептокиназа, рекомбинантный ТАП – алтеплаза). Тромболитики противопоказаны больным с острым кровотечением, а также с геморрагическим инсультом в недавнем анамнезе (менее 2 мес.) или с травмой.

Эмболэктомию проводят только при неэффективности консервативных методов лечения, проявляющейся в виде сохраняющихся гемодинамических нарушений. Эмболэктомию требует открытой торакотомии и сопровождается высокой летальностью. В случае рецидивирующей ТЭЛА, несмотря на достаточную антикоагулянтную терапию, а также при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии устанавливают кава-фильтр. Несмотря на редкость применения в педиатрии, этот метод доказал свою эффективность и относительную безопасность.

Прогноз. Прогноз ТЭЛА у детей зависит от степени обструкции. 10 % взрослых погибают в течение 1 ч после ТЭЛА. 8 % больных погибают, несмотря на своевременную диагностику и начало лечения. Показатель летальности среди больных с поздней диагностикой ТЭЛА достигает 30 %.

Литература

- Andrew M., David M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analysis of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–7.
- Bonduel M., Hepner M. et al. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 66–72.
- Cahr M. D., Rohrer M. J. et al. Long-term follow-up of Greenfield inferior vena cava filter placement in children. *J Vase Surg* 2001; 34: 820–5.
- Evans D. A., Wilmott R. W. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 569–84.

Huang J. N., Shimamura A. Low-molecular weight heparins. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1251–81.

Manco-Johnson M. J., Nuss R. et al. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000; 136: 446–53.

Nuss R., Hays T. et al. Antiphospholipid antibodies and coagulation regulatory protein abnormalities in children with pulmonary emboli. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 202–7.

Uderzo C., Faccini P. et al. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8 years' experience in a pediatric hematology center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2805–11.

500.2. КРОВОХАРКАНЬЕ

Кровохарканьем называют отделение мокроты с примесью крови. Этот симптом встречается у детей довольно редко, а выявление его причины зачастую весьма затруднительно. Причиной кровотечения служит нарушение целостности сосудов легких и бронхов. Кровотечение из бронхиальных артерий выражено более значительно при легочной гипертензии.

Клинические проявления. На первом этапе необходимо удостовериться в действительном наличии у ребенка кровохарканья, поскольку его часто путают с кровотечением из полости носа или ЖКТ. Кровь при кровохарканье выделяется при кашле и имеет щелочную среду, ярко-алую окраску и пенистый внешний вид. Кровь из ЖКТ обычно выделяется при рвоте, имеет темный цвет, кислую среду и включения частиц пищи.

Дифференциальный диагноз кровохарканья представлен в боксе 500.1. К наиболее распространенным причинам кровотечения относят инфекцию, осложнение трахеостомии, аспирацию инородного тела, муковисцидоз и сердечную недостаточность. Для оценки источника кровотечения важно собрать анамнез и провести тщательное физикальное обследование. К примеру, обнаружение в анамнезе хронического заболевания органов дыхания, сердечной недостаточности или аспирации инородного тела позволяет сузить круг диагностического поиска и назначить соответствующие исследования. В каждом случае важно обследовать полость рта и носоглотки на предмет выявления возможного источника кровотечения.

Лабораторные исследования и диагностика. Для оценки объема кровотечения требуется общий анализ крови: кроме того, таким больным необходимо выполнение коагулограммы и некоторых спе-

◆ Бокс 500.1. Причины кровохарканья у детей

- Инфекция
 - Трахеобронхит
 - Пневмония
 - Бактериальная
 - Туберкулезная
 - Грибковая (например, аспергиллез)
 - Паразитарная (например, эхинококкоз)
- Осложнение трахеостомии
- Бронхоэктазы
 - Муковисцидоз
 - Цилиарная дискинезия
 - Иммунодефицит
- Аспирация инородного тела
- Врожденные болезни сердца (обычно в сочетании с обструкцией и облитерацией легочных артерий)
- Артериовенозные мальформации легких
- Травма
- Синдромы альвеолярного кровотечения
 - Диффузные болезни соединительной ткани/ васкулиты (например, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера)
 - Первичный гемосидероз легких (идиопатический, синдром Хейнера)
- ТЭЛА
- Опухоль
 - Аденома бронхов
 - Метастазы

Pianosi P., Al-Sadoon H. Hemoptysis in Children. Pediatr Rev 1996; 17: 344–8; с изменениями.

циальных методов исследования в соответствии с предварительным диагнозом. Для диагностики поражения легких и сердца, а также для выявления аспирации инородного тела показана рентгенография грудной клетки. Для уточнения данных рентгенографии проводят КТ. Вместе с тем последний метод не используют для массовых исследований.

В ряде случаев с диагностической и лечебной целью показана бронхоскопия. При упорном умеренном кровотечении бронхоскопию выполняют гибким бронхоскопом, однако для удаления сгустков крови и инородных тел, а также для ИВЛ используют жесткий бронхоскоп.

Лечение. Лечение кровохарканья требует поддержания проходимости дыхательных путей, нормального газообмена и стабильной гемодинамики. Кровотечение объемом более 8 мл/кг/сут рассматривают как угрожающее жизни осложнение, требующее переливания крови и ее ком-

понентов. С целью остановки кровотечения при бронхоскопии жестким бронхоскопом проводят баллонную тампонаду либо вводят местные сосудосуживающие препараты (адреналин, оксиметазолин, ледяной 0,9% физиологический раствор). При неэффективности этих методов и выявлении точного источника кровотечения возможна селективная эмболизация бронхиальной артерии. Неэффективность последней служит показанием к хирургическому лечению, включая сегмент- или лобэктомиию.

Литература

- Batra P. S., Hollinger L. D. Etiology and management of pediatric hemoptysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127(4): 377–82.*
- Coss-Bu J. A., Sachdeva R. C. et al. Hemoptysis: A 10-year retrospective study. Pediatrics 1997; 100(3): E7.*
- Pianosi P., Al-Sadoon H. Hemoptysis in children. Pediatr Rev 1996; 17(10): 344–8.*

Глава 501

Ателектаз

Ранна А. Розенфельд
(*Ranna A. Rozenfeld*)

Ателектаз — неполное расправление или полное спадение паренхимы легких — встречается у детей всех возрастов довольно часто. Причиной ателектаза служит обструкция воздухоносных путей, обуславливающая нарушение поступления воздуха в легкие. Абсорбция воздуха из альвеол, которые перестали вентилироваться, приводит к спадению сегмента, доли или целого легкого.

Патофизиология. В целом все причины ателектаза можно разделить на пять основных групп (табл. 501.1). Образование множественных зон ателектаза у детей младшего возраста вызывает вирусная инфекция (в особенности, поражение РСВ). Выраженное спадение одного или обоих легких часто наблюдается после оперативного вмешательства; к другим причинам относят травму, бронхиальную астму, пневмонию, напряженный пневмоторакс, аспирацию инородного тела и паралич дыхательной мускулатуры. Иногда ателектаз служит осложнением экстубации больного. Обширный

ателектаз развивается как следствие комбинации нескольких факторов — иммобилизации, ограниченного использования диафрагмы и дыхательных мышц, обструкции трахеобронхиального дерева, угнетения кашлевого рефлекса.

Таблица 501.1

Анатомические причины ателектаза

Причина	Клинический пример
Сдавление паренхимы легких извне	Выпот в плевральную полость, пневмоторакс, опухоль в пределах грудной клетки, диафрагмальная грыжа
Полная обструкция крупного бронха, препятствующая поступлению воздуха	Увеличение лимфатических узлов, опухоль, кардиомегалия, аспирация инородного тела, слизистая пробка, бронхолитиаз
Частичная обструкция бронха	Аспирация инородного тела, очаги гранулематозного воспаления, опухоль, скопление секрета (включая слизистые пробки), бронхоэктазы, абсцесс легкого, бронхиальная астма, хронический бронхит, острый ларинготрахеобронхит
Обструкция бронхиол	Бронхиолит, интерстициальная пневмония, бронхиальная астма
Угнетение дыхания или паралич дыхательной мускулатуры	Нервно-мышечные заболевания, костные деформации, чрезмерно тугие корсеты или медицинские повязки, нарушение подвижности диафрагмы, ограничение дыхательных движений

Клинические проявления. Симптомы ателектаза зависят от его причины. При ателектазе малого объема признаки заболевания обычно отсутствуют. Резкое развитие объемного ателектаза сопровождается одышкой, приступами учащенного поверхностного дыхания, тахикардией, кашлем и, иногда, цианозом. Восстановление проходимости дыхательных путей ведет к быстрому разрешению заболевания. Несмотря на возможность лихорадки при ателектазе, два последних исследования не показали связи между этими состояниями. К физикальным признакам относят ограничение экскурсии грудной клетки, ослабление дыхания и крепитацию. Над обширной зоной ателектаза дыхание отсутствует («немое легкое»).

Развитие обширного ателектаза сопровождается одышкой, цианозом и тахикардией. Такой ребенок беспокоен; в более старшем возрасте он жалуется на боль в груди. Со стороны поражения грудная клетка уплощена; отмечается ограничение ее экскурсии, притупление перкуторного звука и осла-

бление или полное отсутствие дыхания. В послеоперационном периоде ателектаз развивается обычно на протяжении первых суток, реже — в течение нескольких дней.

Острое спадение доли легкого — частое осложнение у больных, находящихся в реанимационном отделении. При отсутствии своевременной диагностики этого состояния развивается нарушение газообмена, присоединяется вторичная инфекция, что в итоге ведет к пневмосклерозу. Вентиляционно-перфузионное несоответствие вызывает гипоксемию. В отличие от взрослых, у которых в большинстве случаев поражаются нижние доли (особенно часто — нижняя доля левого легкого), у 90 % детей отмечают поражение верхних долей, а в 63 % случаев — верхней доли правого легкого. Столь же высок процент поражения верхней доли правого легкого среди новорожденных.

Диагностика. Диагноз ателектаза обычно ставят по результатам рентгенографии грудной клетки. К характерным признакам относят снижение объема пораженной доли и смещение междолевой щели, к атипичными — очаговое затемнение, напоминающее объемное образование легкого, и необычное расположение ателектаза. В ряде случаев ателектаз сочетается с пневмотораксом.

Обследование детей, страдающих бронхиальной астмой, с помощью рентгенографии и КТ с высоким разрешением позволило выявить патологию органов грудной клетки у 44 % больных в первом случае и у 75 % — во втором. У 33 % пациентов с бронхиальной астмой по данным КТ с высоким разрешением обнаружили ателектазы. У детей с ателектазом отмечают увеличение риска синдрома средней доли, острого приступа бронхиальной астмы, пневмонии и инфекции верхних дыхательных путей.

При аспирации инородного тела ателектаз — один из наиболее распространенных рентгенологических признаков (25–42 %). Область ателектаза обычно отражает локализацию инородного тела. Ателектаз более распространен у больных с поздней диагностикой аспирации инородного тела (более 2 нед.).

При обструкции в области бифуркации трахеи бронхоскопия обнаруживает спадение главного бронха. Кроме того, она позволяет выявить причину обструкции.

Обширный ателектаз обычно выявляют по результатам рентгенографии грудной клетки.

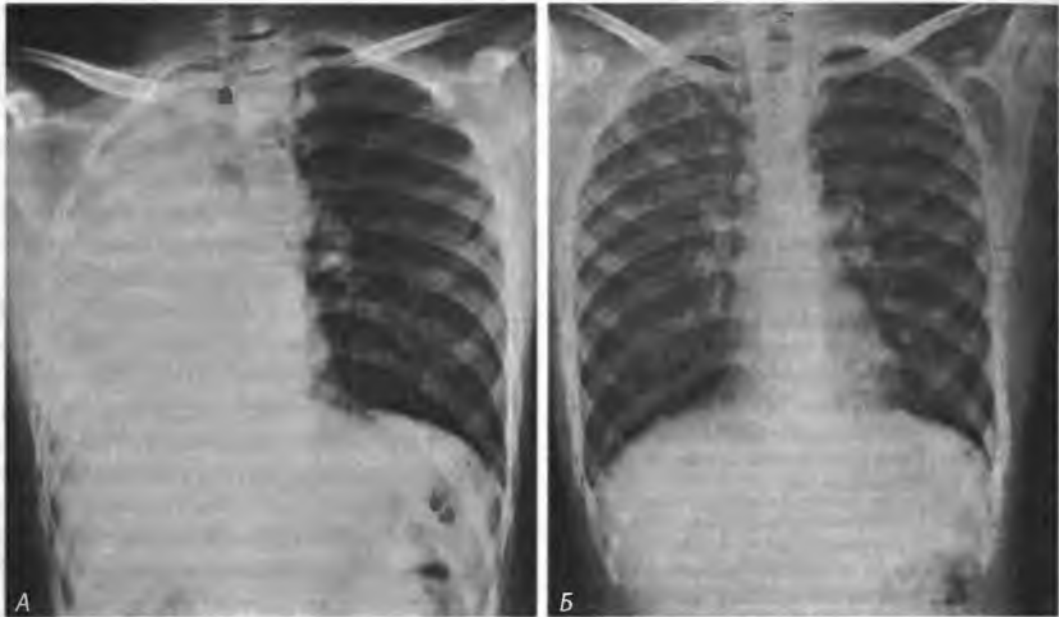


Рис. 501.1. (А) Рентгенограмма обширного ателектаза правого легкого у больного с бронхиальной астмой. Сердце и другие структуры средостения смещены в сторону поражения. (Б) Рентгенограмма грудной клетки того же больного после удаления в процессе бронхоскопии слизистой пробки из правого главного бронха

К типичным признакам относят высокое стояние диафрагмы, сужение межреберных промежутков и смещение структур средостения в сторону поражения (рис. 501.1).

Лечение. Лечение зависит от причины спадения легкого. При наличии пневмоторакса или выпота в плевральную полость лечат основное заболевание. Расправлению легкого способствуют кашель, глубокое дыхание и перкуссия грудной клетки. Для удаления слизистых пробок аспирируют трахею стерильным катетером. В настоящее время с целью диагностики и аспирации фактора обструкции используют бронхоскопию.

Бронхоскопию относят к неотложным методам лечения при аспирации инородного тела, а также в случае двустороннего ателектаза. Кроме того, этот метод показан при сохранении ателектаза на протяжении нескольких недель. При отсутствии анатомической причины ателектаза и неэффективности аспирации проводят БАЛ небольшим количеством физиологического раствора с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости и ее посевом на предмет выявления возбудителя. Для облегчения состояния рекомендуют частую смену положения ребенка, глубокое дыхание, постуральный дренаж и перкуссионный массаж. При

одышке и снижении насыщения гемоглобина артериальной крови показана ингаляция кислорода. Неэффективность описанных методов служит показанием к ИВЛ с пассивным выдохом или дыхательной гимнастике (спиротренажер).

При некоторых заболеваниях (например, бронхиальная астма) восстановление нормальной структуры легкого после его спадения достигают назначением бронходилататоров и кортикостероидов. Дорназу (рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу), используемую для лечения муковисцидоза, назначают также больным с упорным ателектазом. Этот препарат снижает вязкость гнойного отделяемого трахеобронхиального дерева при тяжелой бронхиальной астме, когда плотный секрет вызывает диффузную закупорку бронхов с последующим стойким ателектазом. Дорназу вводят с помощью распылителя ингаляционных растворов неинтубированным больным с острой бронхиальной астмой, а также эндотрахеально больным на ИВЛ.

Долевые ателектазы при муковисцидозе описаны в гл. 494.

Ателектазы могут развиваться у больных с нервно-мышечными заболеваниями. Неэффективный кашель и нарушение отхождения секрета трахе-

обронхиального дерева приводят в итоге к пневмонии и ателектазам. Для лечения этих больных используют ИВЛ с пассивным выдохом, аппарат для облегчения кашля (In-Exsufflator) и дыхание под переменным положительным давлением через носовые канюли или лицевую маску. У пациентов с нервно-мышечным заболеванием, перенесших оперативное вмешательство, повышен риск ателектаза с последующей пневмонией. Редкая патология новорожденных — мигрирующий ателектаз; его причина также может быть связана с нервно-мышечным заболеванием.

В настоящее время доказано, что наличие долевого ателектаза у ребенка свидетельствует о необходимости продолжения ИВЛ либо повторной интубации больного. Наиболее распространенными режимами ИВЛ у таких больных служит ПДКВ и самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением.

ЛИТЕРАТУРА

- Ashizawa K., Hayashi K., Aso N. et al. Lobar atelectasis: Diagnostic pitfalls on chest radiography. *Br J Radiol* 2001; 74: 89–97.
- Birkkrant D. J., Pope J. F., Eiben R. M. Management of the respiratory complications of neuromuscular diseases in the pediatric intensive care unit. *J Child Neurol* 1999; 14: 139–43.
- Burton E. M., Brick W. G., Hall J. D. et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. *South Med J* 1996; 89: 195–8.
- Cataneo A. J. M., Reibschied S. M., Ruiz R. L. et al. Foreign body in the tracheobronchial tree. *Clin Pediatr* 1997; 36: 701–6.
- Durward A., Forte V., Shemie S. D. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med* 2000; 28: 560–62.
- Engoren M. Lack of association between atelectasis and fever. *Chest* 1995; 107: 81–4.
- Leistikow E. A., Jones N. E., Josephson K. D. et al. Migrating atelectasis in Werdnig-Hoffmann disease: Pulmonary manifestations in two cases of spinal muscular atrophy type 1. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 149–53.
- Nuhoglu Y., Bahceciler N., Yuksel M. et al. Thorax high resolution computerized tomography findings in asthmatic children with unusual clinical manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 311–4.
- Slattery D. M., Waltz D. A., Denham B. et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 383–8.

Thomas K., Habibi P., Britto J. et al. Distribution and pathophysiology of acute lobar collapse in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1594–7.

Глава 502

Опухоли легкого

Сюзанна А. Мак-Колли (Susanna A. McColley), Пол Р. Хот (Paul R. Haut)

Первичные опухоли легких встречаются у детей и подростков крайне редко. Оценить точную распространенность этой патологии в педиатрии довольно сложно, поскольку данные литературы ограничиваются лишь отдельными клиническими наблюдениями, а большая часть случаев представлена «воспалительными псевдоопухолями». Чаще всего у детей встречаются метастатические поражения легких; к первичным процессам относят опухоль Вильмса, остеогенную саркому, саркому мягких тканей и гепатобластому (см. ч. XXV). Наиболее распространенными первичными опухолями легких детского возраста считают аденому бронхов и карциноид. Гистологические типы опухоли представлены аденокарциномой и недифференцированным раком. Бластома легкого встречается реже и в основном среди больных муковисцидозом.

К характерным клиническим признакам опухолей легкого относят лихорадку, кровохарканье, свистящее дыхание, выпот в плевральную полость, боль в груди, одышку, рецидивирующую или длительную пневмонию и ателектаз. До выполнения хирургического вмешательства таким больным необходимо комплексное обследование на предмет опухолей иной локализации. Изолированная первичная опухоль и локализованный метастатический очаг, обнаруженный по прошествии значительного времени после иссечения первичного очага, подлежат хирургическому удалению. Прогноз зависит от гистологического типа опухоли.

Гемангиоматоз легких

Это редкое заболевание, связанное с бесконтрольной пролиферацией клеток легочных сосудов, сопровождается одышкой и в конечном итоге ведет

к смерти вследствие массивного кровохарканья или легочной гипертензии. Причина заболевания неизвестна, хотя определенную роль может играть инфекция. Калибр пораженных легочных сосудов может варьировать. В ряде случаев патологический ангиогенез распространяется на другие структуры грудной клетки (средостение, перикард, тимус) или на селезенку. К характерным клиническим проявлениям относят кровохарканье и правожелудочковую недостаточность как следствие легочной гипертензии. По данным рентгенологического исследования обнаруживают изменения, характерные для интерстициального поражения легких. Диагноз ставят на основании результатов ангиопульмонографии, позволяющей исключить другие формы окклюзивного поражения легочных вен, и открытой биопсии легкого. Заболевание характеризуется местным инвазивным распространением; случаев метастазирования не отмечено. Большинство больных погибают через 1–5 лет после начала заболевания.

Известен случай эффективного лечения гемангиоматоза легких у мальчика 12 лет препаратом рекомбинантного интерферона- α -2a. Несмотря на сохранение умеренного кровохарканья, стабильное состояние больного поддерживалось на протяжении 14 мес. после начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Eggl K. D., Newman B.* Nodules, masses, and pseudomasses in the pediatric lung. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 651.
- Epstein D. M., Aronchick J. M.* Lung cancer in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 510.
- Faber C. N., Yousem S. A., Dauber J. H.* et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: A report of three cases and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 808.
- Hancock B. J., Di Lorenzo M., Youssef S.* et al. Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1133.
- Keita O., Lagrange J.-L., Michiels J.-F.* et al. Primary bronchogenic squamous cell carcinoma in children: Report of a case and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 50.
- Roviaro G. C., Varoli F., Zanini P.* et al. Lung cancer in the young. *Chest* 1985; 87: 456.
- White C. W., Sondheimer H. M., Crouch E. C.* et al. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon α -2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197.

Глава 503

Плеврит

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

Чаще всего плевральный выпот образуется у детей при бактериальной пневмонии (см. гл. 490), сердечной недостаточности, ревматизме и внутригрудных метастазах злокачественных опухолей. Несколько реже в качестве причины плеврального выпота выступает туберкулез, СКВ, аспирационная пневмония, уремия, панкреатит, субдиафрагмальный абсцесс и ревматоидный артрит. Лица мужского и женского пола заболевают с одинаковой частотой.

Воспалительный процесс в плевре делят на три основные группы: сухой плеврит, серозно-фибринозный плеврит и эмпиема плевры.

503.1. СУХОЙ ПЛЕВРИТ

Сухой плеврит может сочетаться с острой бактериальной инфекцией легких либо ОРЗ верхних дыхательных путей. Несколько реже сухой плеврит встречается при туберкулезе и диффузных болезнях соединительной ткани (например, ревматизме).

Патоморфология. Воспалительный процесс обычно ограничен висцеральной плеврой. Для сухого плеврита характерно наличие небольшого количества желтоватой серозной жидкости в плевральной полости и образование спаек между листками плевры. При туберкулезе плевро утолщается, а спайки развиваются очень быстро. В ряде случаев отложения фибрина достигают гигантских размеров и развивается фиброторакс, при котором экскурсия грудной клетки существенно ограничивается.

Клинические проявления. В большинстве случаев признаки заболевания практически не заметны на фоне клинической картины основного заболевания. Ключевым симптомом сухого плеврита является боль, усиливающаяся при глубоком дыхании, кашле и натуживании. Иногда боль ноющая, не зависит от акта дыхания и распространяется за пределы грудной клетки (на плечо или в спину). Боль в груди может служить причиной шумного дыхания; часто в попытке ограничить экскурсию грудной клетки ребенок занимает вынужденное

положение на больном боку. На ранней стадии заболевания возможен грубый шум трения плевры, который, однако, быстро исчезает. При большом объеме экссудата отмечают притупление перкуторного тона и ослабление дыхания. Иногда плеврит не имеет клинической картины и выявляется только при рентгенографии (диффузное уменьшение прозрачности легких или плотная тень с четкой границей). Последний признак характерен также для небольшого количества экссудата в плевральной полости. Хронический плеврит иногда встречается при таких состояниях, как ателектаз, абсцесс легкого, диффузные болезни соединительной ткани и туберкулез.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать сухой плеврит следует с эпидемической плевродинией, травмой грудной клетки (преимущественно, с переломами ребер), поражением спинномозговых ганглиев, опухолью спинного мозга, опоясывающим лишаем, заболеваниями желчного пузыря и трихинеллезом. Даже при отсутствии данных за выпот в плевральную полость по результатам физикального обследования и рентгенографии грудной клетки плевральная пункция в месте предполагаемого поражения позволяет обнаружить небольшое количество экссудата. Посев последнего предоставляет сведения о лежащем в основе заболевания бактериальном возбудителе. Больные с плевритом и пневмонией должны обследоваться на предмет туберкулеза.

Лечение. Лечение направлено на борьбу с основным заболеванием. При наличии сопутствующей пневмонии иммобилизация грудной клетки с помощью лейкопластыря и медикаментозное угнетение кашля не показаны. При отсутствии пневмонии либо ее успешном лечении возможно ограничение экскурсии грудной клетки посредством специальных повязок с целью снизить болевой синдром. В ряде случаев применяют ненаркотические анальгетики.

503.2. СЕРОЗНО-ФИБРИНОЗНЫЙ ПЛЕВРИТ

Серозно-фибринозный плеврит чаще всего сочетается с инфекцией легких или другими воспалительными заболеваниями брюшной полости и средостения. Значительно реже его обнаруживают у больных с диффузными болезнями соединительной ткани — СКВ, узелковым полиартериитом

или ревматизмом. Иногда серозно-фибринозный плеврит обнаруживают при первичном раке или метастатической опухоли легких, плевры и органов средостения. В ряде случаев опухоли сочетаются с геморрагическим плевритом.

Клинические проявления. Поскольку серозно-фибринозному плевриту часто предшествует сухой плеврит, их начальные клинические признаки могут быть весьма сходны. По мере накопления жидкости в плевральной полости болевой синдром может исчезнуть. При малом количестве жидкости симптомы поражения плеврита отсутствуют либо имеются признаки основного заболевания. Накопление большого объема жидкости сопровождается кашлем, одышкой, расширением грудной клетки, тахипноэ, ортопноэ и цианозом. Физикальные признаки заболевания зависят от объема выпота в плевральную полость. При перкуссии отмечают притупленный или тупой звук. Возможно ослабление или полное отсутствие дыхательных шумов над пораженным участком, ослабление голосового дрожания, смещение средостения в здоровую сторону, а иногда — взбухание межреберных промежутков. При отсутствии спаек и осумкованного плеврального выпота описанные выше физикальные признаки могут менять локализацию. У детей грудного возраста эти симптомы выражены менее отчетливо, а вместо снижения или отсутствия дыхательных шумов появляется бронхиальное дыхание. При тяжелой пневмонии аускультация выявляет сухие или влажные хрипы. Шум трения плевры обычно отмечают на ранней и поздней стадиях заболевания. Характерный признак серозно-фибринозного плеврита — его односторонняя локализация.

Рентгенологическое исследование обнаруживает более или менее выраженное гомогенное затенение, которое скрывает нормальную картину легкого. При небольшом выпоте возможна облитерация реберно-диафрагмального или диафрагмально-медиастинального синуса, а также расширение междолевых щелей. В каждом случае требуется рентгенологическое исследование в положении больного на спине, стоя и (реже) на боку, отмечая смещение выпота. Некоторым больным проводят УЗИ.

Дифференциальная диагностика. За исключением случаев малого объема выпота или наличия классической долевой пневмококковой пневмонии, всем больным с подозрением на плеврит показана плевральная пункция (торакоцентез). Исследование плеврального экссудата позволяет

выявить возбудителя острой бактериальной инфекции (в том числе микобактерии туберкулеза). Плевральная пункция позволяет дифференцировать серозно-фибринозный плеврит, эмпиему плевры, гидро-, гемо- и хилоторакс. При гидротораксе жидкость в плевральной полости имеет плотность менее 1,015, а ее цитологическое исследование обнаруживает лишь небольшое количество клеток мезотелия и полное отсутствие лейкоцитов. При хило- и гидротораксе экссудат в плевральную полость имеет характерные макроскопические признаки. Дифференциальная диагностика серозно-фибринозного плеврита и эмпиемы плевры основана на данных микроскопического исследования экссудата. Так, в первом случае жидкость прозрачная или несколько мутная и содержит относительно небольшое количество лейкоцитов и эритроцитов. При цитологическом исследовании возможно обнаружение злокачественных клеток. В свою очередь, для экссудата при воспалительном заболевании характерно высокое содержание белка (более 3 г/дл) и ЛДГ (более 200 МЕ/л), а также низкий рН (менее 7,2). Экссудат в плевральную полость при серозно-фибринозном плеврите может быстро стать гнойным.

Течение. За исключением случаев гнойного выпота в плевральной полости, адекватное лечение основного заболевания приводит к быстрому разрешению плеврита. При туберкулезе и диффузных болезнях соединительной ткани лечение плеврита затягивается; злокачественные заболевания характеризуются наличием стойкого плеврита. По мере абсорбции избыточного количества жидкости из плевральной полости возможно появление спаек между листками плевры, хотя к функциональным нарушениям это обычно не приводит. Утолщение плевры нередко принимают за небольшой плевральный выпот или упорные инфильтративные изменения в легких. Утолщение плевры может сохраняться на протяжении нескольких месяцев, однако в большинстве случаев это состояние разрешается без последствий.

Лечение. В первую очередь лечение должно быть направлено на основное заболевание; при массивном выпоте для улучшения состояния больного плевральную полость дренируют. При диагностической пункции плевральной полости следует удалить максимальное количество жидкости (вплоть до 1 л). При быстром удалении более чем 1 л выпота из плевральной полости давление в грудной

клетке резко снижается, что может привести к отеку легких. При условии адекватного лечения основного заболевания повторной пункции обычно не требуется. Скопление большого объема жидкости, затрудняющего дыхание, служит показанием к повторной плевральной пункции или введению дренажной трубки. У детей старшего возраста с парапневмоническим плевритом дренирование плевральной полости показано в случае снижения уровня глюкозы ниже 50 мг% и рН плевральной жидкости менее 7,2, а также при гнойном характере выпота. Системный ацидоз снижает достоверность оценки рН содержимого плевральной полости. Перед плевральной пункцией или установкой дренажа в плевральную полость необходимо адекватное обезболивание. При острой пневмонии помимо антибиотикотерапии показаны ингаляции кислорода.

503.3. ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ

Скопление гноя в плевральной полости обычно связано с пневмонией, обусловленной *Streptococcus pneumoniae*. В развивающихся странах, а также у больных с травмой грудной клетки наиболее распространенной причиной эмпиемы служит инфицирование *Staphylococcus aureus*. С внедрением в клиническую практику вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b распространенность эмпиемы, обусловленной этим возбудителем, существенно снизилась. Значительно реже в качестве этиологического фактора выступают стрептококки группы А, грамотрицательные микроорганизмы, микобактерии туберкулеза, грибы и злокачественное новообразование. Пик заболеваемости в педиатрии приходится на грудной и дошкольный возраст. Эмпиема плевры осложняет 5–10 % случаев бактериальной пневмонии. Кроме того, причиной заболевания может служить прорыв абсцесса легкого в плевральную полость, инфицирование в процессе травмы или хирургического вмешательства на грудной клетке, распространение медиастинита или абсцесса брюшной полости.

Патоморфология. В большинстве случаев эмпиема плевры представляет собой обширное очаговое поражение одной или обеих плевральных полостей. Характерно утолщение паритальной плевры. При отсутствии оттока гноя он может распространяться на паренхиму легкого, формируя бронхоплевральные свищи и пиопневмоторакс.

либо в брюшную полость. Значительно реже гной распространяется через стенку грудной клетки (*empyema necessitatis*). Отграниченная зона гнойного поражения плевры с течением времени превращается в полость абсцесса с толстыми стенками. Организация экссудата сопровождается спадением легкого, которое впоследствии замыкается в плотную капсулу.

Клинические проявления и диагностика. Первые клинические проявления заболевания аналогичны таковым бактериальной пневмонии. Назначение неправильного лечения сопровождается первыми признаками эмпиемы по прошествии нескольких дней после основного заболевания. В большинстве случаев развивается лихорадка. У детей младшего возраста единственным проявлением эмпиемы плевры может служить умеренное угнетение дыхания. В старшем возрасте затруднения дыхания более выражены. Физикальные и рентгенологические признаки аналогичны таковым серозно-фибринозного плеврита; дифференциальная диагностика этих заболеваний основана на результатах плевральной пункции, которая обязательна при подозрении на эмпиему. Отсутствие смещения жидкости при смене положения тела свидетельствует об осумкованном плеврите; диагноз подтверждают данные УЗИ или КТ. При плевральной пункции следует удалить максимальное количество гнойного содержимого. Внешний вид последнего не зависит от вида возбудителя, поэтому в каждом случае необходим посев отделяемого и окраска его мазков по Граму. По данным одного исследования, посев крови больного с эмпиемой плевры позволяет определить возбудителя в 62 % случаев; эффективен также метод латекс-агглютинации. По результатам общеклинического анализа крови определяют лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Осложнения. Для стафилококковой инфекции характерно быстрое развитие бронхоплевральных свищей и пиопневмоторакса. К другим местным осложнениям относят гнойный перикардит, абсцесс легкого, перитонит вследствие прорыва гноя через диафрагму, а также остеомиелит ребер. Септические осложнения включают менингит, артрит и остеомиелит. Стафилококковая эмпиема плевры часто сопровождается септициемией; несколько реже она встречается при инфицировании *H. influenzae* и пневмококком.

Лечение. При получении в ходе плевральной пункции гнойного содержимого показано дрени-

рование плевральной полости (подводное сифонное дренирование или непрерывная аспирация). В проекции области скопления гноя устанавливают дренажную трубку наибольшего диаметра. При наличии множества отграниченных очагов поражения плевры возможно использование нескольких дренажных трубок. Продолжительность дренирования составляет около 1 нед.; отхождение небольшого количества жидкости по прошествии этого времени может быть связано с раздражением плевры дренажной трубкой. Существенное снижение количества жидкого отделяемого — показание к прекращению дренирования.

Имеются сведения об эффективности введения в плевральную полость фибринолитических препаратов, однако контролируемых исследований по данному поводу не проводилось. Введение антибиотиков в плевральную полость не показано: эффективность такого лечения не отличается от системной антибиотикотерапии, а к недостаткам можно отнести возможность местных реакций. Подменять установку дренажной трубки в плевральную полость повторными пункциями не следует. При условии ранней диагностики эмпиемы адекватная антибиотикотерапия и однократная пункция плевральной полости могут привести к полному излечению.

Выбор антибиотиков для системной терапии основан на результатах исследования чувствительности возбудителя *in vitro*. В т. 3, гл. 234, 235 и 236 описано лечение инфекционного процесса, обусловленного стафилококками, пневмококками и *H. influenzae* соответственно. В случае стафилококковой инфекции заболевание разрешается очень медленно, поэтому курс антибиотикотерапии составляет 3–4 нед. Клинический эффект при нестафилококковой эмпиеме плевры развивается несколько быстрее, однако даже при оптимальном лечении первые признаки улучшения появляются не ранее 2 нед. При отсутствии адекватного лечения на поверхности спавшегося легкого развиваются выраженные фибринозные изменения, однако декортикацию легкого проводят в исключительных случаях. Сохранение у ребенка лихорадки и одышки по прошествии 72 ч после начала внутривенной антибиотикотерапии и установки дренажной трубки в плевральную полость служит показанием к декортикации легкого с помощью торакоскопии или открытой торакотомии. Вместе с тем сведения об эффективности декортикации легкого до сих пор

весьма противоречивы. Хирургическое лечение сформировавшегося пневматоцеле или попытки его аспирации показаны только при большом размере образования, наличии сопутствующего нарушения дыхания либо при условии его вторичного инфицирования. При успешном лечении отдаленный прогноз благоприятный. Независимо от хирургического лечения остаточные рестриктивные нарушения по результатам исследования ФВД при последующем наблюдении встречаются нечасто.

ЛИТЕРАТУРА

- Antony V. B., Mohammed K. A.* Pathophysiology of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 9–17.
- Givan D. C., Eigen H.* Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med* 1998; 19: 363–71.
- Lee R. B.* Radiologic evaluation and intervention for empyema thoracis. *Chest Surg Clin North Am* 1996; 6: 439–60.
- Light R. W., Girard W. M., Jenkinson S. G.* et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507–12.
- Moulton J. S., Benkert R. E., Weisiger K. H.* et al. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108: 1252–9.
- Paganini H., Guinazu J. R., Hernandez C.* et al. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural empyema caused by penicillin-nonsusceptible and penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Infect Dis* 2001; 5: 86–8.
- Redding G. J., Wahund L., Wahund D.* et al. Lung function in children following empyema. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1337–42.
- Subramaniam R., Joseph V. T., Tan G. M.* et al. Experience with video-assisted thoracoscopic surgery in the management of complicated pneumonia in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 316–9.

Глава 504

Пневмоторакс

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

Пневмотораксом называют скопление воздуха в грудной клетке за пределами легких. Чаще всего пневмоторакс развивается в результате поступления воздуха из легкого. Этот процесс может быть первичным или вторичным, а также спонтанным, травматическим, ятрогенным или связанным

с менструацией у женщин. Пневмоторакс у новорожденного описан в т. 1, п. 41.8.

Эпидемиология и этиология. У некоторых людей первичный спонтанный пневмоторакс развивается при отсутствии травмы и лежащего в основе заболевания. Спонтанный пневмоторакс в момент натуживания или без него встречается наиболее часто у подростков и молодых людей, в особенности у худых и высоких юношей. Имеются сведения о таких семьях, где спонтанный пневмоторакс был у всех членов в возрасте от рождения и до зрелости. Лица с дефектом синтеза коллагена (например, с синдромом Элерса–Данло или Марфана) в ряде случаев склонны к пневмотораксу.

Вторичный спонтанный пневмоторакс развивается как следствие лежащего в основе заболевания легких при отсутствии травмы. Причиной пневмоторакса могут стать пневмония, особенно в сочетании с эмпиемой плевры, абсцесс, гангрена и инфаркт легкого, аспирация инородного тела, а также разрыв кисты или эмфизематозной буллы у больного с бронхиальной астмой. Относительно часто пневмоторакс развивается при стафилококковой пневмонии у грудных детей. Кроме того, это осложнение встречается у 5 % госпитализированных детей с бронхиальной астмой и обычно разрешается самостоятельно, не требуя лечения. Пневмоторакс — тяжелое осложнение муковисцидоза (развивается у 10–25 % больных в возрасте старше 10 лет, см. гл. 494), а также лимфомы и других злокачественных новообразований.

Тупая или проникающая травма грудной клетки и живота, сопровождающаяся нарушением целостности бронха или органов брюшной полости, может вести к попаданию воздуха в плевральную полость.

Ятрогенный пневмоторакс осложняет трахеотомию, установку подключичного катетера, плевральную пункцию, трансбронхиальную биопсию легких и некоторые другие диагностические и лечебные процедуры. Кроме того, пневмоторакс может наблюдаться после акупунктуры.

Катамениальный пневмоторакс — редкое состояние, которое развивается во время менструации в результате проникновения воздуха из брюшной полости через дефекты диафрагмы. При спонтанном рецидивирующем пневмотораксе у молодой женщины рекомендуется торакотомия с тщательным обследованием диафрагмы.

Пневмоторакс может сочетаться с выпотом в плевральную полость серозной (гидропневмато-

ракс) или гнойной (пиопневмоторакс) жидкости. За исключением неонатального периода, двусторонний пневмоторакс встречается довольно редко; его причинами могут быть трансплантация легкого и инфицирование *Mycoplasma pneumoniae*.

Клинические проявления и диагностика. Начало обычно резкое, а выраженность симптомов зависит от степени спадения легкого и тяжести лежащего в основе заболевания. Пневмоторакс сопровождается болью в груди, одышкой и цианозом. В грудном возрасте симптомы и клинические проявления пневмоторакса выявить наиболее сложно. Пневмоторакс средней степени тяжести вызывает умеренное смещение органов средостения и может не иметь других клинических проявлений. Тяжесть болевого синдрома напрямую не зависит от степени спадения легкого.

В большинстве случаев развивается угнетение дыхания, западение межреберных промежутков и существенное ослабление дыхания на стороне поражения. При перкуссии определяется тимпанический звук. Гортань, трахея и сердце могут быть смещены в здоровую сторону. При наличии в плевральной полости жидкости при перкуссии определяют резкую границу коробочного и тупого звука. О наличии открытого бронхоплеврального свища свидетельствует амфорическое дыхание, а в случае большого объема плевральной жидкости — громкие булькающие звуки, возникающие в такт дыхания. Подтверждением свища служит быстрое повторное развитие пневмоторакса после аспирации воздуха из плевральной полости.

Диагноз обычно ставят по результатам рентгенологического исследования. В случае муковисцидоза, когда податливость легочной ткани существенно снижена, даже значительный объем воздуха в плевральной полости не приводит к спадению легких. Количество воздуха в грудной клетке за пределами легких может варьировать с течением времени. При условии продолжения выхода воздуха в плевральную полость степень спадения легкого по данным рентгенологического исследования усиливается. На выдохе граница спавшегося легкого видна более отчетливо. При подозрении на диафрагмальную грыжу проводят рентгенологическое исследование с барием, которое позволяет обнаружить контраст в грудной клетке.

Крайне важно определить наличие напряженного пневмоторакса, так как это состояние ограничивает экскурсию противоположного легкого и на-

рушает венозный возврат. К признакам напряженного пневмоторакса относят смещение структуры средостения в сторону непораженного легкого. В случае если противоположная половина грудной клетки сопротивляется смещению структур средостения (например, при двустороннем пневмотораксе), этот признак может отсутствовать. Сходная картина наблюдается и при снижении податливости легочной ткани. Иногда диагноз напряженного пневмоторакса ставят на основании нарушения местного кровообращения или характерного шипящего звука в момент постановки дренажной трубки в плевральную полость (находящийся под давлением воздух плевральной полости быстро выходит во внешнюю среду).

Дифференциальную диагностику пневмоторакса следует проводить с очаговой или генерализованной эмфиземой легких, крупными эмфизематозными буллами, крупными полостями в паренхиме легкого, диафрагмальной грыжей, компенсаторным растяжением при условии ателектаза контралатерального легкого или с растяжением желудка вследствие аэрофагии. В большинстве случаев рентгенография грудной клетки позволяет поставить правильный диагноз.

Лечение. Лечение зависит от степени спадения легкого, а также от природы и тяжести лежащего в основе заболевания. Малый или даже средний пневмоторакс у ребенка с отсутствием других заболеваний может самостоятельно разрешиться в течение 1 нед., как и малый (менее 5 %) пневмоторакс у ребенка с бронхиальной астмой. Ингаляции чистым кислородом ускоряют разрешение пневмоторакса за счет увеличения градиента парциального давления кислорода в крови и плевральном воздухе. Больным с хронической гипоксией назначают ингаляции кислорода под контролем основных жизненно важных функций. Выраженная плевральная боль служит показанием к приему анальгетиков. Кодеин назначают с учетом его способности угнетать дыхание. В ряде случаев показано введение морфина или петидина. Хирургические методы лечения показаны при объеме пневмоторакса более 5 %, при рецидивирующем или напряженном пневмотораксе, а также у больных с муковисцидозом (в последнем случае высока вероятность рецидива, см. гл. 494). При наличии у больного злокачественного новообразования или отсутствии своевременного эффекта от консервативного лечения возможна открытая торакотомия

или облитерация плевры путем введения в плевральную полость склерозирующих веществ.

Вместе с тем у большей части больных для расправления легкого достаточно подводного сифонного дренирования плевральной полости. При высоком риске рецидива (например, при наличии подобных случаев в анамнезе) показана облитерация плевры путем введения в ее полость тетрациклина, талька или нитрата серебра (так называемый химический плевродез). К дополнительным методам предотвращения рецидива относят открытую торакотомию с последующей пликацией булл, декортикацией легких в апикальных отделах или скарификацией плевры в ее базальных отделах. Воспаление поврежденной поверхности ведет к образованию плотных спаек париетальной и висцеральной плевры. Выраженность болевого синдрома при указанных выше процедурах одинакова, однако длительность постановки дренажной трубки при химическом плевродезе составляет не менее 72 ч, тогда как при открытой торакотомии с ограниченным разрезом — 24–48 ч. Торакоскопическая методика пликации булл, декортикации легкого и скарификации плевры имеет меньшее число осложнений по сравнению с традиционной открытой торакотомией.

Большое количество плевральных спаек предотвращает рецидив пневмоторакса, однако препятствует оперативному вмешательству на грудной клетке (например, трансплантации легких). При высокой вероятности выполнения трансплантации легких в будущем (например, у больного муковисцидозом) предложено поэтапное лечение пневмоторакса. Если больной чувствует себя хорошо и объем пневмоторакса небольшой, хирургического лечения не требуется. При большом объеме воздуха в плевральной полости или неэффективности консервативных методов лечения прибегают к установке дренажной трубки. В случае продолжения выхода воздуха в плевральную полость или при частых рецидивах показана торакоскопическая пликация булл без скарификации плевры. И только при неэффективности описанных выше методов прибегают к активной декортикации легких или скарификации плевры. На каждом этапе лечения следует предупреждать больного или его родителей о возможных последствиях, связанных с осложнением или невозможностью выполнения трансплантации легких в последующем. Следует также отдавать себе отчет в том, что чем дольше

дренажная трубка находится в плевральной полости, тем сильнее может проявиться угнетение функции легких (особенно у больных муковисцидозом, которым показан сильный кашель, глубокое дыхание и постуральный дренаж). Все эти процедуры невозможны при наличии дренажной трубки в плевральной полости.

Лечение лежащего в основе заболевания легких должно начинаться с момента определения пневмоторакса и продолжаться до полного исчезновения воздуха из плевральной полости.

ЛИТЕРАТУРА

- Alter S. J.* Spontaneous pneumothorax in infants: A 10-year review. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 401–3.
- Cook C. H., Melvin W. S., Groner J. I.* et al. A cost-effective thoracoscopic treatment strategy for pediatric spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc* 1999; 13: 1208–10.
- Engdahl M. S., Gershan W. M.* Familial spontaneous pneumothorax in neonates. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 398–400.
- Gene A., Ozcan C., Erdener A.* et al. Management of pneumothorax in children. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 849–51.
- Newson T. P., Parshuram C. S., Berkowitz R. G.* et al. Tension pneumothorax secondary to grass head aspiration. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 287–9.
- Noyes B. E., Orenstein D. M.* Treatment of pneumothorax in cystic fibrosis in the era of lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1187–8.
- Roe D., Brown K.* Catamenial pneumothorax heralding menarche in a 15-year-old adolescent. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 390–1.

Глава 505

Пневмомедиастинум

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

Пневмомедиастинум обычно развивается в результате нарушения целостности альвеол из-за острого или хронического заболевания легких. В ряде случаев это состояние не связано с поражением легких. Например, пневмомедиастинум может развиться после удаления зуба, перфорации пищевода, проникающей травмы грудной клетки, во время менструации, родов, а также у больных с диабетическим кетоацидозом, острым гастроэнтеритом или вследствие лечения методом акупунктуры. В ряде

случаев причину пневмомедиастинума установить не удается; к клиническим проявлениям относят боль в груди и подкожную эмфизему.

Разрыв альвеол может сопровождаться распространением воздуха вдоль сосудов и фасциальных футляров мягких тканей в сторону ворот легкого с последующим поступлением проникновением в средостение. У детей старшего возраста пневмомедиастинум не представляет серьезной проблемы из-за возможности распространения воздуха в сторону шеи и брюшной полости. В неонатальный период этот процесс существенно ограничен, поэтому пневмомедиастинум может вести к опасному сдавлению сосудов или к пневмотораксу (см. т. 1, п. 41.8, и гл. 504). У детей старшего возраста и подростков самой распространенной причиной пневмомедиастинума служит острая бронхиальная астма. Одновременное развитие пневмоторакса у этих больных отмечают нечасто.

Клинические проявления. Характерный признак пневмомедиастинума — режущая боль в груди, которая может иррадиировать в шею. Отмечают также изолированную боль в животе или горле, одышку, которая в действительности может быть отражением болевого синдрома. По данным физикального обследования выставить точный диагноз достаточно сложно. Характерным признаком служит подкожная эмфизема, хотя она имеет место далеко не всегда. Размер сердечной тупости обычно существенно уменьшен, однако в сочетании с хроническим перерастяжением легких выявление данного признака также весьма затруднительно. Крепитация в проекции средостения может быть легко принята за шум трения плевры. По данным рентгенографии грудной клетки отмечают более четкую границу сердца, связанную с наличием воздуха в полости средостения. В боковой проекции определяется ясная граница органов заднего средостения. Обнаружение на рентгенограмме подкожной эмфиземы подтверждает пневмомедиастинум.

Лечение. Лечение в первую очередь должно быть направлено на лежащее в основе обструктивное заболевание легких. При выраженном болевом синдроме показаны анальгетики. В ряде случаев подкожная эмфизема достигает таких размеров, что вызывает сдавление трахеи. Этим больным показана трахеотомия, которая способствует также декомпрессии средостения.

ЛИТЕРАТУРА

- Chalumeau M., Le Clainche L., Sayeg N. et al.* Spontaneous pneumomediastinum in children. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 67–75.
- Damore D. T., Dayan P. S.* Medical causes of pneumomediastinum in children. *Clin Pediatr* 2001; 40: 87–91.
- McHugh T. P.* Pneumomediastinum following penetrating oral trauma. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 211–3.
- Schoem S. R., Choi S. S., Zalzal G. H.* Pneumomediastinum and pneumothorax from blunt cervical trauma in children. *Laryngoscope* 1997; 107: 351–6.
- Stack A. M., Caputo G. L.* Pneumomediastinum in childhood asthma. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 98–101.

Глава 506

Гидроторакс

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

При гидротораксе в плевральной полости скапливается жидкость с низким удельным весом (менее 1,015) без признаков воспаления окружающих тканей. Такая жидкость содержит малое количество белка, клеток и часто сочетается с выпотом в других отделах тела (брюшная полость, подкожные ткани). В большинстве случаев причиной гидроторакса служит заболевание сердца, почек или печени. Иногда гидроторакс развивается как отражение гипопропротеинемических отеков, еще реже — по причине обструкции вен злокачественным новообразованием, увеличенным лимфатическим узлом или спаечным процессом либо как следствие вентрикулоперитонеального шунта. При поражении почек или гипопропротеинемических отеках гидроторакс двусторонний. Заболевание сердца сопровождается накоплением жидкости в правой плевральной полости или обеих полостях (в последнем случае количество выпота справа обычно больше, чем слева). Физикальные признаки заболевания аналогичны таковым серозно-фибринозного плеврита (см. п. 503.2), однако в случае гидроторакса отмечают увеличение скорости смещения тупости при смене положения тела. Лечение направлено в первую очередь на лежащее в основе заболевание; аспирация содержимого плевральной полости показана при выраженном сдавлении жизненно важных органов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kawaguchi A. L., Dunn J. C., Fonkalsrud E. W.* Management of peritoneal dialysis-induced hydrothorax in children. *Am Surgeon* 1996; 62: 820–4.
- Xiol X., Guardiola J.* Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 239–42.

Глава 507

Гемоторакс

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

Кровотечение в плевральную полость развивается у детей довольно редко; основной причиной служит эрозия кровеносного сосуда при воспалительном процессе (эмпиема плевры или туберкулез). Гемоторакс может осложнять ряд врожденных патологических состояний, включая секвестрацию легкого, открытый артериальный проток и внутрилегочные артериовенозные свищи. Иногда гемоторакс служит проявлением новообразований грудной полости, угнетения кроветворения, геморрагического диатеза, тромболитической терапии или травмы грудной клетки (в том числе оперативного вмешательства или процедуры постановки катетера в центральные вены). Разрыв аневризмы для детского возраста нехарактерен. Плевральное кровотечение в сочетании с пневмотораксом называется *гемопневмотораксом*.

Диагноз гемоторакса ставят только на основании плевральной пункции. В каждом случае следует приложить максимум усилий для выявления источника кровотечения. При активном продолжающемся кровотечении в плевральную полость показано хирургическое лечение; выраженная кровопотеря требует трансфузионной терапии. Неполное удаление крови из плевральной полости ведет к организации фибрина с последующими рестриктивными нарушениями. В таких случаях показана фибринолитическая терапия или декорткация легкого.

ЛИТЕРАТУРА

- Bagwell C. E., Salzberg A. M., Sonnino R. E.* et al. Potentially lethal complications of central venous catheter placement. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 709–13.

- Inci I., Ozelik C., Nizam O.* et al. Penetrating chest injuries in children: A review of 94 cases. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 673–6.

- Wilimas J. A., Presbury G., Orenstein D.* et al. Hemothorax and hemomediastinum in patients with hemophilia. *Acta Haematol* 1985; 73: 176–8.

Глава 508

Хилоторакс

Гленна Б. Уинни (*Glenna B. Winnie*)

Хилоторакс развивается в результате излития лимфы из грудного протока в плевральную полость. Растущее число случаев хилоторакса объясняется расширением показаний для кардиохирургических вмешательств, связанных со сложными врожденными пороками сердечно-сосудистой системы. У 50 % больных хилоторакс — осложнение оперативных вмешательств; 50 % случаев связано с травмой грудной клетки, первичной злокачественной опухолью или метастатическим поражением органов грудной клетки. Крайне редко в качестве причин заболевания выступают лимфангиоматоз, рестриктивные нарушения легких, тромбоз подключичной вены или врожденные аномалии строения системы грудного лимфатического протока, а также жестокое обращение с детьми. В ряде случаев, особенно у новорожденных, причина хилоторакса может остаться неизвестной. Двусторонний хилоторакс встречается довольно редко; в большинстве случаев он локализуется с левой стороны.

Клинические проявления и диагностика. Клинические проявления данного состояния связаны с наличием жидкости в плевральной полости. Диагностика основана на результатах плевральной пункции, при которой получают молочно-белую жидкость, содержащую жир, белки, лимфоциты и другие компоненты лимфы. У новорожденных детей, которые еще не получали питания, в плевральной полости обнаруживают прозрачную жидкость. При серозном выпоте содержимое плевральной полости может напоминать лимфу, однако обнаружение в нем липидов связано с дегенеративными изменениями. Характерным признаком наличия лимфы в исследуемой жидкости служит приобретение прозрачности после взбалтывания со щелочью. Дополнительным признаком, позволяющим раз-

личить лимфу и серозный выпот, служит уровень триглицеридов и холестерина. Лимфа характеризуется повышенным содержанием триглицеридов, а лимфа — холестерина.

Спонтанное разрешение хилоторакса наблюдалось более чем у 50 % детей в возрасте до 1 года. При сдавлении жизненно важных органов показана повторная аспирация содержимого плевральной полости. Вместе с тем лимфа служит богатым источником белков и лимфоцитов, поэтому частая аспирация лимфы из плевральной полости может сопровождаться иммунодефицитом, включая гипогаммаглобулинемию и нарушение клеточного иммунного ответа. Попытки внутривенной инфузии аспирированной жидкости не приводили к желаемым результатам, а в ряде случаев провоцировали опасные осложнения. Несмотря на потерю Т-лимфоцитов, инфекционные осложнения встречаются довольно редко. Вместе с тем этих детей следует по возможности ограничивать от контакта с ЦМВ-инфекцией и живыми противовирусными вакцинами.

Лечение. Лечение в большинстве случаев должно начинаться с диеты, богатой белками и с низким содержанием жиров (в особенности, триглицеридов со среднецепочечными жирными кислотами). Кроме того, показаны ограничение приема соли и стимуляция диуреза. Калорийность пищи должна превышать среднюю потребность, а суточную дозу витаминов (в особенности, жирорастворимых витаминов А и D) следует увеличивать в несколько раз. Если хилоторакс сохраняется на протяжении 1–2 нед., необходим перевод ребенка на полное парентеральное питание. При отсутствии эффекта предпринимают попытку обнаружить место истечения лимфы и перевязать грудной проток. К альтернативным методам лечения относят перевод на ИВЛ с управляемым давлением (с ПДКВ), ингаляции закиси азота, подкожное введение октреотида и плевроперитонеальное шунтирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Al-Tawil K., Ahmed G., Al-Hathal M. et al. Congenital chylothorax. *Am J Perinatal* 2000; 17: 121–6.
- Beghetti M., La Scala G., Belli D. et al. Etiology and management of pediatric chylothorax. *J Pediatr* 2006; 136: 653–8.
- Fishman S. J., Burrows P. E., Upton J., Hendren W. H. Life-threatening anomalies of the thoracic duct: Anatomic

delineation dictates management. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1269–72.

Geismar S. L., Tilelli J. A., Campbell J. B. et al. Chylothorax as a manifestation of child abuse. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 386–9.

Глава 509

Бронхолегочная дисплазия

Стивен Леструд (Steven Lestrud)

Бронхолегочная дисплазия (или *хроническая болезнь легких недоношенных*) подробно описана в т. 1, п. 41.3. Здесь мы обращаем внимание на особенностях течения заболевания у детей грудного и более старшего возраста.

Клинические проявления. По мере развития у новорожденного болезни гиалиновых мембран и прогрессирования поражения легких до IV стадии по классификации Northway клинические проявления бронхолегочной дисплазии могут варьировать в широких пределах. Недоношенные новорожденные без диагноза бронхолегочной дисплазии имеют нормальную функцию легких, тогда как дети, требующие ингаляции кислорода при рождении на сроке более 35 нед. беременности, имеют повышенный риск обструкции нижних дыхательных путей. Чаще всего такие дети по достижении возраста 1–2 лет нуждаются в госпитализации.

При физикальном обследовании обнаруживают тахипноэ, хрипы и крепитацию. Звучные хрипы наблюдаются у больных с гиперволемией. Переднезадний размер грудной клетки обычно увеличен, часто западение межреберных промежутков. Мышечный тонус туловища обычно повышается, что способствует оптимальным экскурсиям грудной клетки.

При тяжелом течении заболевания для обеспечения достаточного газообмена требуется продолжительная ИВЛ. Увеличение расхода энергии при выраженном поражении легких приводит к задержке развития. Для поддержания насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом более 90 % требуются ингаляции кислорода. Хроническая дыхательная недостаточность сопровождается ростом уровня бикарбонатов и P_{CO_2} крови.

Существенное ухудшение функции легких обычно наблюдается при вирусном поражении верхних дыхательных путей. Увеличение работы дыхательной мускулатуры сопровождается западением межреберных промежутков, тахипноэ и изменением конфигурации грудной клетки (увеличением ее переднезаднего размера). Из-за ограниченного поступления воздуха в легкие интенсивность хрипов, выявляемых в исходном состоянии, может снижаться.

У каждого больного с бронхолегочной дисплазией следует обращать внимание на признаки развития легочного сердца, особенно в условиях хронической дыхательной недостаточности, требующей назначения ингаляции кислорода. К другим состояниям, осложняющим течение бронхолегочной дисплазии, относят рефлюкс-эзофагит и аспирацию содержимого желудка. Последние наиболее распространены во время ОРЗ, когда сопутствующее тахипноэ увеличивает их риск. В случае тяжелого поражения легких следует заподозрить наличие другого сопутствующего заболевания легких — бронхиальной астмы, муковисцидоза, хронической аспирационной пневмонии. Повторные эпизоды угнетения дыхания могут отражать нарушения анатомического строения дыхательных путей (подскладочный стеноз, трахеолечение). Лечение направлено на снижение работы дыхательной мускулатуры и нормализацию газообмена — необходимые условия роста и развития ребенка. Причиной недостаточности питания у этих детей служат неохотный прием пищи, дискоординация процессов сосания и глотания, рефлюкс-эзофагит и аспирация содержимого желудка. Кроме того, нарушение ритма дыхания, тахипноэ, частое угнетение дыхания и увеличение работы дыхательной мускулатуры ведут к задержке развития. Калорийность питания должна поддерживаться на уровне 120–160 ккал/кг/сут; при этом количество жидкости стараются ограничить. В большинстве случаев такое питание невозможно без зондового, которое проводят через назогастральный зонд или гастростому. Особое внимание уделяют поддержанию нормального водно-электролитного баланса.

Назначение ингаляции кортикостероидов детям младшего возраста, страдающим бронхолегочной дисплазией, объясняется участием воспаления в патогенезе этого заболевания. Характерным признаком бронхолегочной дисплазии служит свистящее дыхание, которое может появиться с

развитием ОРЗ. К возможным причинам хрипов относят воспаление, раздражение и гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов, а также трахео- и бронхомаляцию. β -агонисты в большинстве случаев увеличивают проходимость дыхательных путей и улучшают общее состояние ребенка. Указанное лечение особенно необходимо в периоды высокого риска (например, при ОРЗ или в жаркую, влажную погоду). Иногда β -агонисты ухудшают газообмен; наиболее часто подобный феномен отмечают у детей с сопутствующей трахео- или бронхомаляцией. Последняя часто способствует развитию обструктивных нарушений. Известно, что проходимость дыхательных путей у больных, страдающих трахео- или бронхомаляцией, поддерживается исключительно тонусом гладкомышечной мускулатуры. β -агонисты снижают тонус гладкой мускулатуры и вызывают спадение мелких дыхательных путей. Таким больным показаны бронходилататоры других фармакологических групп, например ипратропиума бромид или метилксантины.

Частое ухудшение состояния больного без видимой причины или отсутствие эффекта от проводимой терапии заставляет заподозрить наличие рефлюкс-эзофагита. Постановка окончательного диагноза необходима для назначения специфической терапии — средств, усиливающих моторику желудка, и антацидов (см. гл. 405 и 488). Адекватное лечение рефлюкс-эзофагита существенно снижает число и выраженность дыхательных нарушений. Аспирация содержимого желудка проявляется признаками хронического застоя в легких, свистящим дыханием и эпизодами гипоксических кризов. При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводят фундопликацию с установкой гастростомы. Для снижения риска хронического поражения легких, обусловленного аспирацией, привлекают к обследованию и лечению логопеда, педиатра-пульмонолога и оториноларинголога.

Особое внимание следует уделять профилактике вирусной инфекции дыхательных путей. Для этого рекомендуют соблюдать простые правила: часто мыть руки, особенно перед контактом с ребенком, избегать контакта с больными детьми и взрослыми. Ухудшение состояния возможно при развитии синусита или острого среднего отита, особенно у детей с установленным назогастральным зондом или носовыми канюлями для ингаляции кислорода. Целесообразность иммунопрофилактики поражения РСВ зависит от тяжести поражения

легких, доношенности плода в момент родов и возраста ребенка.

В целом прогноз у детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, благоприятный. В школьные годы родители ребенка должны быть готовы к частым посещениям педиатра, связанным с существенным угнетением дыхательной функции (развитие острой респираторной инфекции, изменение погоды). При тяжелом поражении легких переносимость физической нагрузки снижается из-за выраженной одышки. В этих случаях прибегают к помощи педиатра, пульмонолога, логопеда, диетолога и специалиста по физическому развитию.

ЛИТЕРАТУРА

- Frank L., Sosenko I. R. S. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 725–9.
- Gross S. J., Iannuzzi D. M., Kveselis D. A. et al. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133: 188–92.
- Jacob S. V., Coates A. L., Lands L. C. et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 133: 193–200.
- Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV (RE9839). *Pediatrics* 1998; 102: 1211–6.
- Stocker J. T. Pathologic features of long-standing «healed» bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1986; 17: 943–61.

Глава 510

Патология скелета, влияющая на функцию легких

Стивен Боас (Steven Boas)

Аномалии строения грудной стенки могут вести к рестриктивным нарушениям, снижению силы сокращения дыхательной мускулатуры, а также ограничению дыхательного резерва при физической нагрузке. К наиболее распространенным скелетным нарушениям, влияющим на функцию легких у детей, относят кифосколиоз и воронкообразную грудь. Значительно реже встречаются аномалии ребер, наследственные синдромы, диффузные бо-

лезни соединительной ткани и нервно-мышечные заболевания.

510.1. ВОРОНКООБРАЗНАЯ ГРУДЬ

Патогенез. Сужение грудной клетки к срединной линии — это в большинстве случаев изолированная аномалия скелета. Причина патологии неизвестна. Воронкообразная грудь может сочетаться с диффузными болезнями соединительной ткани (например, синдром Марфана), рахитом либо быть приобретенной.

Клинические проявления. Деформация имеется во время рождения либо развивается вскоре после него, однако клинические проявления обычно отсутствуют. С течением времени снижается переносимость физической нагрузки, развиваются боль в груди, сердцебиение, рецидивирующая инфекция дыхательных путей, свистящее дыхание, стридор и кашель. Из-за выраженного косметического дефекта многие дети испытывают психологический стресс. При физикальном обследовании обнаруживают снижение переднезаднего размера грудной клетки, закругленные плечи, признаки кифосколиоза, выступающий живот, сдвиг электрической оси сердца влево и функциональный систолический шум.

Диагностика. Деформацию грудной клетки обнаруживают по результатам рентгенографии в боковой проекции. Воронкообразная грудь часто сочетается с пролапсом митрального клапана, синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, атрезией бронхов и бронхомаляцией. ФВД без патологии; при тяжелой деформации отмечают рестриктивные нарушения. Проба с физической нагрузкой может обнаружить снижение толерантности вследствие ограниченной активности ребенка либо поражения сердечно-сосудистой системы. На пике нагрузки характерно снижение дыхательных резервов, хотя клиническая значимость этих данных остается сомнительной.

Лечение. При рестриктивных нарушениях дыхания показано хирургическое лечение. Несмотря на то что операция не восстанавливает функцию легких, она способна остановить прогрессирование нарушений сердечно-сосудистой системы. Хирургическое лечение у подростков со сниженной переносимостью физической нагрузки ведет к ее восстановлению. Кроме того, в послеоперационном периоде нормализуются картина перфузионной

сцинтиграфии легких и показатели максимальной вентиляции легких. Часто операцию проводят по косметическим соображениям или для избавления от психологических комплексов.

510.2. КИЛЕВИДНАЯ («КУРИНАЯ») ГРУДЬ И РАСЩЕЛИНА ГРУДИНЫ

Килевидная грудь — это довольно редкая деформация грудины, характеризующаяся ее чрезмерным выступанием вперед и уплощением боковых отделов ребер. Килевидная грудь встречается в 7 раз реже по сравнению с воронкообразной. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Описано три различных варианта этого врожденного дефекта (I — истинная килевидная грудь, II — «голубиная» (зобовидная) грудь, III — боковая килевидная грудь), которые определяют тактику хирургического лечения. Заболевание часто сочетается с поражением митрального клапана и с коарктацией аорты. Наличие сопутствующего сколиоза нередко требует хирургического лечения. Операцию иногда проводят по косметическим соображениям или для избавления от психологических комплексов.

Врожденная расщелина грудины может быть частичной (встречается наиболее часто) или полной. Этот врожденный дефект может быть изолированным либо в сочетании с другими аномалиями. Хирургическое лечение показано в раннем детском возрасте до момента фиксации и существенного снижения подвижности грудины.

Литература

- Chidambaram B., Mehta A. V.* Currarino-Silverman syndrome (pectus carinatum type 2 deformity) and mitral valve disease. *Chest* 1992; 102: 780–2.
- Godfrey S.* Association between pectus excavatum and segmental bronchomalacia. *J Pediatr* 1980; 96: 649.
- Haller J. A. Jr., Loughlin G. M.* Cardiorespiratory function is significantly improved following corrective surgery for severe pectus excavatum: Proposed treatment guidelines. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 125–30.
- Haller J. A. Jr., Scherer L. R., Turner C. S.* et al. Evolving management of pectus excavatum based on a single institutional experience of 664 patients. *Ann Surg* 1989; 209: 578–82.
- Park J. M., Farmer A. F.* Wolff-Parkinson-White syndrome in children with pectus excavatum. *J Pediatr* 1988; 112: 926.
- Robicsek F., Cook J. W., Daugherty H. K.* et al. Pectus carinatum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 52–61.
- Shamberger R. C., Welch K. J., Sanders S. P.* Mitral valve prolapse associated with pectus excavatum. *J Pediatr* 1987; 111: 404.
- Waters P., Welch K., Micheli L. J.* et al. Scoliosis in children with pectus excavatum and pectus carinatum. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 551–6.
- Xiao-Ping J., Ting-Ze H., Wen-Ying L.* et al. Pulmonary function for pectus excavatum at long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1787–90.
- Zhao L., Feinberg M. S., Gaides M.* et al. Why is exercise capacity reduced in subjects with pectus excavatum? *J Pediatr* 2000; 136: 163–7.

510.3. АСФИКТИЧЕСКАЯ ДИСПЛАЗИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Патогенез. Данное заболевание, известное также как *синдром Жена*, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, приводит к сужению грудной клетки в результате генерализованной хондродистрофии. Помимо грудной клетки отмечают поражение костей таза, фаланг пальцев, а также почек и печени.

Клинические проявления. Большинство больных погибают вскоре после рождения из-за дыхательной недостаточности, хотя у детей старшего возраста описаны менее агрессивные формы заболевания. Вместе с тем даже у выживших в неонатальный период детей отмечают развитие прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие нарушения роста легких, рецидивирующей пневмонии и ателектазов из-за чрезмерной ригидности грудной стенки.

Диагностика. При физикальном обследовании новорожденного ребенка отмечают сужение грудной клетки, окружность которой значительно меньше по сравнению с окружностью головы. Ребра расположены горизонтально, а длина конечностей сокращена. Рентгенография позволяет обнаружить колоколообразную форму грудной клетки, горизонтальное расположение коротких ребер с наличием локальных расширений по типу рахитических четок и высокое стояние ключиц.

Лечение. Специфическое лечение отсутствует. В последнее время предложена торакопластика с расширением объема грудной клетки и длительным периодом ИВЛ после операции. Эффективность такого лечения подтверждается не всеми клиницистами.

Прогноз. У некоторых детей по мере взросления аномалии строения скелета исчезают. Вместе с тем в возрасте до 1 года довольно часто развивается инфекция дыхательных путей и дыхательная недостаточность. В старшем возрасте возможно прогрессирование поражения почек. Всем больным с асфиктической дисплазией грудной клетки показана иммунизация вакциной против гриппа и других возбудителей респираторной инфекции, а также высокодозная антибиотикотерапия при бактериальной инфекции дыхательных путей.

Литература

- Aronson D. C., Van Nierop J. C., Taminiou A. et al. Homologous bone graft for expansion thoracoplasty in Jeune's asphyxiating thoracic dystrophy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 500–3.
- Kajantie E., Anderson S., Kaitila I. Familial asphyxiating thoracic dysplasia: Clinical variability and impact of improved neonatal intensive care. *J Pediatr* 2001; 139: 130–3.
- Sharoni E., Erez E., Chorev G. et al. Chest reconstruction in asphyxiating thoracic dystrophy. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1578–81.
- Tahernia A. C., Stamps P. «Jeune syndrome» (asphyxiating thoracic dystrophy). *Clin Pediatr* 1977; 16: 903–8.
- Wiebicke W., Pasterkamp H. Long-term continuous positive pressure in a child with asphyxiating thoracic dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 54–8.

510.4. АХОНДРОПАЗИЯ

Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и ведет к задержке роста (см. т. 1, гл. 94). Патогенез неизвестен.

Клинические проявления. Ахондроплазия часто сочетается с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, легочным сердцем и диспноэ. Отмечают повышенный риск обструктивного апноэ во сне, хотя у большинства детей это заболевание отсутствует. Характерным признаком служит гипоксемия во время сна. Рестриктивные нарушения дыхания могут развиваться в самом раннем детстве. При физикальном обследовании отмечают учащенное поверхностное дыхание, а также брюшное дыхание. Переднезадний размер грудной клетки ограничен. В настоящее время имеются специальные кривые увеличения окружности грудной клетки у детей с ахондроплазией с момента рождения и до 7 лет. Доказано наличие трех отдельных фенотипов заболевания. Первый характеризуется дополни-

тельным наличием аденоидов, второй — обструкцией верхних дыхательных путей в сочетании с прогрессирующей гидроцефалией, третий — изолированной обструкцией верхних дыхательных путей. В грудном возрасте возможен кифосколиоз.

Диагностика. Исследование ФВД отмечает снижение ЖЕЛ, которое более выражено у мальчиков. Несмотря на небольшие размеры легких, их функция не нарушена. Рентгенография определяет снижение переднезаднего размера грудной клетки и утолщение ребер в передних отделах. Сужение большого отверстия в основании черепа коррелирует со степенью угнетения дыхания.

Лечение. Симптоматическое лечение показано при развитии обструктивного апноэ во сне (см. гл. 470). Лечебная физкультура и ношение корсета позволяют ограничить осложнения кифоза и тяжелого лордоза. В каждом случае показано активное лечение инфекции дыхательных путей и сколиоза.

Прогноз. Продолжительность жизни большинства детей с ахондроплазией не изменена. Исключения составляют случаи сопутствующей гидроцефалии, а также тяжелой компрессии спинного мозга в шейном или поясничном отделе.

Литература

- Hunter A. G., Reid C. S., Pauli R. M. et al. Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. *Am J Med Genet* 1996; 62: 91–7.
- Mogayzel P. J. Jr., Carroll J. L., Loughlin G. M. et al. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1998; 132: 667–71.
- Stokes D. C., Phillips J. A., Leonard C. O. et al. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 1983; 102: 534–41.
- Stokes D. C., Wohl M. B., Wise R. A. et al. The lungs and airways in achondroplasia: Do little people have little lungs? *Chest* 1990; 98: 145–152.
- Tasker R. C., Dundas I., Laverty A. et al. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: A clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 99–108.

510.5. КИФОСКОЛИОЗ: ПОДРОСТКОВЫЙ СКОЛИОЗ, ВРОЖДЕННЫЙ СКОЛИОЗ

Патогенез. Идиопатический подростковый сколиоз характеризуется дугообразным искривлением

позвоночника во фронтальной плоскости (см. т. 1, гл. 79). Чаще всего это заболевание развивается у подростков в период быстрого роста. Причина сколиоза неизвестна. Врожденный сколиоз встречается нечасто, более распространен среди девочек и проявляется уже на первом году жизни.

Клинические проявления. Легочные проявления сколиоза связаны с ограничением экскурсии грудной клетки, ведущим к снижению ОЕЛ. Угол искривления при сколиозе влияет на функцию легких только при поражении грудного отдела позвоночника. По мере увеличения изгиба в грудном отделе отмечают снижение таких показателей, как ЖЕЛ, ОФВ₁, трудоспособность, диффузионная способность легких, податливость грудной клетки и Рао₂. Подобные проявления обнаруживают также у больных с легким и умеренным сколиозом грудного отдела (угол Кобба < 30°), однако они отсутствуют в случае поражения поясничного и шейного отделов позвоночника. Ограничение функции периферической мускулатуры при подростковом сколиозе объясняется внутренними механизмами либо феноменом детренированности. Тяжелый сколиоз ведет к развитию легочного сердца или дыхательной недостаточности в возрасте 20 лет.

У детей с тяжелым сколиозом, особенно у мальчиков, отмечают нарушение ритма дыхания во сне. Периоды гипоксемии могут в итоге способствовать развитию легочной гипертензии.

Диагностика. «Золотой стандарт» диагностики — физикальное обследование и рентгенография грудной клетки в прямой проекции с последующим определением угла Кобба. Угол изгиба позвоночника более 10° свидетельствует о наличии сколиоза.

Лечение. В зависимости от степени изгиба и зрелости скелета выделяют несколько направлений лечения: убеждение, наблюдение, ношение корсета и оперативное вмешательство (спондилодез). При тяжелом угнетении функции легких показана иммунизация противогриппозной вакциной. Поскольку ЖЕЛ — важный фактор, определяющий развитие дыхательной недостаточности при отсутствии лечения подросткового сколиоза, основной целью хирургического лечения служат снижение угла изгиба позвоночника, поддержание полученного результата и профилактика дальнейшего угнетения функции легких. При выборе момента хирургического вмешательства обращают внимание на скорость снижения ЖЕЛ, ОЕЛ и пе-

реносимость физической нагрузки. Исследование ФВД до операции позволяет избежать назначения ИВЛ и осложнений в послеоперационный период. Вместе с тем даже при наличии небольшого сколиоза угнетение дыхания после спондилодеза может быть связано с болевым синдромом или ношением корсета.

Литература

- Klearon C., Viviani G. R., Killian K. J.* Factors influencing work capacity in adolescent idiopathic thoracic scoliosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 295.
- Leech J. A., Ernst P., Rogala E. J.* et al. Cardiorespiratory status in relation to mild deformity in adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr* 1985; 106: 143.
- Mezon B. L., West P., Israels J.* et al. Sleep breathing abnormalities in kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 617.

510.6. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РЕБЕР

Клинические проявления. Изолированные дефекты верхних и нижних ребер имеют минимальные клинические последствия. Отсутствие средних ребер часто сочетается с аномалиями грудных мышц, что в итоге приводит к нарушению функции легких. В ряде случаев такая патология сопровождается кифосколиозом и половинчатыми позвонками. При небольшом анатомическом дефекте ребер серьезные клинические проявления отсутствуют. Отсутствие передних отделов II–V ребер может сопровождаться выпадением легких и существенным нарушением дыхания. При физикальном обследовании мягкая ткань легкого может быть легко возвращена в плевральную полость. К возможным осложнениям относят ограничение дыхания (вследствие сколиоза), легочное сердце и сердечную недостаточность. В большинстве случаев у детей с врожденными аномалиями ребер отмечается одышка. Угнетение дыхания в грудном возрасте редко.

Диагностика. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить деформацию или отсутствие ребер с последующим сколиозом. Чаще всего аномалии ребер обнаруживают случайно в процессе рентгенографического исследования.

Лечение. При тяжелом течении заболевания с выпадением легких показана трансплантация ребер. У девушек в подростковом возрасте возможны косметические операции на груди.

Литература

- Bronsther B., Coryllos E., Epstein B. et al. Lung hernias in children. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 544.
- Mehta M. H., Patel R. V., Mehta L. V. et al. Congenital absence of ribs. *Indian Pediatr* 1992; 29: 1149–52.
- Ricklam P. P. Lung hernia secondary to congenital absence of ribs. *Arch Dis Child* 1959; 34: 14.

Глава 511

Нервно-мышечные заболевания, влияющие на функцию легких

Дэвид Гозал (*David Gozal*)

Нервно-мышечные заболевания могут сопровождаться снижением силы и выносливости любых скелетных мышц, включая дыхательную мускулатуру. Особое влияние на здоровье оказывает состояние мышц, обеспечивающих проходимость верхних дыхательных путей, а также участвующих в актах вдоха и кашля. Острая дыхательная недостаточность — одно из наиболее распространенных и тяжелых последствий нервно-мышечных заболеваний (высокое повреждение спинного мозга, полиомиелит, синдром Гийена–Барре, ботулизм). Несмотря на более скрытый характер развития симптомов, дыхательная недостаточность остается ведущей причиной смертельных исходов и осложнений при прогрессирующих нервно-мышечных заболеваниях (миопатия Дюшенна, спинальная амиотрофия, врожденная атрофическая миотония, миастения, болезнь Шарко–Мари–Тута).

Клинические проявления. Острые дыхательные нарушения, проявляющиеся одышкой, беспокойством, потливостью и цианозом, требуют своевременной диагностики и начала лечения. Гипоксемию выявляют с помощью пульсоксиметрии, а степень альвеолярной гиповентиляции — путем исследования газов артериальной и капиллярной крови. При рентгенографии обнаруживают сегментарные или долевы ателектазы, которые часто сочетаются и могут быть трудноотличимы от инфильтратов при пневмонии. У детей с прогрессирующим нервно-мышечным заболеванием снижение ОЕЛ и ЖЕЛ четко отражает угнетение функции

дыхательной мускулатуры, а рестриктивные нарушения появляются в момент развития кифосколиоза. Увеличение работы дыхательной мускулатуры усугубляется снижением податливости грудной стенки из-за дистрофических изменений в ее мышцах и снижением податливости легких вследствие диссеминированных микроателектазов. Несмотря на снижение объемов легкого, остаточный объем у больных с нервно-мышечными заболеваниями часто увеличивается. Причиной тому служит диспропорциональное ослабление экспираторных мышц. Подобное несоответствие препятствует эффективному выдоху при объеме легких меньше ФОЕ, что, в свою очередь, снижает продуктивность кашля и мукоцилиарного клиренса.

Поскольку слабость дыхательной мускулатуры снижает максимальную скорость выдоха, при спирометрии возможно развитие истинной обструкции дыхательных путей. Это обстоятельство требует выполнения более сложных методик (например, форсированной осцилляции). Важным этапом клинического обследования больного с нервно-мышечным заболеванием служит оценка силы сокращения дыхательной мускулатуры. В большинстве случаев у больных отмечают снижение максимального давления на вдохе и выдохе. Основная причина снижения силы сокращения дыхательной мускулатуры заключается в ограниченной способности удаления секрета трахеобронхиального дерева при кашле. В отсутствие адекватного мукоцилиарного клиренса образуются слизистые пробки, которые служат дополнительным фактором угнетения дыхательной функции, особенно на фоне инфекции верхних дыхательных путей. Рецидивирующая или хроническая инфекция дыхательной системы и пневмосклероз ограничивают объем функциональной паренхимы легкого, способствуя развитию гипоксемии, легочной гипертензии и, в конечном итоге, легочного сердца.

Во время сна (особенно в фазу быстрого сна) отмечают снижение импульсации дыхательного центра, что у больного с нервно-мышечным заболеванием может приводить к дополнительному усилению альвеолярной гиповентиляции и гипоксемии. Снижение мышечного тонуса верхних дыхательных путей способствует их обструкции. Таким образом, больные с нервно-мышечными заболеваниями могут предъявлять жалобы на сонливость, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, головную боль по утрам, а также

на рвоту, ухудшение самочувствия в положении на спине и беспокойный ночной сон (необходимость частой перемены положения тела). Вместе с тем при осмотре больного с нервно-мышечным заболеванием необходима повышенная настороженность в отношении симптомов заболевания, связанных со сном. В противном случае большую часть из них врач рискует пропустить.

Лечение. В большинстве случаев лечение симптоматическое и направлено на борьбу с нарушением дыхания, а не на устранение причины нервно-мышечного заболевания. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование определяют выбор лабораторных методов. Особое внимание следует уделять развитию изменений характера — раздражительности, снижению внимания, а также утомляемости и сонливости, поскольку все эти проявления могут отражать нарушения газообмена во время сна и фрагментацию последнего. Изменения характеристик речи и голоса, использование крыльев носа и другой дополнительной мускулатуры при дыхании в покое служат значимыми признаками прогрессирующей мышечной дисфункции и нарушения дыхания. Несмотря на то что частота периодических обследований зависит от индивидуальных особенностей больного, некоторые общие принципы представлены в табл. 511.1.

Для лечения острых нарушений дыхания и в качестве поддерживающей терапии требуется регулярный перкуSSIONный массаж, постуральный дренаж, выполнение кашлевых приемов. Родители больных детей должны овладеть этими методиками в совершенстве. Эффективность муколитических препаратов (ацетилцистеин, дорназа для ингаля-

ционного применения) до конца не изучена. Тренировка дыхательной мускулатуры позволяет улучшить или, по крайней мере, сохранить на прежнем уровне показатели мышечной силы у детей. На раннем этапе развития инфекции дыхательных путей назначают антибактериальные препараты для внутривенного введения или приема внутрь. Для борьбы с бронхоспазмом используют бронходилататоры. Всем больным рекомендуют ежегодную иммунизацию противогриппозной вакциной, а детям младшего возраста — иммунизацию пневмококковой вакциной. Роль теофиллина и кортикостероидов не установлена.

При развитии у больного с нервно-мышечным заболеванием дыхательной недостаточности, которую определяют по изменению ритма дыхания во время сна или бодрствования, показан переход на ИВЛ. Трахеотомию проводят только в крайнем случае. На первом этапе борьбы с острой или хронической дыхательной недостаточностью вместо интубации используют дыхание под постоянным положительным давлением через лицевую маску или носовые канюли. Положительный эффект вентиляции через маску у больных с нервно-мышечным заболеванием проявляется увеличением объема легких, нормализацией сна, улучшением мукоцилиарного клиренса и качества жизни в целом. Для борьбы с гипоксией на ранней стадии острой или хронической дыхательной недостаточности проводят ингаляции кислорода. Показанием к трахеотомии служит необходимость частой аспирации содержимого в бронхах, а также нахождение больного на ИВЛ более 18 ч в день. Несмотря на симптоматическое лечение, большая часть храни-

Таблица 511.1

Руководство по первичному обследованию и последующему наблюдению больных с нервно-мышечными заболеваниями

Первичное обследование	Основные методы лечения/тренировки
Сбор анамнеза/физикальное обследование/антропометрия	Консультация диетолога
Оценка ФВД с МДД	Регулярный постуральный дренаж и перкуSSIONный массаж
Исследование газов артериальной крови	Использование перкуSSIONных устройств
Сомнография	Тренировка дыхательной мускулатуры
Пробы с физической нагрузкой (в отдельных случаях)	Ежегодная иммунизация противогриппозной вакциной
Если ЖЕЛ > 60 % или МДД > 60 см вод. ст.	Оценивать МДД каждые 6 мес., каждый год проводить рентгенографию грудной клетки и сомнографию
Если ЖЕЛ > 60 % или МДД > 60 см вод. ст.	Оценка максимального давления на вдохе и на выдохе каждые 6 мес., сомнография — каждые 6 мес. или год

Примечание: МДД — максимальное давление в дыхательных путях.

ческих нервно-мышечных заболеваний продолжает необратимо прогрессировать, поэтому таким больным и их семьям часто требуется социальная и психологическая поддержка.

ЛИТЕРАТУРА

- Bach J. R., Ishikawa Y., Kim H.* Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112: 1024–8.
- Gozal D.* Pulmonary manifestations of neuromuscular disease: Focus on Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 141–50.
- Hukins C. A., Hillman D. R.* Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166–70.
- Phillips M. E., Smith P. E. M., Carroll N.* et al. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 198–202.
- Simonds A. K., Ward S., Heather S.* et al. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 476–81.

Глава 512

Внелегочные заболевания, влияющие на функцию дыхательной системы

Сюзанна А. Мак-Колли
(Susanna A. McColley)

Изучение эмбриологии, анатомии и физиологии дыхательной системы свидетельствует о наличии многих дыхательных нарушений, причиной которых служат внелегочные процессы. Дыхательная система адаптируется к метаболическим потребностям организма и крайне чувствительна к импульсам коры головного мозга. Поэтому лихорадка в подавляющем большинстве случаев сопровождается тахипноэ, тогда как диспноэ характерно для тревожного состояния. Кашель часто развивается на фоне заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, однако его причиной могут быть патология ЦНС (психогенный кашель) и даже рефлюкс-эзофагит. В противоположность кашлю боль в груди довольно редко развивается как следствие пато-

логии легких; значительно чаще она служит отражением нервно-мышечного или воспалительного заболевания. Цианоз может быть обусловлен патологией сердечно-сосудистой системы и системы крови, тогда как одышка и непереносимость физической нагрузки — рядом других экстрапульмональных причин. Внелегочные заболевания могут быть заподозрены на основании данных анамнеза и физикального обследования. Кроме того, о них следует подумать при атипичных результатах лабораторных и инструментальных исследований, а также при неэффективности обычных методов лечения. Некоторые из наиболее распространенных причин подобных симптомов представлены в табл. 512.1. При обследовании ребенка или подростка с дыхательными нарушениями крайне важно собрать подробный анамнез заболевания и семейный анамнез, а также оценить состояние других органов и систем, предполагая наличие внелегочного заболевания.

В настоящее время известно, что заболевания многих органов, а также большое число системных заболеваний могут сопровождаться существенным поражением органов дыхания. В ряде случаев дыхательные нарушения служат единственным или самым ярким симптомом внелегочного заболевания. К примеру, острая аспирация во время кормления может служить первым проявлением нервно-мышечного заболевания у грудного ребенка при условии нормального мышечного тонуса и развития в анамнезе. У больных с иммунодефицитом осложнения со стороны дыхательной системы могут угрожать жизни. В других случаях начало заболевания может быть постепенным. Например, поражение сосудов легких при системном васкулите часто сопровождается нарушением диффузионной способности легких в преддверии развития других, более типичных симптомов. Заболевания, для которых наиболее характерны осложнения дыхательной системы, перечислены в табл. 512.2.

ЛИТЕРАТУРА

- Bowman C. M.* Hemoptysis. In: *Respiratory Disease in Children: Diagnosis and Management* / G. M. Loughlin, H. Eigen (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. — P. 201–5.
- Loughlin G. M.* Chest pain. In: *Respiratory Disease in Children: Diagnosis and Management* / G. M. Loughlin, H. Eigen (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. — P. 207–14.
- Methemoglobinemia. *Medicine Journal: Medicine*, 2002.

Таблица 512.1

Симптомы поражения дыхательной системы, причиной которых могут служить внелегочные заболевания

Симптом/ признак	Внелегочная причина	Патофизиология	Критерии диагностики
Боль в грудной клетке	Заболевание сердца	Воспаление (перикардит), ишемия (аномалии коронарных артерий, сосудистые заболевания)	Боль в прекардиальной области, шум трения перикарда, иррадиация боли в руку или шею
Боль в грудной клетке	Рефлюкс-эзофагит	Воспаление пищевода и/или спазм	Изжога, боль в животе
Цианоз	Сердечная недостаточность	Сброс крови справа налево	Начало развития в неонатальный период, отсутствие эффекта от ингаляций кислорода
Цианоз	Метгемоглобинемия	Увеличенное содержание метгемоглобина снижает доставку кислорода тканям	Контакт с токсичными веществами или лекарственными средствами, отсутствие эффекта от ингаляций кислорода
Одышка	Отравление токсичными веществами, побочные эффекты или передозировка лекарственных препаратов	Патофизиология различна; чаще всего в основе лежит метаболический ацидоз	Контакт с токсичными веществами или лекарственными средствами, подтвержденный сведениями из анамнеза или токсикологическим обследованием, нормальное насыщение кислородом артериальной крови
Одышка	Беспокойство, панические атаки	Усиление центрального респираторного стимула, восприятия дыхательных движений	Возникает на фоне стрессовых ситуаций, имеются другие симптомы беспокойства или депрессии
Непереносимость физической нагрузки	Анемия	Недостаточная доставка кислорода в ткани	Бледность, тахикардия, кровотечение или дефицит питания в анамнезе
Непереносимость физической нагрузки	Детренированность дыхательной мускулатуры	Обычно объясняется самим больным	Обездвиженность, ожирение в анамнезе
Кровохарканье	Кровотечение из носа	Кровотечение в задних отделах полости носа напоминает легочное кровотечение	Анамнез и физикальное обследование позволяют выявить точный источник кровотечения. Данные физикального обследования и рентгенографии грудной клетки без патологии
Кровохарканье	Кровотечение из верхних отделов ЖКТ	Желудочно-кишечное кровотечение может напоминать кровотечение из легких	Анамнез и физикальное обследование позволяют выявить точный источник кровотечения. Данные физикального обследования и рентгенографии грудной клетки без патологии
Свистящее дыхание, кашель, одышка	Врожденные или приобретенные заболевания сердца	Застой в малом круге кровообращения (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), дисфункция левого желудочка	Патологические шумы в сердце, отсутствие эффекта от бронходилататоров, рентгенологические признаки (усиление легочного рисунка, отек легких)
Свистящее дыхание, кашель, хрипы	Рефлюкс-эзофагит	Ответная реакция гортани и бронхов на содержимое желудка, бронхоспазм под действием блуждающего нерва?	Рвота, боль, изжога, отсутствие эффекта от бронходилататоров

Таблица 512.2

Заболевания, для которых характерны нарушения дыхательной системы

Основное заболевание	Осложнения со стороны дыхательной системы	Методы диагностики
Аутоиммунные заболевания	Поражение сосудов легких, рестриктивные нарушения, выпот в плевральную полость (особенно при СКВ), заболевания верхних дыхательных путей (гранулематоз Вегенера)	Спирометрия, оценка функции внешнего дыхания, пульсоксиметрия, оценка диффузионной способности легких, рентгенография грудной клетки, ларингоскопия и/или КТ
Заболевания ЦНС (стабильные или прогрессирующие)	Аспирация содержимого полости рта или желудка	Рентгенография грудной клетки, рентгеноскопия с барием и видеозаписью, исследование рН содержимого пищевода, фибробронхоскопия
Иммунодефицит	Инфекция, бронхоэктазы	Рентгенография, КТ грудной клетки, фибробронхоскопия
Болезни печени	Выпот в плевральную полость, гепатопульмональный синдром	Рентгенография грудной клетки, исследование ортодоксии (снижение насыщения кислорода в артериальной крови в положении стоя)
Злокачественные новообразования и последствия их лечения	Инфильтраты и метастазы в легких, выпотной плеврит при пневмонии и опухоли легкого, реакция «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга	Рентгенография, КТ грудной клетки, фибробронхоскопия, биопсия легкого
Нервно-мышечные заболевания (см. ч. XXVIII)	Гиповентиляция, ателектазы, пневмония	Спирометрия, оценка ФВД, силы сокращения дыхательной мускулатуры
Ожирение	Рестриктивные нарушения, синдром обструктивного апноэ во сне	Спирометрия, оценка ФВД, ночная сомнография

Глава 513

Хроническая
дыхательная
недостаточностьЗехавя Ноа (*Zehava Noah*),
Синтия Будек (*Cynthia Budek*)

У младенцев, детей или подростков с заболеваниями ЦНС, дыхательных путей, остаточными изменениями после тяжелого заболевания легких и нервно-мышечными заболеваниями может развиваться хроническая гиперкапническая и/или гипоксемическая дыхательная недостаточность (см. ч. 458.1). В большинстве случаев удается установить первичную причину дыхательной недостаточности, однако у некоторых больных могут иметь место дополнительные факторы. Менее 1% детей, госпитализированных в педиатрическое отделение нестационарной помощи, требуют длительной ИВЛ или дыхания под избыточным давлением с помощью маски.

Этиология

Обструктивное апноэ во сне подробно рассмотрено в гл. 470.

Синдромы центрального апноэ и центральной гиповентиляции. К наиболее распространенным причинам относят синдром врожденной центральной гиповентиляции (синдром «проклятие Ундины»), реже — миеломенингоцеле, гидроцефалия, синдром Арнольда–Киари, а также последствия опухоли ствола мозга (у выживших больных). Дети с этими заболеваниями не ощущают гиперкапнии, а в ряде случаев — и гипоксии. Несмотря на то что у некоторых больных возможны эпизоды брадипноэ или апноэ во сне, к классическим признакам синдрома «проклятие Ундины» относят гиповентиляцию без признаков апноэ и брадипноэ (см. п. 458.2). Сомнография подтверждает диагноз регистрацией эпизодов резкого снижения частоты дыхания или скорости вдоха и выдоха.

Болезни легких. К наиболее распространенным причинам хронической дыхательной недостаточности относят бронхолегочную дисплазию и процесс восстановления после респираторного дистресс-синдрома. Последний у недоношенных

младенцев может завершиться бронхолегочной дисплазией (см. т. 1, п. 41.9 и 509).

Выраженная трахео- и/или бронхомалация. Трахео- и/или бронхомалация наблюдается при трахеопищеводном свище, компрессии плечевого ствола или петле легочной артерии после хирургической коррекции (см. гл. 477).

Нервно-мышечные расстройства. Заболевания, приводящие к нервно-мышечным расстройствам, включают спинальную амиотрофию (см. т. 5, п. 633.2), дегенеративные заболевания ЦНС, миастению, травмы спинного мозга и постинфекционные неврологические заболевания (например, синдром Гийена–Барре). Кроме того, восстановление детей после тяжелых заболеваний в отделении неотложной помощи может сопровождаться нервно-мышечными расстройствами из-за недостаточного питания в комплексе с катаболическим эффектом тяжелого заболевания и остаточным действием седативных препаратов, анальгетиков, миорелаксантов и кортикостероидов. У детей с нервно-мышечными заболеваниями ограничена способность увеличивать объем вентиляции путем повышения частоты дыхания. Вследствие мышечной слабости западение межреберных промежутков может отсутствовать. При тяжелом поражении у некоторых детей может развиться апноэ вследствие роста нагрузки на дыхательную мускулатуру. Часто единственным проявлением дыхательной недостаточности у больных могут служить испуг, тахикардия или брадикардия, а также цианоз.

Обследование

Дети с хронической дыхательной недостаточностью требуют тщательного обследования для оценки характера и тяжести данного состояния, а также его влияния на основные функции организма (см. гл. 458 и 471). При подозрении на хроническую дыхательную недостаточность проводят полное физикальное обследование, рентгенологическое исследование, оценивают ФВД, питательный статус и собирают семейный анамнез. У большинства больных с тяжелой дыхательной недостаточностью в качестве причины выступает комплекс факторов.

Продолжительная ИВЛ

У ряда детей с хронической дыхательной недостаточностью назначение ИВЛ высоко эффективно. Цель такого лечения — поддержать нормальную

вентиляцию легких и оксигенацию крови при условии минимальной работы дыхательной мускулатуры. Длительная вентиляция в домашних условиях представляет собой требующий решения комплекс медицинских, эмоциональных и экономических задач как для семьи больного ребенка, так и для общества. Это обстоятельство меняет стиль жизни, приоритеты и отношения в семье. Известны случаи неблагоприятного влияния такого фактора на супружеские и прочие отношения.

Прогноз заболевания — главный фактор, определяющий начало продолжительной ИВЛ. Процесс отвыкания от ИВЛ должен начинаться с момента достижения ребенком стабильного состояния на том оборудовании, которое имеется в домашних условиях. У детей с дегенеративными нервно-мышечными заболеваниями (например, спинальная амиотрофия I степени) дыхательная недостаточность развивается уже на первом году жизни после первой перенесенной респираторной инфекции. Некоторые родители выбирают паллиативную терапию для ребенка, обеспечивающую облегчение симптомов заболевания вплоть до смерти. Другие надеются на долговременную ИВЛ или дыхание с ПДКВ с помощью лицевой маски. У детей младшего возраста с хроническим заболеванием легких и бронхо- или трахеомалацией возможно восстановление нормальной дыхательной функции с помощью ИВЛ. Необходимые дополнительные условия — адекватная вентиляция, достаточное питание и регулярные обследования с целью предотвратить дальнейшее повреждение легких.

Успешный перевод на ИВЛ в домашних условиях зависит от помощи общества. Так, некоторые программы требуют круглосуточного дежурства на дому специально обученных сиделок, что связано с материальными затратами, а также наличием достаточного количества персонала. К возможным препятствиям длительного нахождения ребенка на ИВЛ в домашних условиях относят отсутствие достаточной площади для ребенка, обслуживающего персонала и медицинского оборудования. Кроме того, не следует забывать о возможных проблемах электросети (бесперебойное питание, совпадение электрических стандартов) и мобильности больного (наличие пандусов и лифтов).

Весьма распространенной проблемой служит материальное обеспечение таких детей. Даже при наличии медицинской страховки компании часто возмещают недостаточно средств для содержания ребенка. В США большинство штатов имеет специ-

альные фонды для компенсации затрат на лечение детей, зависимых от ИВЛ. Вместе с тем размеры компенсации могут существенно различаться в зависимости от штата.

Медицинское оборудование для ребенка в домашних условиях

Способы механической вентиляции легких представлены в т. 2, п. 122.4.

Дыхание с ПДКВ. В настоящее время есть ряд приборов, обеспечивающих непрерывное или двухуровневое ПДКВ. Эти устройства имеют маску для лица и используются при лечении детей с обструктивным апноэ во сне. Длительное применение подобных устройств у детей младшего возраста может привести к дисплазии костей лицевого черепа. Иногда их используют для создания ПДКВ у детей с трахеобронхомаляцией и наличием трахеостомы. Кроме того, непрерывное или двухуровневое ПДКВ показано больным с рецидивирующими ателектазами и/или гиповентиляцией в ночное время.

Кровать-качалка обеспечивает спокойные движения в продольном направлении (вперед-назад). Ребенок фиксируется к кровати с помощью ремней. Движения кровати способствуют сокращению диафрагмы. Этот способ лечения можно применять у детей с легкими нервно-мышечными нарушениями (например, при восстановлении после обострения синдрома Гийена-Барре). Устройство не стоит использовать в домашних условиях у детей младшего возраста, поскольку они могут получить травму при контакте с механизмами.

Кирасный респиратор. Кираса напоминает собой панцирь черепахи, который плотно фиксируется на передней поверхности туловища. С помощью специального отверстия под панцирем создается отрицательное давление. Данное устройство применимо только для детей с легким нервно-мышечным поражением. По тому же принципу действуют пластиковые мешки, которые плотно фиксируются вокруг грудной клетки.

Боксовый респиратор («железные легкие»). В модели респиратора, называемой «железные легкие», все тело пациента, за исключением головы, помещается в воздухонепроницаемый резервуар для создания отрицательного давления. Вокруг шеи располагают манжету, которая препятствует контакту внутреннего пространства с окружающей средой. Это устройство удобно для детей с нервно-мышечными нарушениями, требующими вентиля-

ции на протяжении части суток. Главным преимуществом боксового респиратора служит отсутствие необходимости трахеостомии. Ввиду возможности обструкции верхних дыхательных путей на протяжении всей процедуры необходимо наблюдение за больным. Существуют портативные варианты боксового респиратора, которые можно взять в дорогу.

Непрямая стимуляция диафрагмы с помощью имплантированного стимулятора. Стимуляторы диафрагмы можно применять у детей с центральной гиповентиляцией и высоким повреждением спинного мозга. С помощью хирургических доступов электроды помещают на диафрагмальный нерв, а приемник (ресивер) — в подкожную жировую клетчатку. Внешний стимулятор диафрагмы представляет собой маленькое легкое устройство с антенной. Трахеостомия показана в тех случаях, когда координация между импульсами устройства и сокращением мышц гортани нарушена. Кроме того, любые проблемы, связанные с деятельностью аппарата, требуют хирургического вмешательства.

Вентиляция с ПДКВ. Идеальный вентилятор для использования в домашних условиях должен иметь компактные размеры и малую массу, обеспечивать оптимальное соотношение между кислородом и воздухом комнаты во вдыхаемой смеси, иметь режим непрерывной подачи смеси и широкие варианты настроек (давление, объем, поддержка давления, частота дыхания), что позволит использовать его у больного любого возраста. Кроме того, этот препарат должен быть устойчив к электромагнитным колебаниям, простым в обращении и обслуживании. В настоящее время предлагается широкий спектр таких устройств, однако выбор наиболее подходящего аппарата для конкретного ребенка требует достаточного количества времени.

Перевод ребенка, находящегося на ИВЛ, в домашние условия

Перевод ребенка, находящегося на ИВЛ, в домашние условия требует создания подробного плана работы, включающего вопросы обеспечения медицинской и психологической помощи, обучения обслуживающего персонала, контроля развития ребенка и безопасности мероприятия в целом. Показанием к переводу в домашние условия служит стабильное состояние ребенка. Перед началом этого процесса больной должен привыкнуть к портативному вентилятору, который будет применяться в домашних условиях. Перед переводом медицин-

ский персонал должен установить необходимые параметры вентиляции, включая оптимальный состав газовой смеси. В зависимости от типа вентиляции возможна трахеостомия для стабильной проходимости дыхательных путей.

Питание должно быть рассчитано таким образом, чтобы обеспечивать нормальный рост ребенка, не способствуя при этом развитию избыточной массы тела и образованию большого количества углекислоты в процессе метаболизма. Энергическая потребность детей, находящихся на ИВЛ, обычно ограничена из-за сниженной работы дыхательной мускулатуры. К возможным осложнениям относят нарушение глотания из-за дискоординации мышц ротоглотки при интубации. На ранних этапах следует начинать занятия с логопедом, что способствует нормализации глотания. При недостаточной эффективности естественного питания требуется гастростомия. У детей, находящихся на ИВЛ, довольно часто отмечают рефлюкс-эзофагит и аспирацию, поэтому данные осложнения требуют особого внимания при регулярном обследовании. Для стимуляции речи у больных детей часто используют специальные коммуникативные методики.

Обучение ухаживающего персонала начинают в момент принятия решения о переводе ребенка в домашние условия. Обучение проводят медицинские сестры, физиотерапевты, логопеды, специалисты по искусственному дыханию и реабилитации. Ухаживающий персонал должен владеть всеми аспектами ухода, включая обработку трахеостомы, контроль работы вентилятора и сердечно-легочную реанимацию. Особое внимание следует уделять непосредственному оказанию помощи у кровати больного и в процессе его транспортировки. Таким образом, все задействованные лица должны стать специалистами своего дела до момента перевода ребенка.

В каждом случае требуются также работники социальной сферы. Созданы специальные агентства, в штате которых имеются обученные сиделки для круглосуточного дежурства у постели ребенка, находящегося на ИВЛ. Контроль работы и обслуживание дыхательной аппаратуры должны осуществлять представители торговой фирмы. Таким образом, решение о возможности перевода ребенка в домашние условия принимает команда врачей, представителей финансового органа, социального агентства сестер-сиделок, торговой фирмы дыхательной аппаратуры и ухаживающего персонала из состава членов семьи. В процессе обсуждения

важно учесть все вопросы, касающиеся будущего нахождения ребенка вдали от стационара.

Крайне важно также обеспечить дальнейшую поддержку больного ребенка и его семьи со стороны общества. Основную роль в координации такой поддержки берут на себя педиатры. Не менее важен вопрос быстрой телефонной связи из дома, где находится ребенок, с медицинским центром. Это позволит обеспечить своевременную помощь и совет в интервалах между плановыми визитами команды медицинских представителей клиники.

ЛИТЕРАТУРА

- Frates R. C. Jr., Splaingard M. L., Smith E. O. et al. Outcome of home mechanical ventilation in children. *J Pediatr* 1985; 106: 850–6.
- Hammer J. Home mechanical ventilation in children: Indications and practical aspects. *J Suisse Med* 2000; 130: 1894–902.
- Jardine E., O'Toole M., Paton J. Y. et al. Current status of long term ventilation of children in the United Kingdom: Questionnaire survey. *BMJ* 1999; 318: 295–9.
- Jardine E., Wallis C. Core guidelines for the discharge home of the child on long-term assisted ventilation in the United Kingdom. UK Working Party on Paediatric Long Term Ventilation. *Thorax* 1998; 53: 762–7.
- Mallory G. B. Jr., Stillwell P. C. The ventilator-dependent child: Issues in diagnosis and management. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 43–55.
- Nelson V. S., Carroll J. C., Hurvitz E. A. et al. Home mechanical ventilation of children. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 704–15.
- O'Donohue W. J. Jr., Giovannoni R. M., Goldberg A. I. et al. Long-term mechanical ventilation: Guidelines for management in the home and at alternate community sites. Report of the Ad Hoc Committee, Respiratory Care Section, American College of Chest Physicians. *Chest* 1986; 90: 1S–37S.
- Oren J., Kelly D. L. H., Shannon D. C. Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 1987; 80: 375–80.
- Panitch H. B., Downes J. J., Kennedy J. S. et al. Guidelines for home care of children with chronic respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 52–6.
- Quint R. D., Chesterman E., Crain L. S. et al. Home care for ventilator-dependent children: Psychosocial impact on the family. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1238–41.
- Schreiner M. S., Downes J. J., Ketrick R. G. et al. Chronic respiratory failure in infants with prolonged ventilator dependency. *JAMA* 1987; 258: 3398–404.
- Splaingard M. L., Frates R. C. Jr., Harrison G. M. et al. Home positive-pressure ventilation: Twenty years' experience. *Chest* 1983; 84: 376–82.

Раздел 1 Эмбриология сердечно-сосудистой системы

Дэниел Бернштейн (*Daniel Bernstein*)

Глава 514

Развитие сердца

Знание клеточных и молекулярных механизмов развития сердца важно для понимания патогенеза врожденных пороков сердца и развития стратегий для их предотвращения. Пороки сердца были сгруппированы по общим морфологическим признакам: патология выносящих трактов (конусостолового соединения, такие как тетрада Фалло и открытый артериальный проток), нарушение формирования атриовентрикулярные (АВ) перегородки (дефект межпредсердной перегородки по типу *ostium primum*, АВ-канал). Вместе с тем эти морфологические категории не могут обеспечить понимание механизмов генетических нарушений, ведущих к развитию врожденных пороков сердца.

514.1. РАННИЙ МОРФОГЕНЕЗ СЕРДЦА

На самом раннем этапе развития эмбриона первым предшественником сердца является скопление ангиогенетических клеток по обе стороны центральной оси эмбриона; к 18-му дню беременности эти скопления формируют парные сердечные трубки. Последние подвергаются слиянию по центральной линии на вентральной поверхности с формированием к 22-му дню примитивного трубчатого

сердца. Премиокардиальные клетки, включая и клетки нервного гребня, продолжают свою миграцию в область трубчатого сердца. Регуляция этой ранней фазы морфогенеза контролируется в том числе особыми сигнальными молекулами или лигандами, экспрессируемыми одним типом клеток, а также особыми рецепторами, экспрессируемыми другим типом клеток. Информация о позиции клеток передается посредством ретиноидов — изоформ витамина А, которые связываются со специфическими ядерными рецепторами и регулируют транскрипцию генов. Миграция эпителиальных клеток в развивающееся трубчатое сердце регулируется белками внеклеточного матрикса, например фибронектином, взаимодействующим с рецепторами на поверхности клеток — интегринами. Значимость этих лигандов имеет клиническое отражение (многочисленные тератогенные эффекты под действием препарата со структурой, напоминающей витамин А, изотретионина).

К 20–22-му дню беременности до формирования сердечной петли начинается сокращение сердца эмбриона с такими фазами сердечного цикла, которые поразительно напоминают таковые здорового сердца. Морфологи выделили сегменты трубчатого сердца, соответствующие структурам зрелого сердца (рис. 514.1): венозный синус и предсердия (правое и левое), примитивный желудочек (левый желудочек), луковица сердца (правый желудочек), артериальный ствол (аорта и легочная артерия). Следует признать, что эта модель излишне упро-

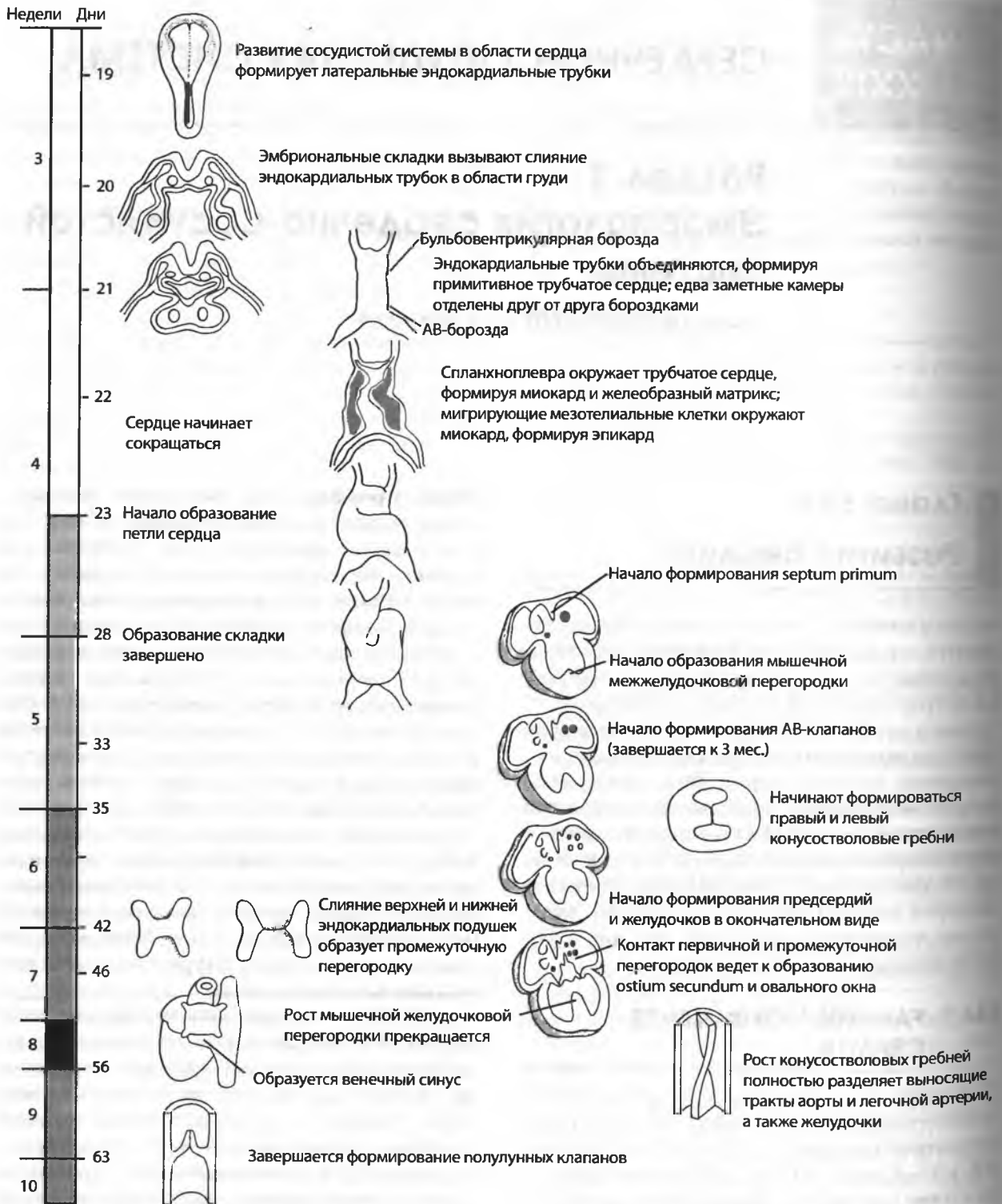


Рис. 514.1. Временная шкала морфогенеза сердца (Larsen W. J. Essentials of Human Embryology. — New York: Churchill Livingstone, 1998)

шена. На раннем этапе в трубчатом сердце присутствуют только трабекулярные (с наибольшей мышечной массой) части левого желудочка. Клетки, которые впоследствии войдут в структуру входной части левого желудочка, мигрируют в трубчатое сердце на более поздней стадии (после начала формирования петли). Еще позже формируются примордиальные клетки, которые дают начало магистральным артериям (артериальному потоку). К примордиальным клеткам относят также клетки из нервного гребня, отсутствующие до завершения формирования петли. Специфичные для камер сердца факторы транскрипции принимают участие в процессе дифференцировки правого и левого желудочков. Основной фактор транскрипции «спираль-петля-спираль» (dHAND) экспрессируется в развивающемся правом желудочке; нарушение соответствующего гена у мышей приводит к гипоплазии этой камеры сердца. Фактор транскрипции eHAND экспрессируется в развивающемся левом желудочке и конусообразном соединении.

514.2. ОБРАЗОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ ПЕТЛИ

Примерно к 22–24-му дню беременности трубчатое сердце начинает отклонение вентрально и вправо (см. рис. 514.1); биомеханические силы этого процесса неясны. В ходе образования петли будущий левый желудочек смещается влево совместно с венозным синусом (будущее левое и правое предсердия), будущий правый желудочек смещается вправо вместе с артериальным стволом (будущая аорта и легочная артерия). Подобный процесс развития объясняет весьма частое возникновение пороков сердца с двумя выходными и входными путями из левого желудочка (см. п. 524.5). Этап сердечной петли — одного из первых проявлений асимметрии в развитии эмбриона — крайне важен для успешного завершения морфогенеза сердца. При патологическом течении этапа образования сердечной петли частота тяжелых пороков сердца существенно возрастает.

К возможным механизмам образования сердечной петли относят различную скорость роста миоцитов на выпуклой и вогнутой поверхностях, различную скорость программируемой клеточной гибели (апоптоза) и разнообразные механические силы, которые действуют в миоцитах посредством актина цитоскелета. Сигнал о направлении движе-

ния может содержаться в градиенте концентрации между правой и левой стороной эмбриона из-за экспрессии критических сигнальных молекул (представителей пептидных факторов роста из семейства фактора роста опухоли-β либо таких сигнальных молекул, как *Sonic hedgehog*). На моделях мышей с патологическим процессом образования сердечной петли один из подобных дефектов был обнаружен в гене динеина.

514.3. ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРДЦА

После образования петли сердца последнее приобретает внешний вид, характерный для зрелого состояния. Внутри эта структура напоминает одиночную трубку с первыми признаками расширений, ведущих к появлению камер сердца. Общее предсердие (включающее как правый, так и левый отдел) соединяется с примитивным желудочком (будущий левый желудочек) через АВ-канал. Примитивный желудочек соединен с луковицей сердца (будущий правый желудочек) посредством бульбо-вентрикулярного отверстия. Дистальная часть луковицы соединена с артериальным стволом через выходной сегмент (конус).

Теперь трубчатое сердце состоит из нескольких слоев миокарда и одного слоя эндокарда, обособленного посредством желеобразного внеклеточного матрикса, секретируемого миокардом. Образование перегородки начинается приблизительно на 26-й день развития плода путем врастания крупного тканевого образования, эндокардиальной подушки, в области атриовентрикулярного и конусообразного соединения (см. рис. 514.1). Эти подушки состоят из протрузий желеобразного матрикса, который помимо своей роли в развитии сердца выполняет физиологическую функцию примитивных клапанов сердца. Клетки эндокарда подвергаются дедифференцировке и мигрируют в желеобразный матрикс в области эндокардиальных подушек (валиков), превращаясь в мезенхимальные клетки, которые в последующем будут формировать АВ-клапаны.

Полная перегородка АВ-канала образуется в результате слияния эндокардиальных подушек. Большая часть ткани АВ-клапана образуется из миокарда желудочков в процессе размывания его стенок. Благодаря асимметрии этого процесса кольцо трикуспидального клапана смещается

ближе к верхушке сердца по сравнению с кольцом митрального клапана. Физическое разделение этих двух клапанов приводит к образованию АВ-перегородки, отсутствие которой служит наиболее распространенным дефектом у пациентов с дефектами АВ-канала (см. п. 520.5). Если процесс формирования стенок желудочка окажется незаконченным, это может привести к нарушению нормального отделения одного из клапанов от миокарда желудочков — одной из причин аномалии Эбштейна (см. п. 524.7).

Образование перегородки предсердий начинается примерно на 30-й день с роста первичной перегородки вниз, по направлению к подушкам эндокарда (см. рис. 514.1). Оставшееся отверстие и представляет собой *ostium primum*. Затем подушки эндокарда подвергаются слиянию и совместно с первичной перегородкой начинают разделять АВ-канал на правый и левый сегменты. Второе отверстие появляется на задней части первичной перегородки (*ostium secundum*); через него поступает часть венозной крови плода из правого предсердия в левое. Наконец, вторичная перегородка начинает расти вниз справа от первичной перегородки. Вместе с лоскутом первичной перегородки *ostium secundum* формирует овальное окно, через которое кровь плода попадает из нижней полой вены в левое предсердие (см. гл. 515).

Образование перегородки желудочков начинается приблизительно на 25-й день беременности в виде появления выступов эндокарда на входном (примитивные желудочки) и выходном (луковица) сегментах сердца. Выступы на входном отверстии сливаются с образованием бульбовентрикулярной перегородки и распространяются назад к нижней эндокардиальной подушке, давая начало межжелудочковой перегородке входного отдела и ее трабекулярной части. Дефект межжелудочковой перегородки может развиваться в любой ее части (см. п. 520.6). Перегородка выносящего тракта или конусостолового отдела образуется из гребней желобчатого матрикса, сходного с АВ-подушками. Эти гребни сливаются с образованием спиральной перегородки, позволяя будущей легочной артерии сообщаться с передней и верхней частью правого желудочка, а будущей аорте — с задней и левой частями левого желудочка. Различия в скорости клеточного роста перегородки выходного отдела ведут к удлинению сегмента гладкой мускулатуры, расположенного под легочным клапаном (кону-

сом) — процессу, разделяющему трикуспидальный и легочный клапаны. В противоположность этому исчезновение сегмента под аортальным клапаном ведет к объединению митрального и аортального клапанов фиброзной тканью. Нарушение описанных процессов влечет развитие конусостоловых дефектов, а также дефектов дуги аорты (открытый артериальный проток, тетрада Фалло, атрезия легочного ствола, отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка, прерванная дуга аорты) — группы заболеваний сердца, которые часто обусловлены делецией критической зоны Ди Джорджи 22q11 (см. гл. 524 и 525).

514.4. РАЗВИТИЕ ДУГИ АОРТЫ

Дуга аорты, сосуды головы и шеи, проксимальные легочные артерии и артериальный проток развиваются из аортального мешка, артериальных дуг и дорсальной аорты. При развитии прямого трубчатого сердца дистальная часть выходного отдела сердца разделяется на правую и левую первую артериальные дуги, которые соединяются с парной дорсальной аортой (рис. 514.2). Последняя впоследствии сливается с образованием нисходящей части аорты. Проксимальная часть аорты, которая следует от аортального клапана до левой сонной артерии, берет начало из аортального мешка. Первая и вторая дуги по большей части регрессируют к 22-м суткам; при этом первая дуга дает начало верхнечелюстной артерии, а вторая — стремени и подъязычной артериям. Третья дуга принимает участие в формировании плечевого ствола, а также общей и внутренней сонной артерии. Правая четвертая дуга дает начало плечеголовному стволу и правой подключичной артерии, а левая четвертая дуга принимает участие в формировании сегмента аортальной дуги между левой сонной артерией и артериальным протоком. Пятая дуга не дает крупных сосудистых структур для зрелой системы кровообращения. Шестая дуга объединяется с расположенными более дистально легочными артериями; при этом правая шестая дуга дает начало проксимальной части правой легочной артерии, а левая шестая дуга — артериальному протоку. Дуга аорты между артериальным протоком и левой подключичной артерией берет начало от левосторонней дорсальной аорты, тогда как часть аортальной дуги, расположенной дистально к левой подключичной артерии, образуется в результате слияния

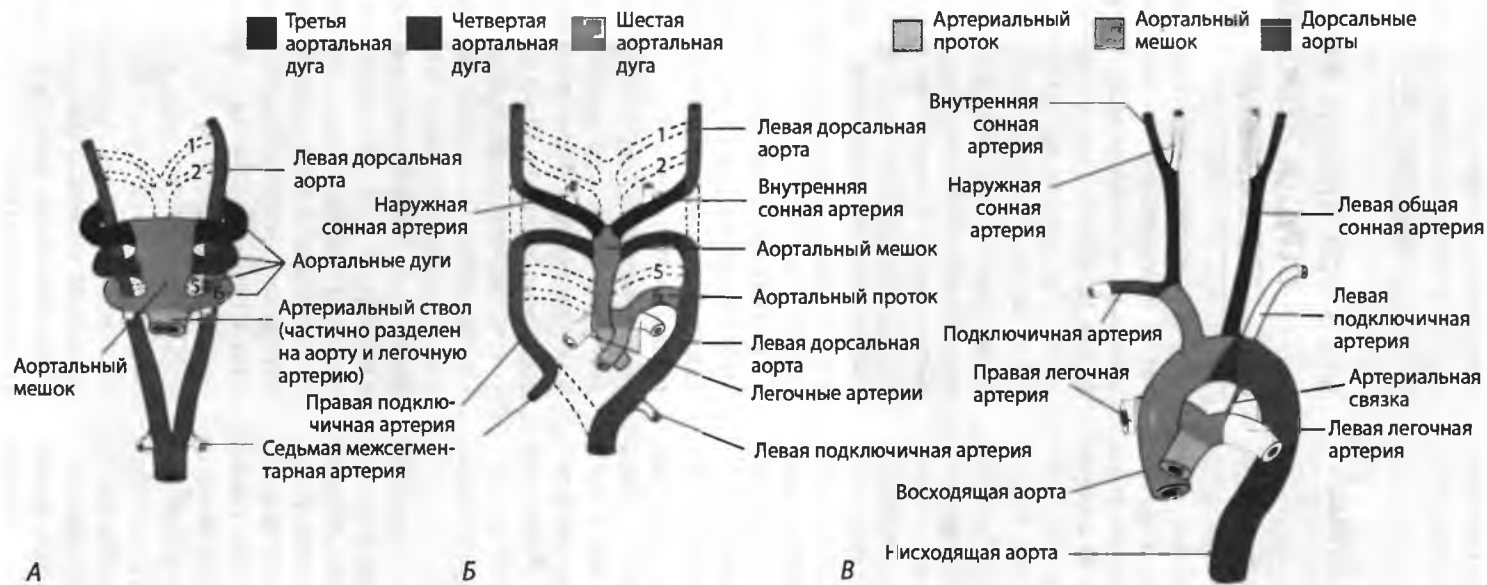


Рис. 514.2. Схематические рисунки, иллюстрирующие изменения артериального ствола, аортального мешка, аортальных дуг и дорсальной аорты с образованием артерий взрослого организма. Сосуды, лишённые цвета или штриховки, не происходят из этих структур (Moore K. L., Persaud T. V. N. The Developing Human. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993):

А — аортальные дуги к 6-й неделе; на этом этапе первые 2 пары аортальных дуг по большей части исчезают; **Б** — аортальные дуги к 7-й неделе; части дорсальной аорты и аортальных дуг, исчезающих в норме, указаны *прерывистыми линиями*; **В** — артерии 6-месячного новорожденного

правой и левой дорсальной аорты. Патология развития парных дуг аорты приводит к развитию правой дуги аорты, парной дуги аорты и сосудистых колец (см. п. 526.1).

514.5. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА СЕРДЦА

Процесс, в результате которого полипотентные клетки эмбриона на ранней стадии развития превращаются в особые клеточные линии, называется *дифференцировкой*. Прекардиальные клетки мезодермы подвергаются дифференцировке в зрелые кардиомиоциты с соответствующим комплексом специфических сократительных элементов, регуляторных белков, рецепторов и ионных каналов. Экспрессия миозина начинается на ранней стадии развития сердца, даже до слияния двусторонних сердечных зачатков. Дифференцировка этих ранних мезодермальных клеток регулируется сигналами из передней энтодермы (этот процесс носит название *индукции*). К предполагаемым ранним сигнальным молекулам относят фактор роста фибробластов, активин и инсулин. Сигнальные молекулы взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток; эти рецепторы активируют вторичные мессенджеры (переносчики), которые, в свою очередь, обеспечивают стимуляцию специфических *ядерных факторов транскрипции* (GATA-4, MEF-2, Nkx, bHLH и семейство рецепторов ретиноевой кислоты). Последние индуцируют экспрессию генов, регулирующих дифференцировку сердца. Некоторые из первичных заболеваний сердечной мышцы (кардиомиопатии) могут быть связаны с дефектом ряда описанных выше молекул (см. гл. 532).

Процессы развития специфичны для каждого отдела сердца. На ранней стадии миоциты желудочков экспрессируют как желудочковые, так и предсердные *изоформы* некоторых белков (например, натрийуретического пептида (ANP) или легкой цепи миозина (MLC)). Зрелые миоциты желудочков не экспрессируют ANP, а только лишь специфичную для желудочков 2v-изоформу MLC. Зрелые миоциты предсердий образуют ANP и специфичную для предсердий 2a-изоформу MLC. Сердечная недостаточность (см. гл. 535), перегрузка объемом (см. гл. 520 и 522), гипертрофия вследствие перегрузки давлением (см. гл. 521) связаны с реактивацией клеточного фенотипа плода, сопровождающейся экспрессией зрелыми миоцитами белков плода. Различные изоформы белков обладают неодина-

ковой сократимостью (это связано с различием в скорости активации и активности АТФ). Таким образом, экспрессия разнообразных изоформ может иметь важные функциональные последствия.

514.6. ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА В ПРОЦЕССЕ ЕГО РАЗВИТИЯ

В процессе пренатального развития состав миокарда подвергается глубоким изменениям, что приводит к увеличению размеров и числа миоцитов. Во время пренатального развития этот процесс включает деление миоцитов (*гиперплазию*), а после первых нескольких недель постнатального развития последующий рост сердечной мышцы обусловлен увеличением размеров миоцитов (*гипертрофией*). Сами миоциты изменяют форму от округлой к цилиндрической; увеличивается доля миофибрилл, которые входят в состав сократительного аппарата, а их ориентация приобретает более правильные черты.

В наружной мембране, которая у миоцитов носит название *сарколеммы*, содержатся ионные каналы и трансмембранные рецепторы, регулирующие обмен химической информацией между поверхностью клеток и внутренней средой. Поток ионов через эти каналы контролирует процесс де- и реполяризации. Изменения в процессе развития организма были описаны и для Na^+/K^+ -насоса, Na^+/H^+ -контртранспорта, а также потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов. По мере созревания миоцитов происходит растяжение сарколеммы по направлению к внутренней среде клетки (система т-трубочек), что влечет резкое увеличение площади поверхности клетки и способствует ее быстрой активации. Регуляция мембранных α - и β -адренорецепторов по мере развития организма увеличивает способность симпатической нервной системы контролировать функцию сердца.

Саркоплазматической ретикулум (саркоплазматическая сеть) — сложная система канальцев и цистерн, оплетающих миофибриллы, которые контролируют содержание внутриклеточного кальция. Многочисленные каналы и обменники регулируют высвобождение кальция в миофибриллы для инициации сокращения (рианодинчувствительные кальциевые каналы) и захват кальция для инициации процесса расслабления (АТФ-зависимый



Рис. 428.2. Вид незаращенного влагалищного отростка справа во время эндоскопической операции



Рис. 428.3. Вид заращенного влагалищного отростка слева во время диагностической эндоскопической операции

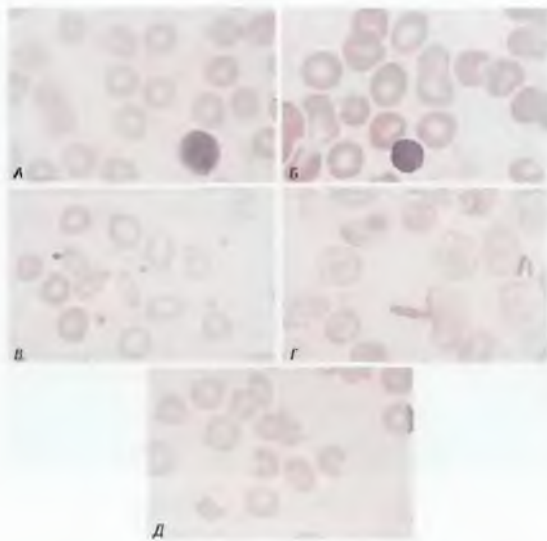


Рис. 540.1. Аномалии морфологии красных кровяных клеток (фото любезно предоставлены E. Schwartz, MD):
 А — нормальные эритроциты; Б — макроциты (дефицит фолиевой кислоты или витамина В₁₂); В — гипохромные микроциты (дефицит железа); Г — мишеневидные клетки (гемоглобинопатия СС); Д — шизоциты (гемолитико-уремический синдром)

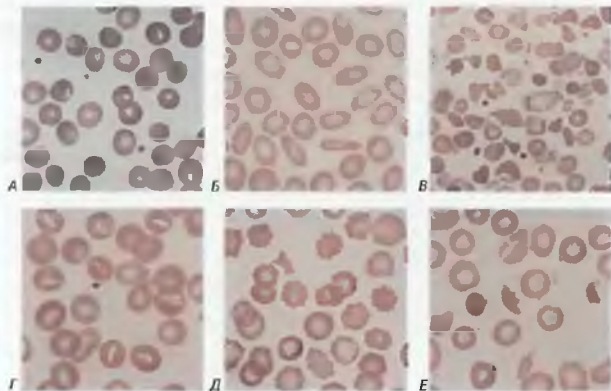


Рис. 551.2. Морфология аномальных эритроцитов:
 А — наследственный сфероцитоз; Б — наследственный эллиптоцитоз; В — наследственный пойкилоцитоз; Г — наследственный стоматоцитоз; Д — акантоцитоз; Е — фрагментированный гемелиз

Ca²⁺-насос саркоплазматического ретикулула). В незрелом сердце эта система транспорта кальция развита менее; в итоге процесс сокращения сердца больше зависит от транспорта кальция извне. В зрелом сердце большая часть кальция, используемого для сокращения, поступает из саркоплазматического ретикулула. Подобный феномен развития может объяснить чувствительность сердца грудного ребенка к блокаторам Ca²⁺-каналов, что часто влечет выраженное угнетение сократимости и даже остановку сердца (см. гл. 529).

Основные сократительные белки (миозин, актин, тропомиозин и тропонин) организованы в составе функциональной единицы сердечного сокращения — саркомера. Каждый белок имеет несколько изоформ, различия в экспрессии которых связаны с расположением саркомера (предсердие или желудочек), а также стадией развития (эмбрион, плод, новорожденный, взрослый человек).

Изменения в структуре миокарда и биохимических процессах по мере развития сердца приводят к заметному изменению его функций. В изолированных волокнах сердечной мышцы сила сокращения увеличивается по мере созревания организма. Функция сердца плода слабо зависит от изменений преднагрузки (ОЦК) и постнагрузки (ОПСС). Самый эффективный способ активации функции желудочков у плода связан с ростом числа сердечных сокращений. По мере созревания сердца после рождения пред- и постнагрузка начинают играть все более важную роль в регуляции ее функции. Степень расслабления сердца также меняется по мере развития организма. Сниженная способность незрелого саркоплазматического ретикулула удалять ионы Ca²⁺ из сократительного аппарата проявляется ограниченной возможностью сердца плода усиливать расслабление в ответ на симпатическую стимуляцию. Неспособность незрелого миокарда эффективно использовать преднагрузку позволяет частично объяснить те трудности, которые возникают у большинства недоношенных детей при компенсации сброса крови слева направо через открытый артериальный проток (см. т. 1, п. 41.3, и п. 520.8).

ЛИТЕРАТУРА

Baldwin H. S., Artman M. Recent advances in cardiovascular development: Promise for the future. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 456–68.

Botto L. D., Houry M. J., Muinane J. et al. Periconceptual multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: Results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 1996; 98: 911.

Bowers P. N., Brueckner M., Yost H. J. The genetics of left-right development and heterotaxia. *Semin Perinatol* 1996; 20: 577.

Chen J. N., Fishman M. C. Genetics of heart development. *Trends Genet* 2000; 16: 383–8.

Eisenberg L. M., Markwald R. R. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circ Res* 1995; 77: 1.

Epstein J. A., Buck C. A. Transcriptional regulation of cardiac development: Implications for congenital heart disease and DiGeorge syndrome. *Pediatr Res* 2000; 48: 717–24.

Kathirya I. S., Srivastava D. Left-right asymmetry and cardiac looping: Implications for cardiac development and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 2000; 97: 271–9.

McDonald-McGinn D. M., Driscoll D. A., Emanuel B. S. et al. Detection of a 22q11.2 deletion in cardiac patients suggests a risk for velopharyngeal incompetence. *Pediatrics* 1997; 99: 1.

Smith S. M., Dickman E. D., Power S. C., Lancman J. Retinoids and their receptors in vertebrate embryogenesis. *J Nutr* 1998; 128 (2 Suppl.): 467S.

Srivastava D. HAND proteins: Molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 11–8.

Towbin J. A., Belmont J. Molecular determinants of left and right outflow tract obstruction. *Am J Med Genet* 2000; 97: 297–303.

Глава 515

Переход системы кровообращения плода к системе новорожденного

515.1. КРОВООБРАЩЕНИЕ ПЛОДА

Кровообращение плода человека и его перестройка после рождения по большей части сходны с такими у иных крупных млекопитающих, хотя степень созревания различна. В отличие от системы новорожденного либо взрослого человека в системе кровообращения плода правый и левый желудоч-

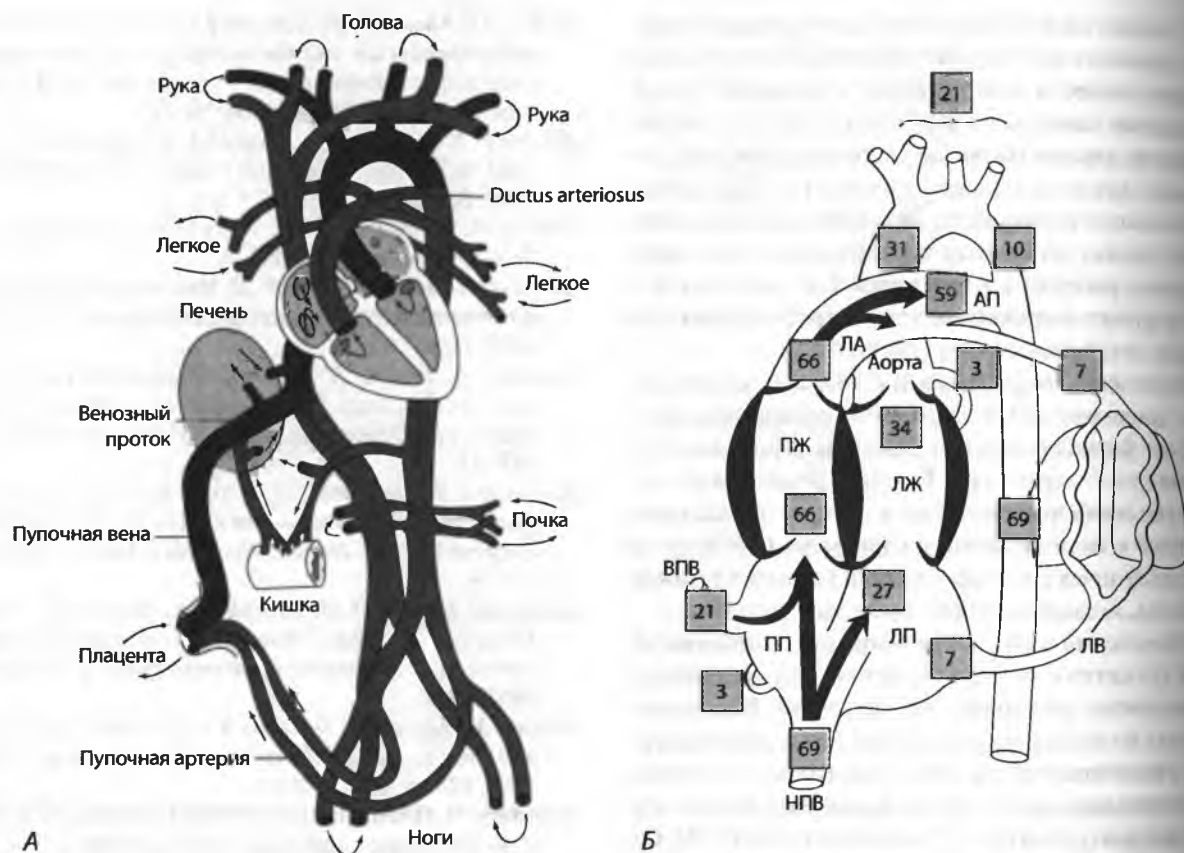


Рис. 515.1. (А) Система кровообращения плода (по Dawes, с изменениями). Сосуды, окрашенные в темный цвет, отражают кровь с большим содержанием кислорода; стрелки указывают направление кровотока. (Б) Комбинированный желудочковый выброс (в %), который возвращается к сердцу плода (отдельно для каждого желудочка и главных сосудистых стволов). Данные исследования плодов овцы на позднем этапе внутриутробного развития (Rudolph A. M. *Congenital Diseases of the Heart*. — Chicago: Year Book, 1974):

АП — артериальный проток; ЛА — легочная артерия; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛВ — легочная вена

ки включены в параллельные круги (рис. 515.1, А). У плода функцию газообмена и обмена питательными веществами выполняет плацента. Легкие не участвуют в газообмене, а сосуды малого круга кровообращения находятся в состоянии вазоспазма. Для поддержания такого параллельного кровообращения у плода существуют дополнительные анатомические структуры — венозный проток, овальное окно и артериальный проток.

Обогащенная кислородом кровь возвращается от плаценты к плоду по пупочной вене. P_{O_2} этой крови составляет 30–35 мм. рт. ст. Около 50 % венозной крови из пупочной вены поступает в систему кровообращения печени; остальная часть минуется печень и попадает через венозный проток

в нижнюю полую вену, смешиваясь с обедненной кислородом кровью от нижней части тела плода. Смешанная венозная кровь (P_{O_2} 26–28 мм рт. ст.) попадает в правое предсердие, а затем через овальное окно в левое предсердие (рис. 515.1, Б). На следующем этапе кровь поступает в левый желудочек и выбрасывается в восходящую часть аорты. Венозная кровь верхней полой вены, обедненная кислородом (P_{O_2} 12–14 мм рт. ст.), поступает в правое предсердие, а оттуда через трикуспидальный клапан в полость правого желудочка.

Из правого желудочка кровь выбрасывается в легочную артерию. Однако по причине выраженного сужения сосудов малого круга кровообращения лишь около 10 % крови правого желудочка посту-

пает в легкие. Основная же часть этой крови (P_{O_2} 18–22 мм рт. ст.) минует легкие и попадает через артериальный проток в нисходящую аорту, а затем в нижнюю часть тела плода. После этого через две плацентарные артерии кровь вновь возвращается к плаценте. Таким образом, кровоснабжение верхней части тела (включая коронарные и церебральные артерии, а также артерии верхних конечностей) обеспечивается кровью с большим содержанием кислорода по сравнению с нижним отделом тела плода, куда кровь поступает преимущественно из правого желудочка. И лишь малый объем крови из восходящей аорты (около 10 % сердечного выброса плода) через ее перешеек следует в нисходящую аорту.

Общий сердечный выброс плода — комбинированный выброс правого и левого желудочков — составляет около 450 мл/кг/мин. Около 65 % кровотока из нисходящей аорты возвращается в плаценту; остальные 35 % обеспечивают кровоснабжение органов и тканей. У плода овцы выброс правого желудочка превышает в 2 раза выброс левого. У плода человека больший процент крови поступает к головному мозгу, поэтому выброс из правого желудочка лишь в 1,3 раза превышает таковой левого. Таким образом, в процессе внутриутробного развития правый желудочек не только противодействует системному артериальному давлению, но и выполняет больший объем работы по сравнению с левым.

515.2. ПЕРЕХОДНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Во время родов механическое расширение легких и быстрое увеличение P_{O_2} артериальной крови приводит к быстрому снижению легочного сосудистого сопротивления. Одновременно с этим исчезновение плацентарного кровообращения с низким сопротивлением влечет рост ОПСС. Теперь весь объем выброса из правого желудочка поступает целиком в легочный круг, а по причине изменения градиента давления между большим и малым кругом кровообращения шунт крови через артериальный проток меняет направление (становится слева направо). По прошествии нескольких дней высокое P_{O_2} артериальной крови вызывает сокращение артериального протока, который закрывается, превращаясь в артериальную связку. Увеличение объема крови, поступающего в левое предсердие

из малого круга кровообращения, влечет увеличение его объема и создает достаточное давление для функционального закрытия овального окна (при этом сохраняется проходимость его для зонда).

Удаление плаценты из кровотока приводит к закрытию венозного протока. Теперь левый желудочек участвует в системе кровообращения с высоким ОПСС; его стенка утолщается, а масса растет. Левый желудочек, который участвовал у плода в кровоснабжении лишь верхней части тела, теперь должен брать на себя весь системный выброс (около 350 мл/кг/мин); при этом прирост выброса достигает почти 200 %. Столь заметное увеличение работы левого желудочка достигается комбинацией гормональных и метаболических сигналов, включая увеличение объема циркулирующих катехоламинов и количества β -адренорецепторов миокарда, которые опосредуют эффект катехоламинов.

Когда столь глубокие физиологические изменения сочетаются с врожденным пороком сердца, происходит нарушение эволюции миоцитов, что сопровождается существенным ростом массы миокарда новорожденного. Кроме того, по причине неполного закрытия артериального протока и овального окна при рождении возможно последующее развитие соответствующих пороков. Прходимость этих структур, существующих в норме лишь у плода, может спасти жизнь, обеспечивая кровоток в обход врожденных дефектов (к примеру, открытый артериальный проток при атрезии легочной артерии или овальное окно при транспозиции магистральных артерий), либо обеспечить дополнительное нарушение системы кровообращения (открытый аортальный проток у недоношенного новорожденного или сброс крови слева направо при легочной гипертензии). Лекарственные препараты позволяют сохранить проходимость этих путей (например, простагландин E_1) либо ускорить процесс их закрытия (индометацин).

515.3. КРОВООБРАЩЕНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО

При рождении система кровообращения плода должна немедленно перестроиться к новому типу газообмена (от газообмена в плаценте к легким) (см. т. 1, п. 41.1). Некоторые из этих изменений действительно происходят мгновенно с первым вдохом ребенка, другие продолжают несколько часов или дней. После первоначального небольшо-

го снижения АД начинается его последовательный подъем. В результате ответной реакции барорецепторов на повышение ОПСС после прекращения плацентарного кровотока снижается частота сердечных сокращений (ЧСС). Среднее аортальное давление в центральных артериях у доношенного новорожденного составляет 75/50 мм рт. ст.

С началом дыхания резистентность легочных сосудов существенно снижается; причиной тому служит как активная (связанная с P_{O_2}), так и пассивная (механические факторы) вазодилатация. В норме у новорожденного закрытие аортального протока и падение легочного сосудистого сопротивления приводят к снижению давления в легочной артерии и правом желудочке. Основное снижение легочного сопротивления у плода, находящегося на уровне моря, до значения взрослого человека происходит в течение первых 2–3 дней, однако может продолжаться в течение 7 дней и даже более. На протяжении первых нескольких недель жизни дальнейшее снижение легочного сосудистого сопротивления происходит в результате ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, включая истончение гладкой мускулатуры существующих сосудов и появление новых сосудов. Такая динамика давления в сосудах малого круга кровообращения оказывает существенное воздействие на срок клинических проявлений множества врожденных пороков сердца, который зависит в том числе и от относительного системного сосудистого сопротивления. К примеру, на первой неделе жизни по мере сохранения высокого легочного давления сброс крови слева направо через дефект межжелудочковой перегородки может весьма небольшим. Однако в течение последующих 1–2 нед. легочное давление снижается, объем сброса крови слева направо повышается, что в итоге влечет появление симптомов сердечной недостаточности.

Существенные различия между кровообращением новорожденного и ребенка более старшего возраста сводятся к следующему:

- 1) сброс крови справа налево или слева направо может происходить через открытое овальное окно;
- 2) при заболевании сердечно-легочной системы и длительно сохраняющейся проходимости артериального протока возможен сброс крови как в одном, так и в двух противоположных направлениях;

- 3) в ответ на гипоксемию, гиперкапнию или ацидоз сокращение легочных сосудов плода более выражено;
- 4) толщина стенки и масса миокарда правого и левого желудочков у новорожденного почти одинаковы;
- 5) у новорожденного в покое отмечается весьма высокое потребление кислорода, что сочетается с относительно большим сердечным выбросом. Сердечный выброс новорожденного (около 350 мл/кг/мин) падает на протяжении первых 2 мес. жизни до 150 мл/кг/мин; на следующем этапе происходит более постепенное его снижение до нормального значения для взрослых – 75 мл/кг/мин.

Высокое процентное содержание в крови новорожденного фетального гемоглобина отрицательно влияет на доставку кислорода к тканям; для компенсации этого эффекта требуется высокий сердечный выброс (см. т. 1, п. 41.1).

Функциональное закрытие овального окна отмечается к 3-му месяцу жизни, хотя возможность проведения проводника через перекрывающиеся клапаны окна существует у большинства детей и 15–25 % взрослых. Функциональное закрытие артериального протока происходит обычно по прошествии 10–15 ч жизни здорового новорожденного, хотя при врожденном пороке сердца, особенно цианотического, проходимость артериального протока может сохраняться большее время. У недоношенных новорожденных может выслушиваться преходящий систолический шум с максимумом к концу систолы либо систолодиастолический шум. При болезни гиалиновых мембран возможно предположить наличие открытого артериального протока (см. т. 1, п. 41.3).

Нормальный артериальный проток имеет существенные морфологические отличия от прилегающей аорты и легочной артерии в виде циркулярной гладкомышечной ткани в среднем слое. В процессе внутриутробного развития проходимость артериального протока поддерживается вазорелаксирующим действием низкого напряжения кислорода и эндогенными простагландинами, в особенности простагландином E_2 . У доношенного новорожденного самым важным фактором закрытия протока выступает напряжение кислорода. По мере достижения P_{O_2} в крови, проходящей через артериальный проток, уровня 50 мм рт. ст. отмечается сокращение стенок протока. Воздействие кислорода

на гладкие миоциты протока может быть прямым либо опосредованным через синтез простагландинов. Кроме того, важную роль играет срок рождения плода: проток недоношенных новорожденных менее чувствителен к кислороду, даже несмотря на нормальное развитие его мышечного слоя.

515.4. СТОЙКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ (СОХРАНЕНИЕ ПУТЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПЛОДА)

См. т. 1, п. 41.7.

ЛИТЕРАТУРА

Abman S. H. Abnormal vasoreactivity in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Rev* 1999; 20: 103–9.

Sarst R. J., Gersony W. M. The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus: A review of the evidence. *Drugs* 1989; 38: 250.

Freed M. D., Heymann M. A., Lewis A. B. et al. Prostaglandin E in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circulation* 1981; 64: 899.

Gersony W. M., Peckham G. H., Ellison R. C. et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102: 895.

Rudolph A. M. *Congenital Diseases of the Heart: Clinical Physiological Considerations*, 2nd ed. — New York: Futura, 2001.

Rudolph A. M. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res* 1985; 57: 811.

Walsh M. C., Stork E. K. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatal* 2001; 28: 609–27.

Раздел 2 Обследование сердечно-сосудистой системы

Дэниел Бернстайн (*Daniel Bernstein*)

Глава 516

Сбор анамнеза и физикальное обследование

Значимость сбора анамнеза и физикального обследования новорожденного или ребенка более старшего возраста с подозрением на заболевание сердечно-сосудистой системы невозможно переоценить. Иногда такой пациент требует дополнительного лабораторного обследования и последующего лечения, однако в ряде случаев родителям удается сообщить и приятные известия об от-

сутствии сколько-нибудь значимого поражения сердца и сосудов. Несмотря на доступность эхокардиографии, которая, по мнению ряда врачей, позволяет избежать этих первоначальных шагов в диагностическом процессе, опытный кардиолог всегда начинает общение с больным со сбора анамнеза и физикального обследования по нескольким причинам:

1. Физикальное обследование сердечно-сосудистой системы позволяет кардиологу проводить эхокардиографию с целью подтверждения либо исключения какого-либо диагноза, что повышает точность диагностики в целом.
2. По причине того, что большая часть шумов у детей функциональная, обследование педиатром-кардиологом позволяет избежать излиш-

них и весьма дорогостоящих лабораторных исследований.

- Знания и опыт кардиолога важны при общении с родителями, что позволяет предотвратить излишнее ограничение физической активности ребенка.

Сбор анамнеза. Исчерпывающий сбор анамнеза ребенка с подозрением на заболевание сердечно-сосудистой системы начинается с выяснения деталей перинатального периода, включая наличие цианоза, угнетения дыхания либо преждевременных родов. Такие осложнения беременности и родов у матери, как диабет беременных, СКВ, прием лекарственных препаратов, злоупотребление медикаментами или токсическими веществами также могут быть связаны с поражением сердца у ребенка. При появлении симптомов поражения сердца в период грудного вскармливания крайне важно установить его точное время, поскольку такие сведения могут дать важную информацию о болезни.

Большинство симптомов сердечной недостаточности у детей грудного и более старшего возраста зависит от возраста. Так, у детей грудного возраста распространен признак *затруднения кормления*. Врач должен поинтересоваться о частоте кормления, а также об объеме каждого кормления либо времени, проводимого у груди. У грудных детей с сердечной недостаточностью часто отмечают снижение объема пищи, потребляемой при каждом кормлении, а также одышку или потливость при сосании. Утомившись, ребенок засыпает, однако из-за недостаточного насыщения он вскоре пробуждается вновь. Такой цикл кормления продолжается круглосуточно. Важно отметить, что дифференциальную диагностику в подобных случаях проводят с коликой и иными патологическими состояниями ЖКТ. К дополнительным симптомам и признакам сердечной недостаточности относят *угнетение дыхания*: тахипноэ, раздувание крыльев носа, цианоз и западение межреберных промежутков. У детей более старшего возраста сердечная недостаточность проявляется *снижением переносимости физической нагрузки*: ребенок не поспевает за сверстниками во время занятий спортом, ему необходим короткий сон после школы, отмечается задержка развития. Чтобы выявить признаки утомляемости у детей старшего возраста, их расспрашивают о физической активности, характерной для данного возраста — подъеме по лестнице, ходьбе, езде на велосипеде, занятиях физкультурой, уча-

стии в спортивных соревнованиях и т. д. Кроме того, важно получить информацию о более тяжелых проявлениях заболевания — наличии ортопноэ или ночной одышки.

Цианоз в покое часто остается незамеченным родителями; в ряде случаев его принимают за индивидуальный вариант нормальной окраски кожных покровов. Вместе с тем цианоз во время плача или физической нагрузки более часто обнаруживается родителями и расценивается как патологический симптом. У многих детей грудного и несколько более старшего возраста во время сильного плача или задержки дыхания появляется синюшная кайма вокруг губ. У этих детей следует предполагать цианотический порок сердца, а при дифференциальной диагностике необходимо выяснить провоцирующие факторы, длительность таких эпизодов, а также наличие цианоза языка и слизистых оболочек. **Акроцианоз** возможен у новорожденных из-за переохлаждения организма; это состояние следует отличать от истинного цианоза.

Боль в грудной клетке — нечастое проявление заболевания сердца у детей, хотя довольно распространенная причина обращения к детскому педиатру, особенно подростков. Тем не менее для определения причины болевого синдрома в грудной клетке необходимы тщательно собранный анамнез, физикальное обследование, при соответствующих показаниях — лабораторные или лучевые методы исследования (бокс 516.1).

Поражение сердца может быть признаком известных наследственных синдромов с типичными физикальными проявлениями (табл. 516.1) либо свидетельством генерализованного заболевания с поражением сердца и иных систем органов (табл. 516.2). **Экстракардиальная патология** может отмечаться у 20–45 % детей грудного возраста с врожденным заболеванием сердца. У 5–10 % этих детей имеются доказанные хромосомные аномалии; этот процент будет расти по мере увеличения наших представлений о специфических генных дефектах, связанных с врожденной патологией сердца. Тщательно собранный семейный анамнез позволяет обнаружить раннее поражение коронарных артерий или инсульт (семейная гиперхолестеринемия или тромбофилия), генерализованное поражение мышц (мышечная дистрофия, дерматомиозит, семейная или метаболическая кардиомиопатия) либо врожденную патологию сердца у родственников.

♦ Бокс 516.1. Дифференциальная диагностика болевого синдрома в груди у детей

Патология опорно-двигательного аппарата (распространено)

- Травма (случайная, жестокое обращение)
- Физическая нагрузка, перегрузка (растяжение, бурсит)
- Реберный хондрит (синдром Титце)
- Опоясывающий герпес (кожная форма)
- Эпидемическая миалгия (плевродиния)
- Фибромиалгия
- Привычный подвывих реберно-хрящевого сустава
- Серповидноклеточная анемия, болевой криз
- Остеомиелит (редко)
- Первичный очаг опухоли или ее метастаз (редко)

Патология легких (распространено)

- Пневмония
- Плеврит
- Бронхиальная астма
- Постоянный кашель
- Пневмоторакс
- Инфаркт легкого (при серповидноклеточной анемии)
- Инородное тело
- Тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА (редко)
- Легочная гипертензия (редко)
- Опухоль (редко)
- Бронхоэктазы

Патология ЖКТ (менее распространено)

- Эзофагит (рефлюкс-эзофагит, инфекционный, эрозивный)

- Инородное тело пищевода
- Эзофагоспазм
- Холецистит
- Поддиафрагмальный абсцесс
- Перигепатит (синдром Фитц-Хью—Куртиса)
- Язвенная болезнь

Патология сердца (менее часто)

- Перикардит
- Постперикардитомический синдром
- Эндокардит
- Кардиомиопатия
- Проплап митрального клапана
- Аортальный или субаортальный стеноз
- Аритмии
- Синдром Марфана (расслаивающая аневризма аорты)
- Болезнь Kawasaki
- Прием кокаина, симпатомиметиков
- Стенокардия (семейная гиперхолестеринемия, аномальная коронарная артерия)

Идиопатическая боль в груди (распространено)

- Беспокойство, гипервентиляция
- Паническое расстройство

Другие (менее распространено)

- Сдавление спинного мозга или спинномозговых корешков
- Патологические состояния молочной железы
- Синдром Каслмана

Таблица 516.1

Синдромы врожденных аномалий с пороком сердца

Синдром	Признак
<i>Хромосомные аномалии</i>	
Трисомия 21 (синдром Дауна)	Дефект подушки эндокарда, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок
Трисомия 21p (синдром кошачьего глаза)	Разнообразные дефекты, полное аномальное впадение легочных вен
Трисомия 18	Дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты, двустворчатый клапан аорты или легочной артерии
Трисомия 13	
Трисомия 9	Разнообразные дефекты сердца
Синдром XXXXY	Дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток
Пентасомия по X-хромосоме	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток
Триплоидия	Дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки
Синдром X0 (синдром Тернера)	Двустворчатый клапан аорты, коарктация аорты
Синдром ломкой X-хромосомы	Проплап митрального клапана, дилатация корня аорты
Удвоение участка 3q2	Разнообразные дефекты сердца
Делеция 4p	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, аортальный стеноз

Продолжение табл. 516.1

Синдром	Признак
Делеция 9p	Разнообразные дефекты сердца
Делеция 5p	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки
Делеция 10q	Дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, конусостволовые пороки*
Делеция 13q	Дефект межжелудочковой перегородки
Делеция 18q	Дефект межжелудочковой перегородки
<i>Сложные синдромы</i>	
Синдром CHARGE (Coloboma — колобома, Heart anomalies — пороки сердца, Atresia choanae — атрезия хоан, Retardation — задержка физического и психомоторного развития, Genital and Ear anomalies — пороки развития половых органов и уха)	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, дефект эндокардиальной подушки
Синдром Ди Джорджи, CATCH 22 (Cardiac defects — дефекты сердца, Abnormal faces — аномалии строения лица, Thymic aplasia — аплазия тимуса, Cleft palate — расщелина нёба, Hypocalcemia — гипокальциемия)	Аномалии дуги аорты, конусостволовые пороки
Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия)	Периферический стеноз легочных артерий
Синдром VATER (Vertebral anomalies — пороки развития позвоночника, Anal anomalies — аномалии заднего прохода, TracheoEsophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Radial anomalies — аномалии лучевой кости, Renal anomalies — аномалии развития почек)	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло
Синдром FAVS (Facio-Auriculo-Vertebral Spectrum — дефекты лица, ушей и позвоночника)	Дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло
Синдром CHILD (Congenital Hemidysplasia — врожденная гемидисплазия, Ichthyosiform erythroderma — икhtiозиформная эритродерма, Limb Defect — пороки развития конечностей)	Разнообразные дефекты сердца
Синдром Перхеентупы (непропорциональная карликовость, мышечная слабость, гепатомегалия, умственная отсталость, нарушения зрения, гипертелоризм, врожденный перикардит)	Утолщение перикарда, констриктивный перикардит
Синдром асплении	Сложные цианотические пороки сердца со снижением легочного кровотока, транспозицией магистральных артерий, аномальным впадением легочных вен, дэкстрокардией, единым желудочком, единым АВ-клапаном
Синдром полисплении	Нецианотические пороки сердца с повышением легочного кровотока, впадением нижней полой вены в непарную вену, частичным аномальным впадением легочных вен, дэкстрокардией, единым желудочком, единым АВ-клапаном
Синдром PHACE (Posterior brain fossa abnormalities — аномалия задней черепной ямки, facial Hemangiomas — гемангиомы лица, Arterial anomalies — аномалии артерий, Cardiac anomalies and aortic coarctation — аномалии сердца и коарктация аорты, Eye anomalies — аномалии глаз)	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, коарктация аорты, аневризмы аорты
<i>Тератогенные факторы</i>	
Врожденная краснуха	Открытый артериальный проток, периферический стеноз легочных артерий
Прием гидантоинов	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты
Фетальный алкогольный синдром	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок

Окончание табл. 516.1

Синдром	Признак
Прием вальпроевой кислоты	Коарктация аорты, гипоплазия левых отделов сердца, аортальный стеноз, атрезия легочного ствола, дефект межжелудочковой перегородки
Фенилкетонурия у матери	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты
Прием ретиноевой кислоты	Конусостоловые пороки
<i>Другое</i>	
Синдром Апера	Дефект межжелудочковой перегородки
Аутосомно-доминантный поликистоз почек	Пролапс митрального клапана
Синдром Карпентера	Открытый артериальный проток
Синдром Конради	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток
Синдром Крузона	Открытый артериальный проток, коарктация аорты
Синдром cutis laxa (вялая кожа)	Легочная гипертензия, легочный стеноз
Синдром Корнелии де Ланге	Дефект межжелудочковой перегородки
Хондрэктодермальная дисплазия (синдром Эллиса-Ван-Кревельда)	Единое предсердие, дефект межжелудочковой перегородки
Синдром Холт-Орама	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, АВ-блокада I степени
Диабет у матери	Гипертрофическая кардиомиопатия, дефект межжелудочковой перегородки, конусостоловые пороки
Синдром Картагенера	Декстрокардия
Синдром Меккеля-Грубера	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок
Синдром Нунан	Стеноз легочного ствола, дефект межпредсердной перегородки, кардиомиопатия
Синдром Паллистера-Холла	Дефект подушки эндокарда
Синдром Рубинштейна-Тейби	Дефект межжелудочковой перегородки
Синдром сабли	Гипоплазия правого легкого, аномальное впадение вен в нижнюю полую вену
Синдром Смита-Лемли-Опица	Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток
Синдром TAR (Thrombocytopenia – тромбоцитопения, Absent Radius – отсутствие лучевой)	Дефект межпредсердной перегородки, Тетрада Фалло
Синдром Тричера Коллинза	Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток
Синдром Вильямса	Надклапанный аортальный стеноз, периферический стеноз легочных артерий

* Конусостоловые пороки – атрезия легочного ствола, общий аортолегочный ствол, транспозиция магистральных артерий.

Таблица 516.2

Поражения сердца при системных заболеваниях

Системное заболевание	Поражение сердца
<i>Воспалительные заболевания</i>	
Сепсис	Гипотензия, дисфункция миокарда, выпот в полость перикарда, легочная гипертензия
Ювенильный ревматоидный артрит	Перикардит, редко – миокардит
СКВ	Перикардит, эндокардит Либмана-Сакса, коронарный артериит, атеросклероз коронарных артерий (при назначении глюкокортикоидов), врожденная АВ-блокада

Продолжение табл. 516.2

Системное заболевание	Поражение сердца
Склеродермия	Легочная гипертензия, кардиосклероз, кардиомиопатия
Дерматомиозит	Кардиомиопатия, аритмии, АВ-блокада
Болезнь Kawasaki	Аневризмы и тромбоз коронарных артерий, инфаркт миокарда, миокардит, недостаточность клапанов
Саркоидоз	Образование саркоидозных гранулем, кардиосклероз, амилоидоз, гипертрофия обоих желудочков, аритмия
Болезнь Лайма	Аритмии, миокардит
Синдром Леффлера	Поражение эндокарда и миокарда
<i>Наследственные нарушения обмена веществ</i>	
Болезнь Рефсума	Аритмии, внезапная смерть
Синдром Хантера–Гурлер	Недостаточность клапанов, сердечная недостаточность, гипертония
Болезнь Фабри	Недостаточность митрального клапана, поражение коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда
Гликогеноз типа II (болезнь Помпе)	Укорочение интервала P–R, кардиомегалия, сердечная недостаточность, аритмии
Дефицит карнитина	Сердечная недостаточность, кардиомиопатия
Болезнь Гоше	Перикардит
Гомоцистинурия	Тромбоз коронарных артерий
Алкаптонурия	Атеросклероз, поражение клапанов
Синдром Моркио–Ульриха	Недостаточность аортального клапана
Синдром Шейе	Недостаточность аортального клапана
<i>Заболевания соединительной ткани</i>	
Кальцификация артерий у новорожденных	Кальциноз коронарных артерий, аорты
Синдром Марфана	Аортальная и митральная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, пролапс митрального клапана
Врожденная контрактурная арахнодактилия	Недостаточность или пролапс митрального клапана
Синдром Элерса–Данло	Пролапс митрального клапана, дилатация корня аорты
Несовершенный остеогенез	Недостаточность аортального клапана
Эластическая псевдоксантома	Поражение периферических артерий
<i>Нервно-мышечные заболевания</i>	
Атаксия Фридрейха	Кардиомиопатия
Миопатия Дюшенна	Кардиомиопатия, сердечная недостаточность
Туберозный склероз	Рабдомиома сердца
Семейная тугоухость	Иногда аритмии, внезапная смерть
Нейрофиброматоз	Стеноз легочного ствола, феохромоцитомы, коарктация аорты
Синдром Райли–Дея	Эпизоды гипертонии, ортостатическая гипотензия
Болезнь Гиппеля–Линдау	Гемангиомы, феохромоцитомы
<i>Эндокринные и метаболические нарушения</i>	
Болезнь Грейвса	Тахикардия, аритмии, сердечная недостаточность
Гипотиреоз	Брадикардия, выпот в полость перикарда, кардиомиопатия, низкая амплитуда зубцов на ЭКГ
Феохромоцитомы	Гипертония, ишемия миокарда, кардиосклероз, кардиомиопатия
Карциноид	Эндокардиальный фиброз правых отделов сердца

Окончание табл. 516.2

Системное заболевание	Поражение сердца
<i>Заболевания системы крови</i>	
Серповидноклеточная анемия	Сердечная недостаточность с высоким выбросом, кардиомиопатия, легочное сердце
Большая талассемия	Сердечная недостаточность с высоким выбросом, гемохроматоз
Гемохроматоз I или II степени	Кардиомиопатия
<i>Другое</i>	
Прием анорексантов (фенфлурамин и дексфенфлурамин)	Патология клапанов сердца, легочная гипертензия
Синдром Коккейна	Атеросклероз
Семейная карликовость и невусы	Кардиомиопатия
Синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена	Удлиненный интервал Q–T, внезапная смерть
Синдром Киркса–Сейра	АВ-блокада
Синдром LEOPARD* (меланоз)	Стеноз легочного ствола, удлинение интервала Q–T
Прогерия	Ускорение развития атеросклероза
Синдром Ослера–Вебера–Рандю	Артериовенозные свищи (легкие, печень, слизистые оболочки)
Синдром Романо–Уорда	Удлиненный интервал Q–T, внезапная смерть
Синдром Вейлля–Мархезани	Открытый артериальный проток
Синдром Вернера	Склероз сосудов, кардиомиопатия

* Синдром LEOPARD – множественные лентиго (multiple Lentiginos), нарушения проводимости на ЭКГ (Electrocardiographic conduction abnormalities), гипертелоризм (Ocular hypertelorism), стеноз легочной артерии (Pulmonary stenosis), крипторхизм, гипоспадия (Abnormal genitals), задержка роста (Retardation of growth), нейросенсорная тугоухость (sensorineural Deafness).

Общее физикальное обследование. После общего обследования пациента следует обратить особое внимание на признаки цианоза, нарушения роста, а также любые проявления угнетения дыхания. Физикальное обследование должно включать аускультацию сердца с обнаружением шумов. Иногда удается уточнить диагноз поражения сердца по таким дополнительным признакам, как характеристики пульса или верхушечного толчка.

Крайне важно точное измерение *роста* и *массы тела* ребенка с последующим соотношением со стандартными диаграммами физического развития, поскольку сердечная недостаточность и хронический цианоз часто сопровождаются задержкой физического развития.

Легкий цианоз на ранней стадии обычно не обнаруживается, барабанные палочки на пальцах рук и ног характерны лишь для детей в возрасте 1 года. Цианоз легче обнаружить в области ногтевого ложа, губ, языка и слизистых оболочек. **Атипичный цианоз**, синюшные ноги и розовые верхние конечности, наблюдается при сбросе крови справа налево через артериальный проток при наличии коарктации аорты либо прерванной дуги аорты. Цианоз носогубного треугольника или синюшность в области

лба могут быть следствием выступающей венозной сеточки в этой области, а не сниженной сатурации артериальной крови. Конечности ребенка часто приобретают цианотичный оттенок, если он был раздет и переохладился (**акроцианоз**), что следует различать с центральным цианозом, когда наблюдается цианоз языка и видимых слизистых оболочек.

Сердечная недостаточность у детей грудного и более старшего возраста приводит к некоторому увеличению печени, а иногда и к спленомегалии. Зона периферических отеков зависит от возраста. Так, у детей младшего возраста отеки расположены преимущественно вокруг глаз и в области поясницы, особенно после первой ходьбы при утреннем пробуждении. В более старшем детском возрасте и у подростков наблюдается периорбитальный отек и отек ног. Одна из первых жалоб в этом случае – увеличение размеров тела (тесной становится прежняя одежда).

Частота пульса у новорожденных велика и подвержена изменениям в широких пределах (табл. 516.3). В среднем ЧСС составляет 120–140 уд./мин; во время плача или физической активности она может увеличиться до 170 уд./мин, а во сне – снизиться до 70–90 уд./мин. По мере

Таблица 516.3

Частота пульса в покое

Возраст	Нижняя граница нормы		Средний показатель		Верхняя граница нормы	
Новорожденный	70/мин		125/мин		190/мин	
1–11 мес.	80		120		160	
2 года	80		110		130	
4 года	80		100		120	
6 лет	75		100		115	
8 лет	70		90		110	
10 лет	70		90		110	
	<i>Девочки</i>	<i>Мальчики</i>	<i>Девочки</i>	<i>Мальчики</i>	<i>Девочки</i>	<i>Мальчики</i>
12 лет	70	65	90	85	110	105
14 лет	65	60	85	80	105	100
16 лет	60	55	80	75	100	95
18 лет	55	50	75	70	95	90

развития ребенка пульс постепенно снижается, достигая у тренированных подростков уровня 40 уд./мин. Стойкая тахикардия (>200 уд./мин у новорожденного, 150 уд./мин в грудном возрасте и >120 уд./мин у детей более старшего возраста), а также брадикардия и неритмичный пульс (за исключением синусовой аритмии) требуют физического обследования для исключения патологической аритмии (см. гл. 529).

Тщательное исследование пульса служит важным этапом физического обследования в диагностике врожденного заболевания сердца. Высокое пульсовое давление и скачущий пульс могут свидетельствовать о пороках строения аорты, таких как открытый артериальный проток, недостаточность аортального клапана, артериовенозные соустья, либо об увеличенном сердечном выбросе вследствие анемии, возбуждения, либо повышенной секреции катехоламинов и гормонов щитовидной железы. Ослабление пульса на всех конечностях наблюдается при тампонаде сердца, обструкции выходного отдела левого желудочка либо при кардиомиопатии. Пульс на лучевой и бедренной артериях следует пальпировать одновременно. В норме пульсовая волна на лучевой артерии следует сразу же после волны на бедренной артерии. У детей более старшего возраста с коарктацией аорты тот объем крови, который должен идти через нисходящую аорту, может следовать по коллатеральным сосудам, что приводит к задержке пульсовой волны на бедренной артерии (она следует за пульсовой волной на лучевой ар-

терии — так называемая задержка лучевой–бедренной артерии).

АД следует измерять как на руках, так и на ногах (измерять на ногах следует по крайней мере 1 раз для исключения коарктации аорты). Пальпация пульса на бедренной и/или тыльной артерии стопы не позволяет исключить эту патологию. У детей старшего возраста для измерения АД можно использовать ртутный манометр с манжеткой, покрывающей верхние $\frac{2}{3}$ плеча или бедра. Слишком маленькая манжетка дает завышенные результаты, слишком большая — заниженные. Детский стационар должен быть оснащен манжетками размером 3, 5, 7, 12 и 18 см для полноценного обследования детей всех возрастов. I тон Короткова отражает систолическое давление. По мере медленного снижения давления в манжетке сердечные тоны приглушаются, а затем пропадают. Диастолическое давление фиксируют в момент резкого снижения звучности сердечных тонов (предпочтительно) либо при их исчезновении. В первом случае результат оказывается несколько завышен, во втором — занижен по сравнению с истинным диастолическим давлением. Для определения АД на нижних конечностях стетоскоп помещают на подколенную артерию. Обычно при измерении АД на ноге с помощью манжетки оно на 10 мм рт. ст. выше, чем на руке.

У детей грудного возраста АД можно определять путем аускультации, пальпации или при помощи осцилометрического аппарата (Dinamap), который при правильном применении дает точные значения АД у детей всех возрастов.

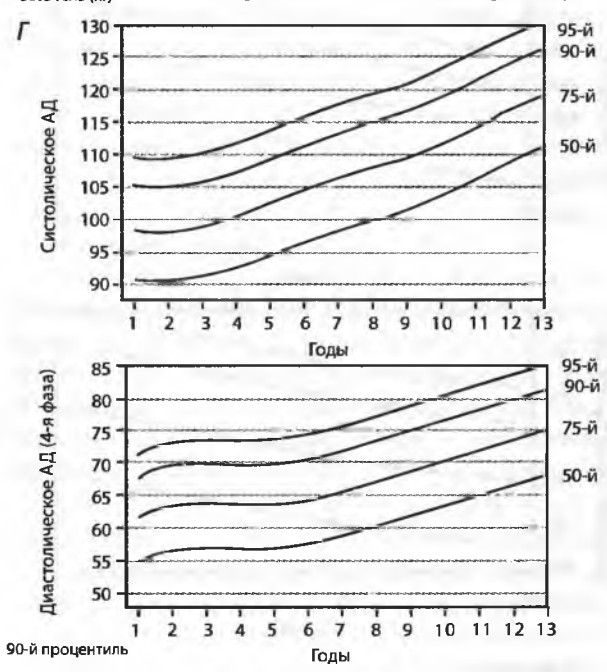
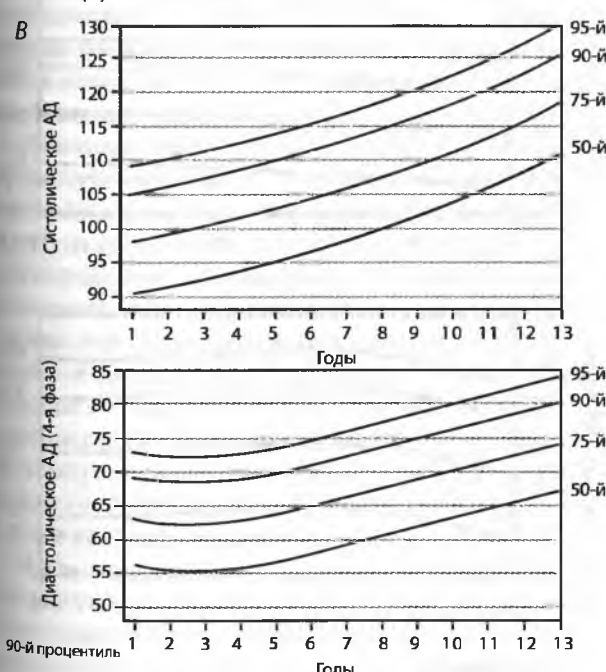
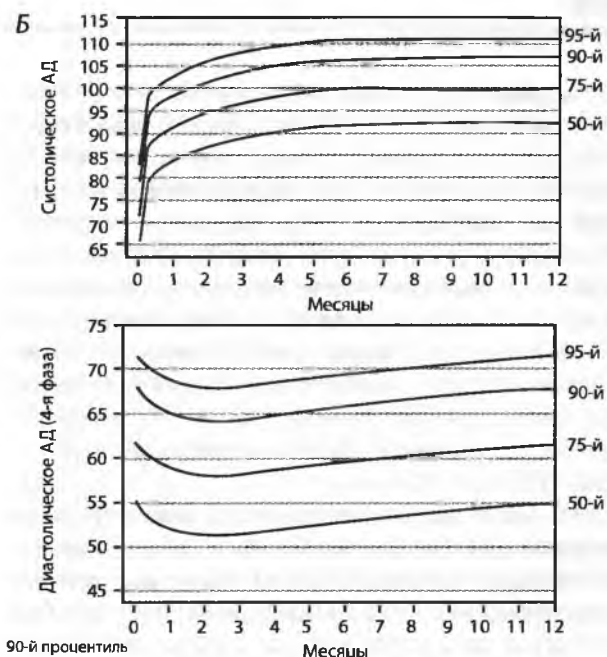
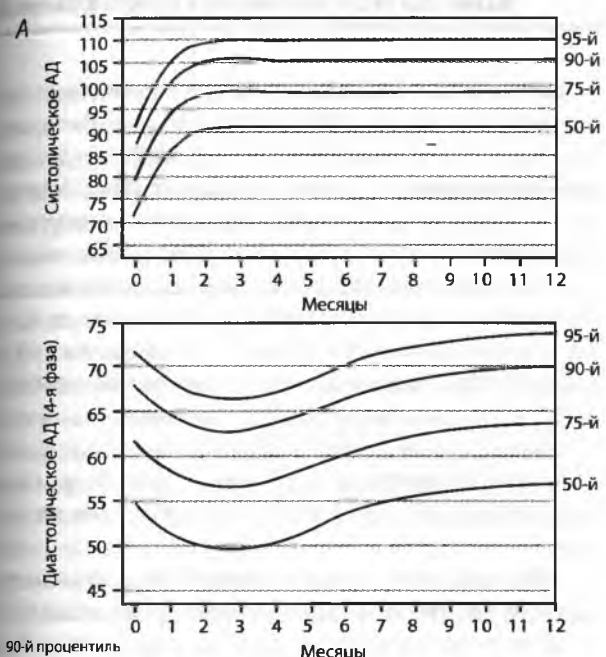


Рис. 516.1. (А) Процентили возрастной нормы АД у мальчиков от рождения до 12 мес. (Б) Процентили возрастной нормы АД у девочек от рождения до 12 мес. (В) Процентили возрастной нормы АД у мальчиков в возрасте от 1 до 13 лет. (Г) Процентили возрастной нормы показателей АД у девочек в возрасте от 1 до 13 лет. Диастолическое АД регистрируют в момент приглушения тонов Короткова (фаза 4) (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in children. Pediatrics 1987; 79: 1)

АД варьирует в зависимости от возраста ребенка и тесно связано с его ростом и массой тела. Отмечается значительное его повышение у подростков, однако после нескольких периодических изменений оно принимает уровень взрослого человека. Физическая нагрузка, возбуждение, кашель, плач, крик и натуживание влекут подъем систолического АД у детей грудного и более старшего возраста на 40–50 мм рт. ст. Следует ожидать вариабельности показателя АД у детей сходного возраста и телосложения, а при обследовании пациента с гипертензией необходимо проводить серию измерений АД (рис. 516.1 и 516.2).

Несмотря на редкое использование в грудном возрасте, оценка *пульсовой волны в яремной вене* у детей более старшего возраста может дать ценную информацию о *центральной венозном давлении* (ЦВД), а также давлении в правом предсердии.

У ребенка в положении сидя под прямым углом следует осмотреть шейные вены. Наружные яремные вены не должны быть видны над ключицами, за исключением случаев повышения ЦВД. Увеличенное венозное давление передается на внутренние яремные вены, их пульсацию можно видеть без наличия признаков растяжения; эта пульсация не видна у здорового ребенка, лежащего на спине в приподнятом под углом 45° положении. Поскольку крупные вены непосредственно сообщаются с правым предсердием, изменение давления и объема в этой камере также передается на вены, за единственным исключением — при обструкции верхней поллой вены, когда пульсация вен отсутствует.

Физикальное обследование сердечно-сосудистой системы. Систематическое обследование сердца начинается с *осмотра и пальпации*. Сердеч-

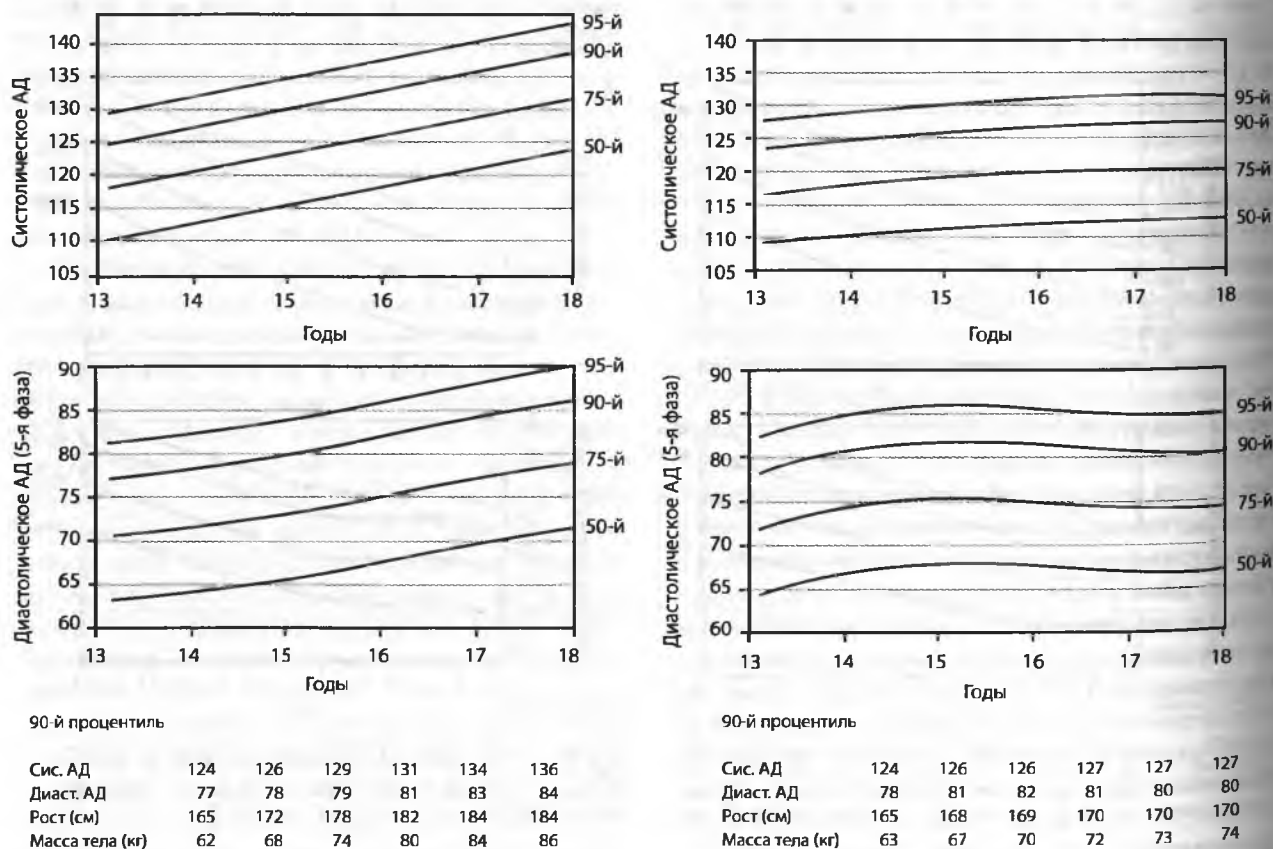


Рис. 516.2. (А) Процентили возрастной нормы АД у юношей в возрасте 13–18 лет. (Б) Процентили возрастной нормы АД у девушек в возрасте 13–18 лет. Диастолическое АД регистрируют в момент исчезновения тонов Короткова (фаза 5) (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in children. Pediatrics 1987; 79: 1)

ный горб слева от грудины с увеличенной прекардиальной пульсацией свидетельствует об увеличении сердца. Этот горб легче обнаружить, если уложить ребенка на спину и смотреть со стороны его ног. *Субстернальная пульсация* свидетельствует об увеличении правого желудочка, а усиление *верхушечного толчка* — об увеличении левого желудочка. *Гипердинамическая прекардиальная пульсация* может свидетельствовать о гипертензии, которая наблюдается при выраженном сбросе крови слева направо; в ряде случаев этот признак обнаруживают и у худых людей. *Отсутствие прекардиальной пульсации* с едва заметным верхушечным толчком свидетельствует о выпоте в полость перикарда или тяжелой кардиомиопатии; этот признак наблюдается и при ожирении.

Расположение верхушечного толчка по отношению к срединно-ключичной линии также помогает определить размер сердца: по мере увеличения левого желудочка верхушечный толчок смещается латерально и вниз. Правосторонний верхушечный толчок свидетельствует о декстрокардии, напряженном пневмотораксе, объемном образовании в левой половине грудной клетки (например, диафрагмальная грыжа).

Дрожанием называют пальпаторный эквивалент шумов; оно возникает в зоне максимальной интенсивности шума по данным аускультации. Крайне важно пальпировать надгрудинную ямку и шею для определения эквивалента *аортального шума*; последний может отражать наличие аортального стеноза либо, при слабой интенсивности, стеноза легочной артерии. Дрожание внизу у правого края грудины и на вершине сердца в момент систолы — проявление дефекта межжелудочковой перегородки и митральной недостаточности соответственно. Важно отметить время возникновения дрожания, а также его локализацию.

Аускультация — это тот навык, который улучшается только с практикой. Для выслушивания высокочастотных звуков фонендоскоп плотно прижимают к поверхности грудной клетки; низкочастотные звуки лучше выслушивать с помощью стетоскопа, слегка прижатого к телу. Сначала врачу следует уяснить индивидуальные характеристики сердечных тонов и их изменение во время дыхания и лишь затем концентрироваться на шумах. В процессе исследования пациент должен лежать на спине и спокойно дышать. I тон сердца лучше слышен на вершине сердца, II тон — слева, а также справа

от грудины. I тон сердца образуется при закрытии АВ-клапанов (митрального и трикуспидального), II — при закрытии полулунных клапанов (аортальный клапан и клапан легочной артерии; рис. 516.3). При вдохе снижается внутригрудное давление, обуславливая повышение наполнения правых отделов сердца, увеличивая время изгнания из правого желудочка и время до полного закрытия клапана легочной артерии. Таким образом, на вдохе расщепление II тона увеличивается, а на выдохе — снижается.

Часто на протяжении выдоха удается выслушать одиночный II тон сердца. Наличие обычного расщепления II тона позволяет с уверенностью исключить дефект межпредсердной перегородки, дефекты в сочетании с артериальной легочной гипертензией, выраженный стеноз легочной артерии, атрезию аорты и легочной артерии, а также открытый артериальный проток. Выраженное расщепление отмечается при дефекте межпредсердной перегородки, стенозе легочной артерии, аномалии Эбштейна, аномальном впадении легочных вен и блокаде правой ножки пучка Гиса. Усиление легочного компонента II тона со снижением выраженности расщепления — признак легочной гипертензии. Одиночный II тон отмечается при атрезии либо серьезном стенозе аорты и легочной артерии, при открытом артериальном протоке и, часто, при транспозиции крупных сосудов.

III тон сердца лучше всего выслушивается стетоскопом над верхушкой сердца в середине диастолы. IV тон, сопровождающий сокращение предсердий, можно услышать перед I тоном сердца в конце диастолы. III тон рассматривается как норма у подростков с относительно медленным пульсом, однако при сердечной недостаточности и тахикардии он может выслушиваться в составе ритма *галопа* и объединяться с IV тоном. *Ритм галопа* сопровождается нарушением податливости желудочков, а усиленный III тон отражает наполнение желудочков.

Тоны изгнания (щелкающий звук высокого тона) слышны в начале систолы, могут быть связаны с расширением аорты или легочной артерии, а также с легким либо умеренным стенозом устья аорты и легочного ствола. Они могут настолько близко смещаться к I тону сердца, что их можно расценивать как расщепленный I тон. Аортальный тон изгнания лучше всего слышен в зоне от середины левой до верхней части справа от грудины, а интенсивность его обычно не изменяется. В большинстве случаев

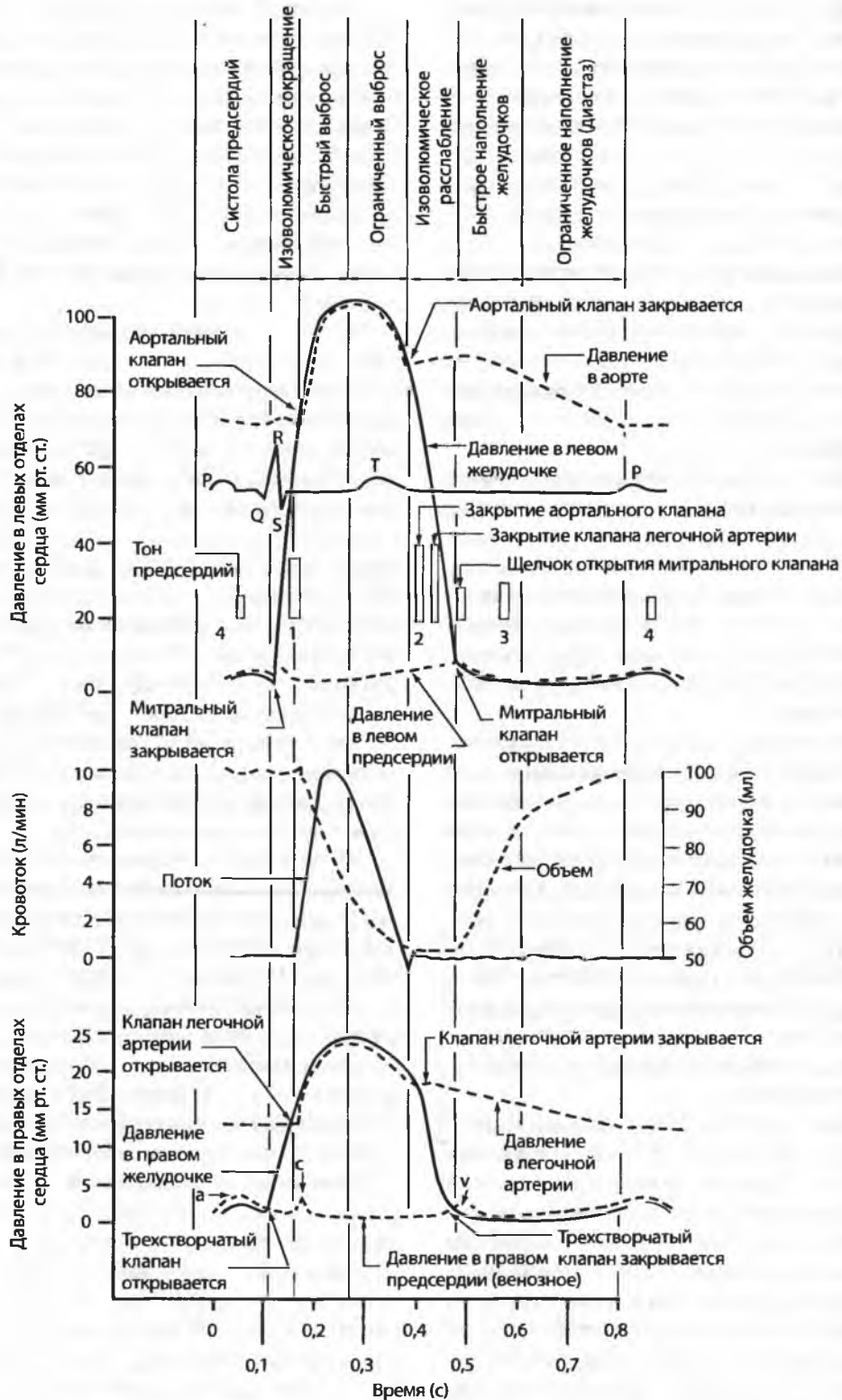


Рис. 516.3. Диаграмма временных событий идеального сердечного цикла

аортальный тон изгнания появляется при стенозе устья аорты либо ее расширении (тетрада Фалло, открытый артериальный проток). Легочный тон изгнания, который отмечается при легком либо умеренном стенозе легочного ствола, лучше всего слышен слева от верхней половины грудины; он варьирует на протяжении дыхательного цикла и часто исчезает на вдохе. Расцепленный I тон сердца лучше всего слышен внизу слева от грудины. Щелчок в середине систолы слышен на верхушке и часто предшествует позднему систолическому шуму при пролапсе митрального клапана.

Шумы следует описывать в соответствии с их интенсивностью, частотой, временем возникновения (в систолу или диастолу), изменением интенсивности, временем до максимальной интенсивности, зоной максимальной интенсивности и распространением в иные области. Выслушивать шумы следует в верхней прекардиальной области справа или слева от грудины по направлению вниз до верхушки сердца и левой подмышечной области. К областям аускультации относят и правую подмышечную зону и спину. *Систолический шум* разделяют на шум изгнания, пансистолический и поздний систолический шум в соответствии с временем возникновения шума по отношению к I и II тону. Интенсивность систолического шума варьирует от I до VI степени: I — едва слышный; II — средней интенсивности; III — громкий, но без дрожания; IV — громкий с дрожанием; V — очень громкий, не требующий располагать стетоскоп плотно к грудной стенке; VI — настолько громкий, что слышен без стетоскопа.

Шум изгнания начинается вскоре после хорошо слышимого I тона. Его интенсивность повышается, шум достигает пика, а затем снижается. Чаще всего шум заканчивается до начала II тона. Вместе с тем у пациентов с выраженным аортальным стенозом или стенозом легочной артерии этот шум продолжается в течение первого компонента II тона, заглушая его. *Пансистолический, или голосистолический, шум* начинается почти одновременно с I тоном сердца и продолжается в течение всей систолы; иногда его интенсивность постепенно убывает. Здесь важно напомнить, что после закрытия АВ-клапанов (I тон сердца) следует короткий период, во время которого происходит повышение давления желудочков, однако полулунные клапаны остаются закрытыми (изоволюмическое сокращение, см. рис. 516.3). Таким образом, пансистолический шум (слышный

во время изоволюмического сокращения и фазы выброса в систоле) не может быть вызван током крови через полулунные клапаны, поскольку эти клапаны во время изоволюмического сокращения закрыты. Иными словами, пансистолический шум возникает в результате тока крови из сокращающегося желудочка через патологическое отверстие (дефект межжелудочковой перегородки) либо через митральный или трикуспидальный клапан при их недостаточности. Шум изгнания — обычно проявление увеличенного тока крови либо стеноза одного из путей желудочкового оттока (аортального или легочного). У детей грудного возраста с частым пульсом обычно довольно трудно различить тон изгнания и пансистолический шум. При выслушивании отчетливого I тона сердца можно предположить вероятную природу шума, связанного с изгнанием крови.

Систолодиастолический шум — это систолический шум, который продолжается в фазу диастолы и отражает непрерывный кровоток (например, при открытом артериальном протоке или ином аортолегочном сообщении). Этот шум необходимо отличать от *сочетания систолического и диастолического шума*, при котором систолический компонент шума заканчивается во время или ранее II тона, а диастолический начинается после закрытия полулунных клапанов (например, при сочетании аортального стеноза или клапанного стеноза легочной артерии с недостаточностью). Поздний систолический шум начинается позже I тона и продолжается до конца систолы. Подобный шум можно обнаружить после щелчка в середине систолы у пациентов с пролапсом митрального клапана или его недостаточностью.

Выделяют несколько типов *диастолического шума* (I–IV степени). *Убывающий диастолический шум* имеет дующий характер и выслушивается слева от грудины; он начинается вместе со II тоном сердца и исчезает к середине диастолы. Высоко-частотный характер шума свидетельствует о недостаточности аортального клапана или клапана легочной артерии, связанной с легочной гипертензией. Низкочастотный такой шум характерен для недостаточности клапана легочной артерии без легочной гипертензии. Низкочастотный убывающий диастолический шум отмечается у больных после хирургической пластики легочного ствола при тетраде Фалло либо при отсутствии клапана легочной артерии. *Громкий мезодиастолический шум* посредине слева и внизу грудины может быть связан с уве-

личным кровотоком через трикуспидальное отверстие; подобная картина наблюдается при дефекте межпредсердной перегородки либо, менее часто, при стенозе этого отверстия. Это шум на верхушке сердца чаще всего вызван увеличенным кровотоком через митральное отверстие (например, при сбросе крови слева направо на уровне желудочков — при дефекте межжелудочковой перегородки, на уровне крупных сосудов — через открытый артериальный проток, аортолегочный шунт) либо из-за митральной недостаточности. Причиной длительного диастолического шума на верхушке сердца и акцента его в конце диастолы обычно служит анатомический митральный стеноз.

Отсутствие прекордиального шума не исключает тяжелое врожденное либо приобретенное заболевание сердца. Врожденные пороки сердца могут не сопровождаться шумом при закрытом артериальном протоке. К таким порокам относят атрезию легочной артерии или трикуспидального клапана, а также транспозицию крупных сосудов. У больных с тяжелым аортальным стенозом, дефектом межпредсердной перегородки, аномальным впадением легочных вен, АВ-каналом, коарктацией аорты и аномалией коронарных артерий шумы могут быть выражены незначительно. В подобных случаях тщательный контроль за иными показателями физического обследования (задержка физического развития, цианоз, пульс на периферических артериях, верхушечный толчок, тоны сердца) повышают настороженность в отношении врожденного порока сердца. И напротив, громкий шум может возникать и при отсутствии нарушений структуры сердца, например, у пациентов с крупной экстракардиальной артериовенозной мальформацией, миокардитом, тяжелой анемией или гипертензией.

Многие шумы не сопровождаются выраженным гемодинамическим нарушениям. Эти шумы называют функциональными, нормальными, незначимыми или невинными (предпочтительный термин).

В процессе планового обследования общей популяции *невинные шумы* удается выявить более чем у 30 % детей хотя бы 1 раз на протяжении их жизни. Этот показатель повышается при аускультации детей с повышенным сердечным выбросом вследствие лихорадки, инфекции, беспокойства и др. Самый распространенный невинный шум имеет характер среднечастотного, *вибрирующего* или *музыкального* кратковременного шума изгнания, ко-

торый лучше всего слышен внизу слева от грудины или по ее центру и не распространяется на верхушку, основание сердца или на спину. Чаще всего этот шум обнаруживают у детей в возрасте от 3 до 7 лет. Интенсивность шума часто изменяется в зависимости от положения тела или фазы дыхательного цикла; в положении сидя или лежа на спине шум может усиливаться. Невинные легочные шумы, которые также весьма распространены среди детей и подростков, возникают вследствие турбулентного тока крови в момент выброса в легочную артерию. Они имеют характер высокочастотного дующего кратковременного шума в начале систолы I–II степени интенсивности и лучше всего выявляются во втором межреберье слева по парастернальной линии в положении ребенка на спине. О поражении сердца свидетельствует пансистолический грубый шум III степени интенсивности и выше у левого края верхней половины грудины, сочетающийся с характерным щелчком в начале или середине систолы либо с патологическим II тоном.

Шум над венами — еще один пример распространенного невинного шума у детей. Подобные шумы развиваются в результате турбулентного тока крови в системе яремных вен, выслушиваются на шее или в верхней части передней грудной стенки и не свидетельствуют о каком-либо заболевании. Шум над венами имеет жужжащий характер и выслушивается в фазу как систолы, так и диастолы. Изменение положения головы может привести к усилению этого шума либо его исчезновению. Кроме того, снизить интенсивность шума можно, легко сдавливая яремные вены на шее. Этим простым приемом вполне достаточно в дифференциальной диагностике шума над венами с шумом вследствие органического заболевания сердца, особенно открытого артериального протока.

Отсутствие клинического значения невинного шума следует объяснить родителям ребенка. Крайне важно добиться полного понимания клинической ситуации родителями, иначе возможны неправильное воспитание ребенка и его избыточная опека. Подсознательный страх тяжелой патологии сердца может оказывать отрицательное воздействие на самосознание ребенка и развитие личностных качеств. Врач должен объяснить, что невинный шум — это всего лишь посторонний звук, который вовсе не свидетельствует о заболевании сердца. На вопрос «исчезнет ли шум?» следует отвечать, что «шум не имеет никакого значения, а потому нам

неважно, исчезнет он или нет». Родителей следует предупредить, что шум может усиливаться во время лихорадки. Однако по мере роста ребенка невинные шумы стихают, а затем и вовсе исчезают. Иногда возможны дополнительные исследования для исключения врожденного порока сердца, однако такие рутинные методы, как ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки и эхокардиография, не следует применять у ребенка с невинными шумами.

ЛИТЕРАТУРА

- Gutgesell H. P., Barst R. J., Humes R. A. et al. Common cardiovascular problems in the young: Part I. Murmurs, chest pain, syncope and irregular rhythms. *Am Fam Physician* 1997; 56: 1825–30.
- Hohn A. R., Dwyer K. M., Dwyer J. H. Blood pressure in youth from four ethnic groups: The Pasadena Prevention Project. *J Pediatr* 1994; 125: 386.
- McCrinkle B. W., Shaffer K. M., Kan J. S. et al. Cardinal clinical signs in the differentiation of heart murmurs in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 169.
- Pelech A. N. The cardiac murmur. When to refer? *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 107–2.
- Rosner B., Prineas R. J., Loggie M. H. et al. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 1993; 123: 871.
- Steinberger J., Moller J. H., Berry J. M. et al. Echocardiographic diagnosis of heart disease in apparently healthy adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 815–8.
- Swenson J. M., Fischer D. R., Miller S. A. et al. Are chest radiographs and electrocardiograms still valuable in evaluating new pediatric patients with heart murmurs or chest pain? *Pediatrics* 1997; 99: 1.
- Talner N. S., Carboni M. P. Chest pain in the adolescent and young adult. *Cardiol Rev* 2000; 8: 49–56.

а также аномалий легкого и грудной клетки, которые сочетаются с врожденными синдромами (хондродисплазии, избыточное или недостаточное количество ребер, аномалии позвонков, операции на сердце в анамнезе). Различия в данных этого исследования могут быть связаны с различным количеством жидкости в теле, фазой дыхания или сердечного цикла, расположением диафрагмы, а также патологией грудной клетки или заболеванием легких.

Самый распространенный размер сердца на снимке грудной клетки в передней прямой проекции при вдохе средней глубины — максимальная ширина его тени. В процессе измерения проводят вертикальную линию через середину тени грудины. Затем проводят перпендикулярные линии от вертикальной к крайним правой и левой границам сердца. Сумма длин этих линий составляет *максимальную ширину сердца*. *Максимальную ширину грудной клетки* определяют по горизонтальной линии между правой и левой внутренними границами грудной клетки на уровне купола правой половины диафрагмы. Если максимальная ширина сердца составляет более $\frac{1}{2}$ максимальной ширины грудной клетки (*кардиоторакальное соотношение* $>50\%$), оно обычно увеличено. Размер сердца следует оценивать только в том случае, если снимок произведен в положении пациента стоя во время вдоха. Диагностика мнимого увеличения сердца по данным рентгенографии грудной клетки на выдохе, либо в положении на спине — весьма распространенная ошибка, влекущая необоснованные консультации и дополнительные инструментальные обследования.

Кардиоторакальное соотношение является менее информативным признаком увеличения сердца у детей грудного возраста по сравнению с более старшими детьми, поскольку горизонтальное расположение сердца может увеличить этот индекс более чем на 50 % при отсутствии истинного его увеличения. Кроме того, тимус может перекрывать не только основание сердца, но в ряде случаев и все средостение, скрывая тем самым истинные границы сердца.

Рентгенография грудной клетки в боковой проекции позволяет поставить диагноз у детей грудного и более старшего возраста с воронкообразной грудной клеткой, при этом наблюдается уменьшение ее переднезаднего размера. В подобных ситуациях на боковых снимках сердце может иметь

Глава 517

Лабораторно-инструментальное исследование

517.1. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При рентгенографии грудной клетки можно получить информацию о размере и форме сердца, легочном кровотоке, о наличии отека легкого,

небольшие размеры, а их видимое увеличение по данным прямой проекции может быть связано с тенью тимуса (локализуется лишь в переднем средостении) либо с уплощением камер сердца из-за структурных нарушений грудной клетки.

При исследовании в прямой проекции левая граница тени сердца состоит из трех выпуклых теней, образуемых сверху аортой, затем основной и левой легочными артериями и левым желудочком (рис. 517.1). В случае умеренного либо значительного увеличения левого предсердия оно может выступать между легочной артерией и левым желудочком. Выносящий тракт правого желудочка не накладывается на тени, образующие левую границу сердца. Выявление аортальной тени у детей существенно затруднено по сравнению со взрослыми. Вместе с тем сторона аортальной дуги (правая или левая) может часто быть расценена как противо-

положная той стороне, на которой от срединной линии отходит заполненная воздухом трахея. Это важно, поскольку правостороннее расположение дуги аорты часто отмечается при синих врожденных пороках сердца, особенно при тетраде Фалло. Правую границу сердца образуют (сверху вниз) верхняя полая вена, восходящая часть аорты и правое предсердие.

Увеличение камер сердца или крупных артерий и вен приводит к увеличению соответствующих теней на рентгенограмме. В свою очередь, ЭКГ — более чувствительный и точный инструмент для оценки *гипертрофии* желудочков.

Кроме того, важно оценить степень *легочного кровенаполнения*. Рентгеноконтрастное исследование сердца позволяет обнаружить кровенаполнение корней легких. Избыточное легочное кровенаполнение обычно наблюдается при сбросе крови слева направо, недостаточное — при обструкции путей оттока крови из правого желудочка.

Пищевод тесно связан с крупными сосудами, поэтому рентгенография грудной клетки с контрастированием бариевой взвесью позволяет обнаружить наличие сосудистых колец. Эхокардиография позволяет оценить наилучшим образом строение камер сердца, КТ или МРТ — морфологию экстракардиальных сосудов.

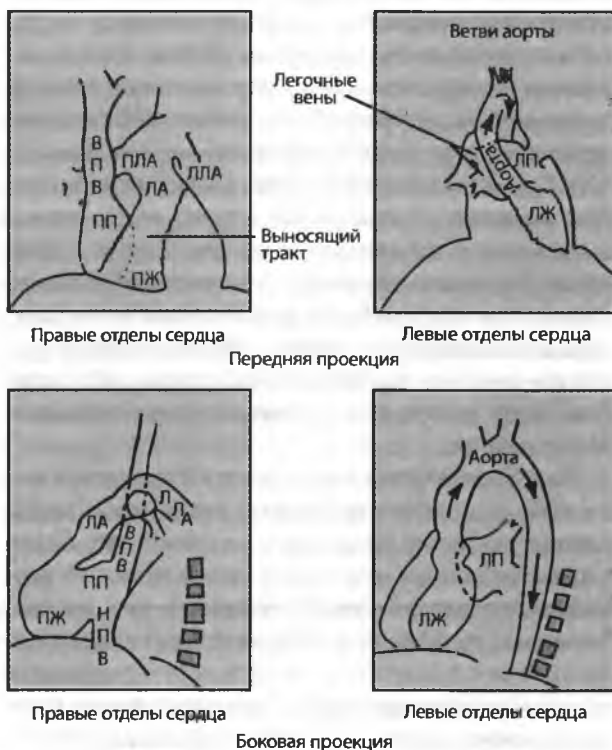


Рис. 517.1. Идеализированная диаграмма, отражающая нормальное расположение камер сердца и магистральных артерий (Dotter, Steinberg. Radiology 1949; 53: 513):

ВПВ — верхняя полая вена; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛА — легочная артерия; ПЛА — правая легочная артерия; ЛЛА — левая легочная артерия; ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; НПВ — нижняя полая вена

517.2. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Изменения в процессе развития

Глубокие изменения физиологии сердца и доминирования тех или иных его отделов в процессе перинатального перехода (см. гл. 515) имеют свое отражение на ЭКГ в периоде новорожденности. По причине того, что у доношенного плода сопротивление большого и малого круга кровообращения примерно равно, работа сердца в процессе внутриутробного развития приводит к формированию равной массы правого и левого желудочков. После рождения вследствие удаления плаценты из системы кровообращения системное сосудистое сопротивление возрастает, а легочное сопротивление снижается (из-за расправления легких). Эти изменения находят свое отражение на электрокардиограмме, поскольку стенка правого желудочка начинает истончаться.

Основные проявления этих анатомических преобразований и гемодинамических сдвигов на

ЭКГ сводятся к изменению формы комплекса *QRS* и зубца *T*. У детей рекомендуют запись ЭКГ в 13 отведениях, включая V_3R или V_4R , которые важны для оценки гипертрофии правого желудочка. Иногда электрод V_1 накладывают с заметным смещением влево, что снижает точность оценки сил правого желудочка. Это особенно часто бывает при обследовании недоношенных новорожденных, поскольку гель для контакта электродов способен объединить все грудные отведения.

На протяжении первых дней жизни нормальным считается *отклонение оси сердца вправо* (высокие зубцы *R* и положительные зубцы *T* в правых грудных отведениях V_3R , V_4R или V_1) (рис. 517.2). По мере снижения легочного сосудистого сопротивления в первые дни после рождения зубцы *T* в правых грудных отведениях становятся отрицательными. В большинстве случаев эти изменения имеют место на протяжении первых 48 ч жизни. Положительные зубцы *T* в правых грудных отведениях (V_3R , V_4R или V_1), сохраняющиеся более недели после рождения, служат патологическим признаком, отражающим гипертрофию правого желудочка или нарушение его реполяризации даже при отсутствии специфических критериев амплитуды комплекса *QRS*. Зубец *T* в отведении V_1 не должен быть положительным до 6-летнего возраста; в ряде случаев он остается отрицательным

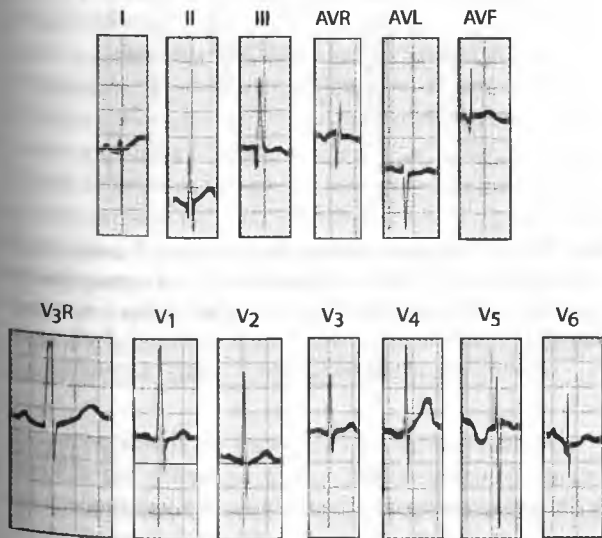


Рис. 517.2. Электрокардиограмма здорового новорожденного в первые 24 ч жизни. Выраженные зубцы *R* и положительные зубцы *T* в отведениях V_3R и V_1 (скорость движения бумаги в отведении V_3R — 50 мм/с)

и у подростков. Эти признаки отражают наиболее важные, но малозаметные различия ЭКГ детей и взрослых, ведущие к ошибочной трактовке ЭКГ детей кардиологом, работающим со взрослыми.

В норме у новорожденных электрическая ось сердца расположена в диапазоне от $+110$ до $+180^\circ$. В правых грудных отведениях высокие положительные (*R*) и отрицательные (*S*) зубцы, которые могут сохраняться на протяжении месяцев или лет из-за относительно большего размера правого желудочка в грудном возрасте. Левые грудные отведения (V_5 и V_6) также отражают *преобладание правых отделов* сердца у детей в раннем неонатальном периоде: соотношение *R/S* в этих отведениях может быть меньше 1. Однако рост амплитуды зубца *R*, отражающий активацию левого желудочка, наблюдается в первые несколько дней жизни (рис. 517.3). По мере развития ребенка электрическая ось сердца смещается влево, а относительные размеры правого желудочка медленно снижаются. В отведениях V_1 , V_3R и V_4R зубцы *R* имеют максимальную амплитуду до возраста ребенка 6 мес. — 8 лет. У большинства детей соотношение *R/S* > 1 определяется в отведении V_4R до 4-летнего возраста. В грудном возрасте отмечают инверсию зубца *T* в отведениях V_4R , V_1 , V_2 и V_3 ; такая картина может сохраняться у подростков до 15 лет и даже старше. Процесс относительного истончения стенки правого желудочка и утолщения левого лучше всего отражается на комплексе *QRS*, сегменте *ST* и зубце *T* в правых грудных отведениях. О преобладании правого или левого желудочка у детей можно говорить только при понимании нормальной физиологии развития

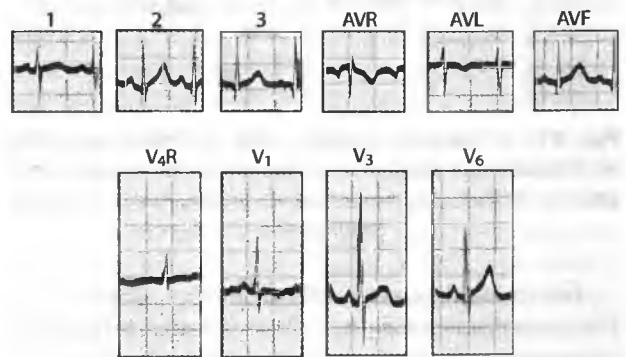


Рис. 517.3. Электрокардиограмма здорового новорожденного. Высокие зубцы *R*, небольшие зубцы *S* и инверсия зубца *T* в отведениях V_4R и V_1 . Выраженный зубец *R* в отведении V_6

этих камер на различных этапах жизни ребенка вплоть до взрослого состояния. Доминирующее состояние левого желудочка сопровождается изменениями ЭКГ, характерными для детей старшего возраста (рис. 517.4) и взрослым (рис. 517.5).

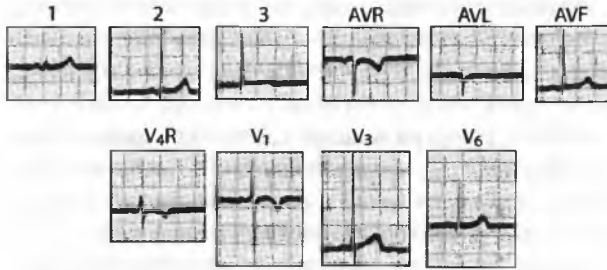


Рис. 517.4. Электрокардиограмма здорового ребенка. Относительно высокие зубцы *R* и инверсия зубцов *T* в отведениях V_{4R} и V_1

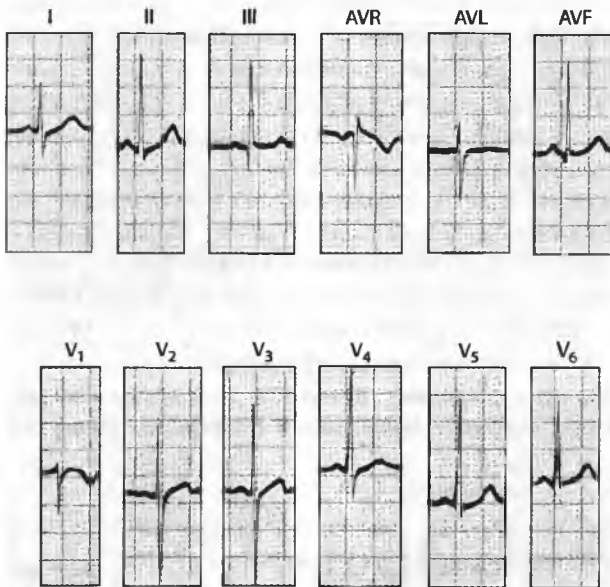


Рис. 517.5. Электрокардиограмма здорового взрослого. Выраженные зубцы *S* в отведении V_1 . Такая картина у ребенка может свидетельствовать о гипертрофии левого желудочка

Гипертрофия желудочков может привести к увеличению амплитуды зубцов *R* или *S* в грудных отведениях. Амплитуда этих зубцов обусловлена расстоянием от конкретного электрода до поверхности сердца, последствиями электрической активации желудочков с различной степенью угасания импульсов, а также гипертрофией миокарда. Из-за

небольшой толщины стенки у детей и подростков гипертрофию желудочков может обосновываться лишь на изменениях амплитуды зубцов.

Диагноз патологической гипертрофии правого желудочка затруднен в первую неделю жизни из-за наличия физиологической его гипертрофии в норме. Для верификации сохраненного заметного отклонения электрической оси сердца вправо и/или патологии зубцов *T* за пределами периода новорожденности необходима серия ЭКГ-исследований (рис. 517.6). И напротив, ЭКГ-картина у новорожденного, характерная для взрослого человека в норме, свидетельствует об увеличении левого желудочка. Исключением служит недоношенный новорожденный, который обычно имеет более «зрелую» ЭКГ по сравнению с детьми, рожденными в срок (рис. 517.7). Причина этого сводится к низкому легочному сосудистому сопротивлению из-за недостаточного развития среднего мышечного слоя в легочных артериолах. У некоторых недоношенных новорожденных отмечают низкий вольтаж зубцов во всех грудных отведениях.

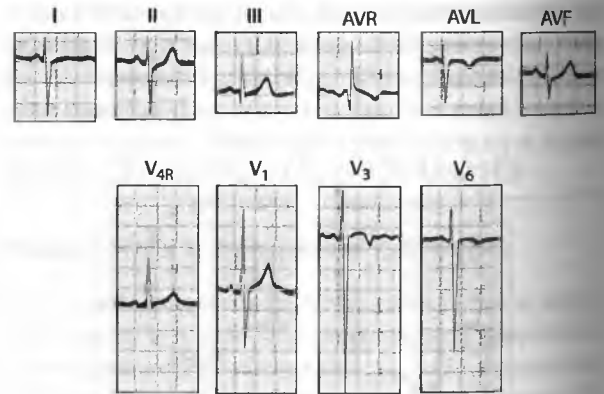


Рис. 517.6. Электрокардиограмма ребенка с гипертрофией правого желудочка (тетрада Фалло). Высокие зубцы *R* в правых грудных отведениях и глубокий зубец *S* в отведении V_6 . Положительные зубцы *T* в отведениях V_{4R} и V_1 также характерны для гипертрофии правого желудочка

Исследование ЭКГ должно быть систематическим, чтобы не пропустить неявные, но важные патологические признаки. Один из подходов к исследованию заключается в первоначальной оценке ЧСС и ритма, определении электрической оси сердца во фронтальной плоскости, продолжительности интервалов, амплитуды зубцов и, наконец, патологических изменений сегмента *ST* и зубца *T*.

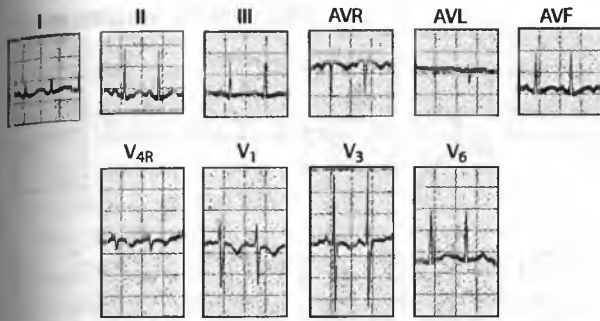


Рис. 517.7. Электрокардиограмма недоношенного новорожденного (в момент исследования массы тела ребенка — 2 кг, возраст — 5 нед.). Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Выраженность левого желудочка проявляется нарастающим амплитуды зубцов *R* в грудных отведениях (сходная картина наблюдается у детей более старшего возраста). Сравните эти данные с ЭКГ здорового доношенного новорожденного (см. рис. 517.3)

ЧСС и ритм сердца

Оценка ритма начинается с зубцов *P*, каждый из которых должен предшествовать комплексу *QRS*, затем определяют ось зубца *P* в качестве показателя происхождения ритма из синусового узла. При обычном расположении предсердий в грудной клетке зубцы *P* положительные в отведениях I и aVF и отрицательные в aVR. При обратном расположении внутренних органов, в том числе и предсердий, зубец *P* может быть отрицательным в I отведении. Инверсия зубцов *P* во II или aVF-отведении наблюдается при узловом ритме вне зависимости от расположения предсердий. Отсутствие зубцов *P* свидетельствует о том, что источник ритма расположен в проводящей системе сердца более дистально. В подобных случаях морфологические особенности комплексов *QRS* имеют важное значение в дифференциальной диагностике узлового (обычно узкий комплекс *QRS*) и желудочкового (обычно широкий комплекс *QRS*) ритмов.

Зубцы *P*

Высокие (более 2,5 мм), узкие и заостренные зубцы *P* отражают увеличение правого предсердия и наблюдаются при стенозе легочной артерии, аномалии Эбштейна трикуспидального клапана, атрезии трикуспидального клапана, а иногда — при легочном сердце, обычно обнаруживаются в отведениях

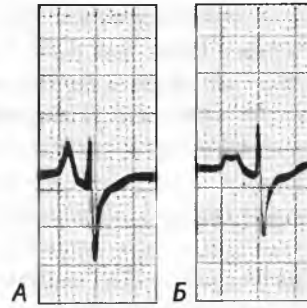


Рис. 517.8. Увеличение предсердий:

А — заостренный узкий зубец *P* свидетельствует об увеличении правого предсердия; Б — расширенный зубец *P* в форме буквы «М» типичен для увеличения левого предсердия

II, V₃R и V₁ (рис. 517.8, А). Сходная картина наблюдается нередко при тиреотоксикозе. Расширенные двугорбые зубцы *P*, иногда двухфазные, отражают увеличение левого предсердия (рис. 517.8, Б). Такая картина может иметь место при существенном сбросе крови слева направо (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), а также при выраженном митральном стенозе или недостаточности. Уплощены зубцы *P* при гипертонии.

Комплекс *QRS*

Гипертрофия правого желудочка. Для более точной оценки гипертрофии желудочков у детей необходимо использовать грудные отведения V₃R и/или V₄R. Диагноз гипертрофии правого желудочка основывается на следующих изменениях (см. рис. 517.6): 1) комплекс *qR* в правых грудных отведениях; 2) положительный зубец *T* в отведениях V₃R–V₄R и V₁–V₃ в возрасте от 6 дней до 6 лет; 3) монофазный зубец *R* в отведениях V₃R, V₄R или V₁; 4) Комплекс *rpR'* в правых грудных отведениях, причем второй зубец *P* несколько выше по амплитуде, чем первый; 5) увеличение амплитуды зубца *R* с возрастом в отведениях V₃R–V₄R и/или зубца *S* в отведениях V₆–V₇; 6) заметное отклонение электрической оси сердца (>120° у ребенка в возрасте старше 1 мес.); 7) полная инверсия нормального комплекса *RS* в грудных отведениях, характерного для взрослого человека; 8) увеличение правого предсердия. Для подтверждения диагноза гипертрофии правого желудочка необходимы по крайней мере два из перечисленных выше признаков.

Патологическое наполнение желудочков может быть систолическим (как результат обструкции выносящего тракта из правого желудочка, например, при клапанном стенозе легочной артерии) либо диастолическим (как результат повышенного наполнения объемом, например, при дефекте межпредсердной перегородки). Указанные два типа патологического наполнения желудочков сопровождаются характерными ЭКГ-признаками. *Систолическая перегрузка* характеризуется высокими заостренными зубцами *R* в правых грудных отведениях. У детей более старшего возраста зубцы *T* в указанных отведениях сначала положительные, а затем становятся отрицательными. У детей до 6 лет зубцы *T* в отведениях V_3R-V_4R и V_1 могут быть положительными, что является патологическим признаком. *Диастолическая перегрузка* характеризуется комплексом rsR' (рис. 517.9) и незначительным расширением комплекса QRS (малая задержка проведения в правом желудочке). У пациентов с легким либо умеренным клапанным стенозом легочной артерии возможен также комплекс rsR в правых грудных отведениях.

Гипертрофия левого желудочка. О гипертрофии левого желудочка свидетельствуют следующие признаки (рис. 517.10): 1) депрессия сегмента ST и инверсия зубцов T в левых грудных отведениях (V_5, V_6 и V_7) — признак нарушения реполяризации левого желудочка, предполагающий тяжелое поражение; 2) глубокий зубец Q в левых грудных отведениях; 3) увеличение амплитуды зубца S в

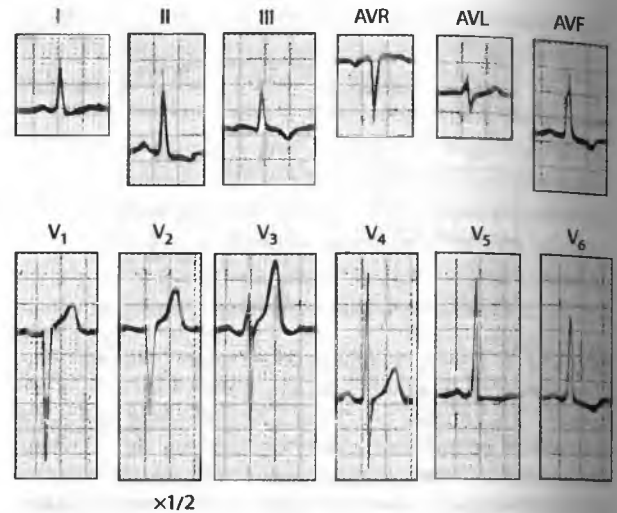


Рис. 517.10. Электрокардиограмма. Гипертрофия левого желудочка у мальчика 12 лет с аортальным стенозом. Глубокие зубцы S в отведениях V_1-V_3 и высокие зубцы R в отведении V_5 . В отведениях II, III, aVF и V_6 инверсия зубцов T

отведениях V_3R и V_1 , и/или зубца R в отведениях V_6-V_7 . Важно отметить, что определение гипертрофии левого желудочка не должно основываться на изолированном критерии амплитуды зубцов; весьма полезна и концепция систолического и диастолического переполнения левого желудочка. Выраженная *систолическая перегрузка* левого желудочка сопровождается выпрямлением сегмента ST и инверсией зубца T в левых грудных отведениях. *Диастолическая перегрузка* может привести к появлению высоких зубцов P и глубоких зубцов Q при сохранении нормальных зубцов T в левых грудных отведениях. И наконец, «нормальная» картина ЭКГ при сравнении с таковой у ребенка более старшего возраста может свидетельствовать о гипертрофии левого желудочка у новорожденного или грудного ребенка.

Блокада ножек пучка Гиса. Полная блокада правой ножки пучка Гиса может быть врожденной либо приобретенной после хирургического вмешательства по поводу врожденного порока сердца (особенно после правой вентрикулотомии при тетраде Фалло). Врожденная блокада левой ножки пучка Гиса встречается редко; иногда наблюдается при кардиомиопатии. Блокада ножек пучка Гиса может отражать наличие дополнительного пути проведения в сочетании с одним из синдромов преждевременного возбуждения желудочков.

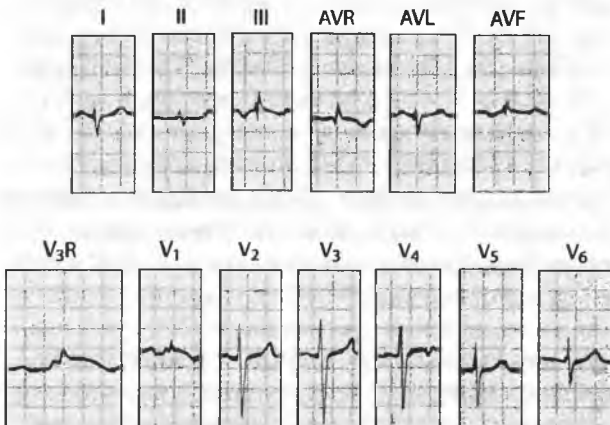


Рис. 517.9. Электрокардиограмма. Нарушение проводимости в правом желудочке: комплекс rsR' и глубокий зубец S в отведении V_6 (скорость записи в отведении V_3R — 50 мм/с)

Интервалы P–R и Q–T

Продолжительность интервала P–R сокращается по мере увеличения ЧСС; оценка этого показателя должна проводиться с помощью номограмм, скорректированных по возрасту или пульсу. Удлинение интервала P–R является характерным признаком АВ-блокады I степени; причинами его могут служить врожденные аномалии, оперативное вмешательство, воспалительные заболевания (миокардит, перикардит, ревматизм) или прием лекарственных средств (сердечные гликозиды).

Длительность интервала Q–T также зависит от ЧСС; скорректированный интервал (Q–T_c) оценивают путем делением измеренного интервала Q–T на квадрат корня предшествующего интервала R–R. В норме показатель Q–T_c должен составлять менее 0,45; при гипокалиемии или гипокальциемии он увеличивается. Кроме того, подобные изменения электролитного баланса сопровождаются появлением зубца U в конце зубца T (рис. 517.11). Врожденное увеличение интервала Q–T (рис. 517.12)

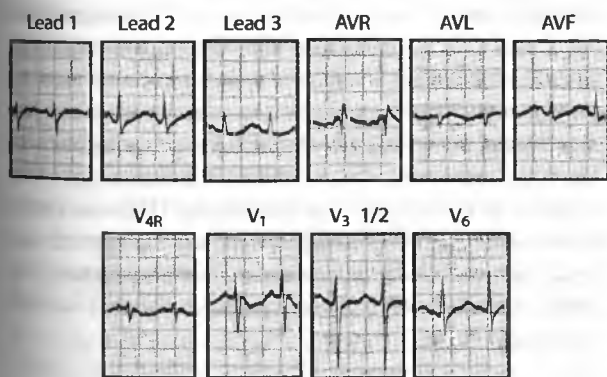


Рис. 517.11. Электрокардиограмма при гипокалиемии (уровень калия сыворотки крови в момент исследования — 2,7 мэкв/л, кальция — 4,8 мэкв/л). Удлинение электрической систолы сердца — расширение зубца TU; депрессия сегмента ST в отведениях V_{4R}, V₁ и V₆

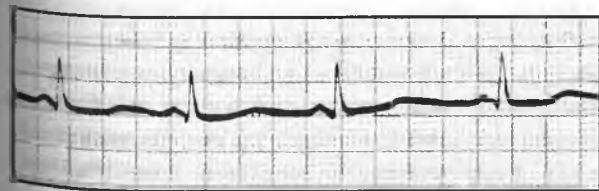


Рис. 517.12. Увеличение интервала QT у пациента с синдромом удлиненного интервала QT

может быть свидетельством одного из синдромом удлиненного интервала Q–T. Эти пациенты имеют высокий риск желудочковых аритмий, включая пируэтную тахикардию (*torsade de pointes*), а также внезапной смерти (см. п. 529.6).

Патология сегмента ST и зубца T

Легкое повышение сегмента ST может наблюдаться у здоровых подростков, отражая процессы ранней поляризации в сердце. При перикардите отмечают раздражение эпикарда с элевацией сегмента ST; по мере выздоровления происходит инверсия зубца T. Применение сердечных гликозидов иногда сопровождается седлообразной деформацией сегмента ST и патологической инверсией зубца T.

Депрессия сегмента ST может наблюдаться при любом состоянии, вызывающем повреждение миокарда или ишемию, включая тяжелую анемию, отравление угарным газом, аномальное начало левой коронарной артерии от легочной артерии, гликогеноз сердца, опухоли миокарда и мукополисахаридоз. Аномальное начало левой коронарной артерии от легочной артерии может сопровождаться такими изменениями на ЭКГ, которые неотличимы от картины острого инфаркта миокарда у взрослых. Сходные нарушения могут наблюдаться у пациентов с иной редкой патологией коронарных артерий и кардиомиопатией даже при нормальных коронарных артериях. Подобные изменения на ЭКГ часто неверно трактуются педиатрами, которые незнакомы с псевдоинфарктной картиной. Таким образом, детям с признаками, характерными для ишемии сердца, необходимо повышенное внимание.

Инверсия зубца T может наблюдаться при миокардите и перикардите, гипертрофии правого или левого желудочка, а также при нарушении реполяризации. Гипотиреоз может вызывать сглаженность или инверсию зубца T с генерализованным снижением амплитуды зубцов. При гиперкалиемии зубцы T часто имеют высокую амплитуду и форму шатра (рис. 517.13).

517.3. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

У маленьких детей с отсутствием цианоза и большим сбросом крови слева направо дебют сердечной недостаточности часто совпадает с физиологической анемией новорожденных. Увеличение гематокрита у этих пациентов до 40 % и выше способствует

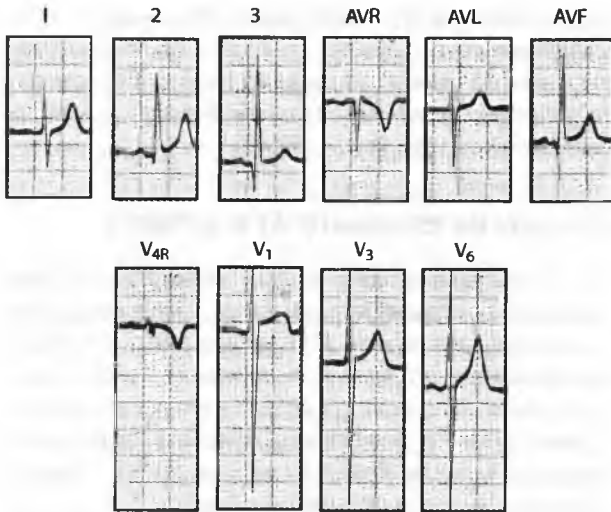


Рис. 517.13. Электрокардиограмма при гиперкалиемии (уровень калия сыворотки крови в момент исследования — 6,5 мэкв/л, уровень кальция — 5,1 мэкв/л). Высокие, напоминающие по форме шатер зубцы T, особенно в отведениях I, II и V₆

снижению сброса крови и нормализует состояние больного. Вместе с тем этот способ лечения оставляют только для больных с отсутствием возможности оперативного лечения (крайне недоношенные новорожденные либо сочетание разнообразных пороков, при которых возможно лишь паллиативное вмешательство). Таким образом, у избранной категории детей регулярная оценка гематокрита и гемотрансфузии по потребности могут стимулировать рост и развитие.

Полицитемия довольно часто обнаруживается у пациентов с цианозом и сбросом крови справа налево. Пациенты с тяжелой полицитемией находятся в состоянии зыбкого баланса между риском внутрисосудистого тромбоза и геморрагического диатеза. К самым распространенным гематологическим проявлениям относятся усиление фибринолиза, тромбоцитопению, нарушение ретракции сгустка, гипофибриногемию, увеличение показателей протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Подготовка пациента с цианозом и полицитемией к плановому оперативному вмешательству (например, к экстракции зуба) требует оценки и коррекции нарушений коагуляции.

Из-за высокой вязкости крови при полицитемии (гематокрит > 65 %) пациенты с цианотиче-

скими врожденными пороками сердца имеют повышенный риск сосудистого тромбоза, особенно вен головного мозга. Дегидратация повышает риск тромбоза, поэтому при сопутствующих заболеваниях ЖКТ или в условиях жаркой погоды этим детям необходимо давать достаточное количество жидкости внутрь. Диуретики следует назначать с осторожностью; при невозможности адекватной водной нагрузки их дозу следует ограничить. При сочетании полицитемии с дефицитом железа риск острого нарушения мозгового кровообращения повышается более значительно вследствие сниженной деформируемости микроцитов. Препараты железа способствуют улучшению общего состояния пациентов, однако хирургическое лечение пороков сердца является методом выбора.

У пациентов с тяжелым цианозом необходима регулярная оценка гемоглобина и гематокрита. Усиление полицитемии, которое часто сопровождается головной болью, утомляемостью, одышкой, служит показанием для паллиативного либо радикального хирургического вмешательства. У больных с неоперабельными цианотичными пороками и увеличенным гематокритом до 65–70 % возможно кровопускание, особенно при сочетании полицитемии с головной болью. Эта процедура не лишена риска, в частности у больных с выраженным увеличением легочного сосудистого сопротивления. По причине того, что подобные пациенты плохо переносят существенное изменение ОЦК, изъятую кровь замещают свежзамороженной плазмой или альбумином. О кровопускании у пациентов с полицитемией без клинических проявлений мнение противоречиво.

517.4. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Метод эхокардиографии существенно снижает потребность в таких инвазивных исследованиях, как, например, катетеризация камер сердца. Эхокардиографию используют для оценки структур сердца при врожденных пороках, определения показателей внутрисердечного давления и градиента давления по обе стороны от клапанных стенозов сердца, количественной оценки сократительной функции сердца (как систолической, так и диастолической), а также определения направления кровотока через какой-либо дефект, оценки целостности коронарных артерий, обнаружения вегетаций при эндокардите, жидкости в полости перикарда, опухолей сердца

и тромбов в просвете камер сердца. Эхокардиография помогает в проведении перикардиоцентеза, баллонной предсердной септостомии (см. п. 525.2), биопсии эндокарда и в установке катетера Свана-Ганца. *Чрестпищеводную эхокардиографию* проводят для мониторинга функции желудочков во время сложных хирургических вмешательств, а также для немедленной оценки результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца. Эхокардиография плода позволяет обнаружить большое число врожденных пороков сердца, часто в 17–19 нед. беременности; метод особенно ценен для диагностики аритмий у плода. Полное эхокардиографическое исследование обычно включает комбинацию М-режима и двухмерного изображения, а также пульсирующее, непрерывное и цветное доплеровское исследование потока.

М-режим эхокардиографии

М-режим эхокардиографии отображает изменение положения всех структур сердца со временем в одном срезе. По большей части этот режим используется для определения размеров сердца (толщина стенок и объем камер) и его функции (снижение фракций выброса, утолщение стенок). М-режим эхокардиографии также используется для оценки подвижности структур внутри сердца (открытие и закрытие клапанов, подвижность свободных стенок и перегородок) и оценки анатомии клапанов (рис. 517.14). Наиболее распространенный показатель функции сердца у детей — *переднезаднее укорочение полости левого желудочка*, которое оценивается по формуле: $(ЛЖКД - ЛЖКС) / ЛЖКД$, где ЛЖКД — размер левого желудочка в конце диастолы, ЛЖКС — в конце систолы. В норме фракционное сокращение составляет 28–40%. Иные показатели функции сердца в М-режиме включают среднюю скорость укорочения волокон (средняя V_{CF}), время систолы (LVPEP — период перед выбросом для левого желудочка, LVET — время выброса левого желудочка) и время изоволюмического сокращения. Более сложные показатели функции сердца можно получить неинвазивным способом с помощью эхокардиографии (соотношение давление/объем, соотношение показателей напряжение/деформация стенок в конце систолы). Вместе с тем точность этих значений ограничена по сравнению с результатами катетеризации.

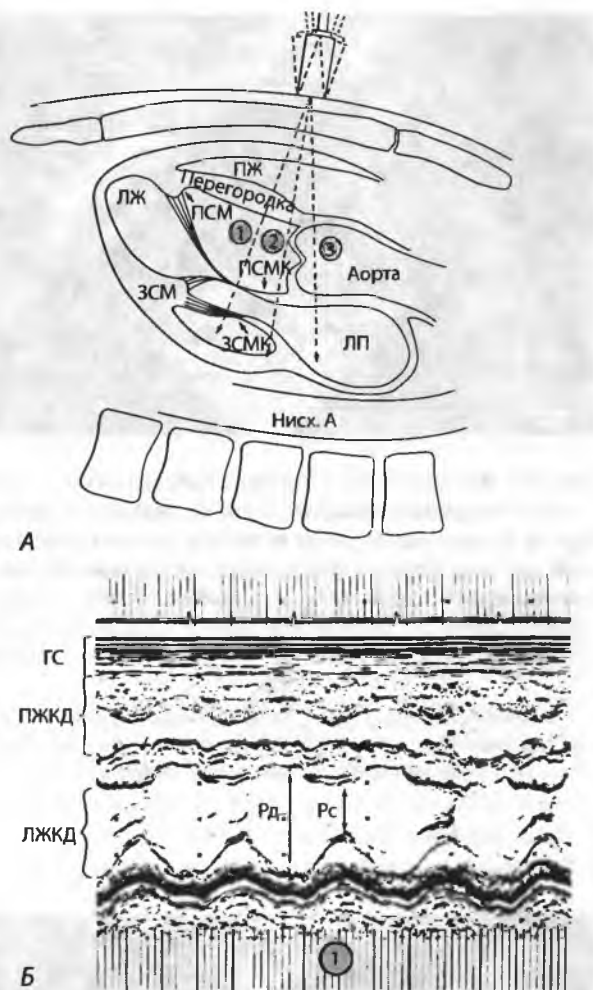


Рис. 517.14. М-режим эхокардиографии:

А — схематичное изображение сагиттального среза сердца; отражены структуры, через которые проходит ультразвуковой пучок при положении датчика 1, 2 и 3: ПСМК — передняя створка митрального клапана, ПСМ — передняя сосочковая мышца, Нисх. А — нисходящая часть аорты, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ЗСМК — задняя створка митрального клапана, ЗСМ — задняя сосочковая мышца, ПЖ — правый желудочек; Б — эхокардиограмма при положении датчика 1. Этот доступ позволяет лучше всего оценить размер сердца и укорочение полости левого желудочка: ПЖКД — размер правого желудочка в конце диастолы, ЛЖКД — размер левого желудочка в конце диастолы, ЛЖКС — размер левого желудочка в конце систолы, ГС — грудная стенка, Рд — размер диастолы, Рс — размер систолы. Укорочение полости левого желудочка рассчитывают по формуле: $(ЛЖКД - ЛЖКС) / ЛЖКД$

Двухмерная эхокардиография

Двухмерная эхокардиография обеспечивает получение изображения структур сердца в реальном времени. Для исследования сердца существует

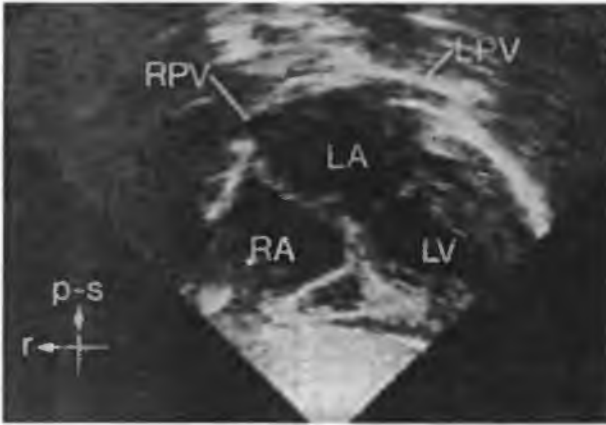


Рис. 517.15. Доступ для эхокардиографического исследования из-под мечевидного отростка. Расположение датчика под углом к поверхности позволяет оценить митральный клапан и входной тракт левого желудочка. Обратите внимание на легочные вены, которые идут к левому предсердию (Sander S. P. Echocardiography. In: Fetal and Neonatal Cardiology / W. A. Long (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990):

LA — левое предсердие; LPV — левая легочная вена; RPV — правая легочная вена; LV — левый желудочек; p-s — кзади кверху; r — право; RA — правое предсердие

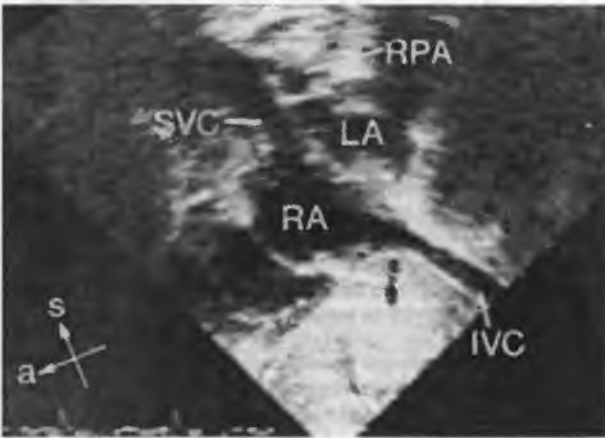


Рис. 517.16. Эхокардиографическое исследование в правой парасагиттальной плоскости у здорового человека. Впадение верхней и нижней полых вен в правое предсердие (Sander S. P. Echocardiography. In: Fetal and Neonatal Cardiology / W. A. Long (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990):

a — передний; s — верхний; IVC — нижняя полая вена; LA — левое предсердие; RA — правое предсердие; RPA — правая легочная артерия; SVC — верхняя полая вена

ряд стандартных доступов (подмечевидный — рис. 517.15, парасагиттальный — рис. 517.16, парастернальный — рис. 517.17 и супрастернальный — рис. 517.18), каждый из которых позволяет выделить определенные структуры. Двухмерная эхокардиография заменила ангиографию сердца в предоперационной диагностике большинства, но не всех врожденных пороков сердца. Данный метод имеет преимущества перед ангиографией по таким критериям, как оценка состояния АВ-клапанов и области присоединения хорд. В тех случаях, когда информация по результатам обследования сердца не соответствует данным эхокардиографии, важным методом для подтверждения анатомического диагноза и оценки степени физиологических нарушений служит катетеризация камер сердца.

Допплеровская эхокардиография

Допплеровская эхокардиография позволяет оценить кровотоки в камерах сердца и сосудах на основе изменения частоты звуковой волны под действием движений эритроцитов. При *пульсирующем доплеровском исследовании и непрерывном волновом доплеровском исследовании* скорость и направление кровотока в плоскости пучка ультразвука изменяют референтную частоту датчика. Эти изменения частоты могут быть переведены в данные волномеретрического потока (л/мин) для



Рис. 517.17. Эхокардиографическое исследование в высокой парастернальной парасагиттальной плоскости у здорового пациента. Артериальный проток (Sander S. P. Echocardiography. In: Fetal and Neonatal Cardiology / W. A. Long (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990):

a — передний; DA — артериальный проток; Dsc Ao — нисходящая часть аорты; LPA — левая легочная артерия; MPA — легочный ствол; s — верхний



Рис. 517.18. Эхокардиографическое исследование из яремной ямки у здорового пациента. Легочные вены, впадающие в левое предсердие (Sander S. P. Echocardiography. In: Fetal and Neonatal Cardiology / W. A. Long (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990):

Ao — аорта; a-s — передневерхний; LA — левое предсердие; LPV — левая легочная вена; MPA — легочный ствол; RPV — правая легочная вена; r — правый; SVC — верхняя полая вена

оценки системного и легочного кровотока и данные давления (мм рт. ст.) для оценки градиента по обе стороны полулунных или атриовентрикулярных клапанов, дефектов перегородки и сосудистых

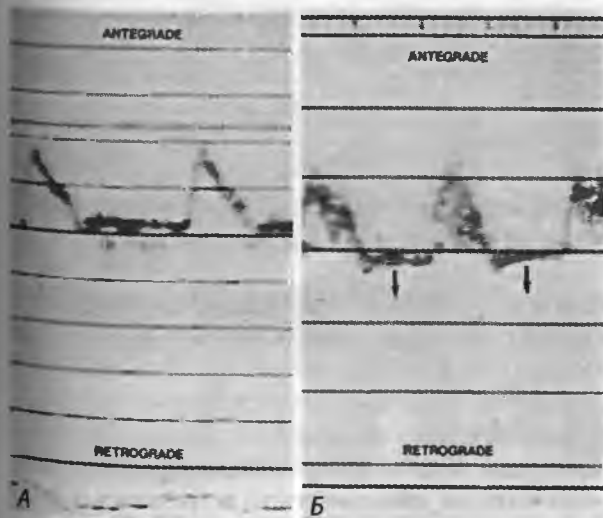


Рис. 517.19. Открытый артериальный проток. Допплеровское исследование:

А — нормальный антеградный кровоток в систолу и диастолу в проксимальной нисходящей аорте здорового новорожденного; Б — антеградный систолический и ретроградный диастолический кровоток (указан стрелками) у ребенка с открытым артериальным протоком

коммуникаций (например, шунтов; рис. 517.19). Цветное доплеровское исследование обеспечивает более точную оценку наличия и направления внутрисердечных шунтов и позволяет обнаружить мелкие либо множественные шунты крови справа налево или обратно. Кроме того, цветное доплеровское исследование позволяет точно оценить степень недостаточности клапанов.

Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография — это очень чувствительный метод, позволяющий четко обнаружить даже такие мелкие патологические образования, как вегетации при эндокардите. Метод полезен для визуализации расположенных сзади структур — предсердий, основания аорты и АВ-клапанов. Чреспищеводная эхокардиография очень эффективна во время оперативного вмешательства на сердце и иных органах для мониторинга функции сердца и оценки остаточных нарушений после операции в условиях искусственного кровообращения. Эта методика часто применяется для оценки остаточной регургитации после устранения дефекта АВ-перегородки, а также в поиске мелких дефектов межжелудочковой перегородки, которые могут быть упущены при закрытии крупных дефектов.

Эхокардиография плода

Эхокардиография плода может быть использована для оценки структур сердца плода или нарушений сердечного ритма. Акушеры часто обнаруживают значительные нарушения структуры сердца плода в процессе повседневного УЗИ плода; показанием к эхокардиографии также служит водянка плода. Эхокардиография плода позволяет диагностировать врожденные пороки сердца уже к 17–19 нед. беременности, однако точность исследования на этой стадии ограничена. Серии эхокардиографических исследований также отражают важность нарушений потока в патогенезе врожденных пороков сердца; подобные исследования позволяют отобразить прогрессирование умеренных изменений в процессе внутриутробного развития (например, аортальный стеноз), более тяжелые формы (например, синдром гипоплазии левых отделов сердца). М-режим эхокардиографии позволяет обнаружить нарушения сердечного ритма у плода и оценить успех антиаритмической терапии, назна-

чаемой матери. Эхокардиографию плода в качестве скрининга рекомендуют беременным женщинам, которые уже имеют ребенка с врожденным пороком сердца, либо если такие пороки имеются у членов семьи первой степени родства. Кроме того, к группе риска относятся дети с подозрением или подтверждением хромосомных аномалий, дети матерей с инсулинзависимым сахарным диабетом, а также дети матерей, которые получали тератогенные препараты во время беременности.

Функция желудочков

В последнее время доказана эффективность серии исследований в виде усложненного М-режима и двухмерного эхокардиографического исследования при оценке систолической и диастолической функций левого желудочка (например, оценка напряжения стенки желудочка в конце систолы либо стресс-эхокардиография с добутамином у пациентов с риском желудочковой дисфункции). К группе риска относят лиц, получавших антрациклины при химиотерапии рака, при подозрении на избыток железа, а также пациентов после трансплантации сердца с риском отторжения трансплантата либо поражения коронарных артерий.

517.5. НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ

В норме сердечно-легочная система перестраивается к избыточной потребности при физической нагрузке путем многократного увеличения потребления кислорода и сердечного выброса. Из-за больших резервных возможностей при физической нагрузке существенные нарушения сердечно-сосудистой системы могут не проявляться в покое либо при обычной повседневной деятельности. При исследовании пациента в покое нарушения функции сердца могут оказаться незамеченными либо недооцененными (в отношении влияния на качество жизни). Разрешение детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы той или иной формы физической активности зачастую основывается лишь на субъективных критериях. Нагрузочные тесты играют важную роль при оценке симптомов, определении степени поражения сердца и эффективности лечения, включая рациональную физическую активность.

У детей старшего возраста нагрузочные тесты выполняются на тредмиле с фиксированными ин-

тервалами повышения нагрузки и скорости. У детей младшего возраста нагрузочные тесты выполняются на велоэргометре. Многие лаборатории сейчас имеют возможность измерять сердечный выброс и функцию легких во время таких исследований неинвазивным способом.

По мере взросления ребенка повышается его способность выполнять работу в связи с увеличением тела и массы скелетной мускулатуры. Вместе с тем однообразного увеличения всех показателей функции сердечно-сосудистой системы не происходит. Основной ответной реакцией на повышение физической активности является рост сердечного выброса, в первую очередь за счет увеличения ЧСС, однако ударный объем, системный венозный возврат и пульсовое давление также возрастают. Системное сосудистое сопротивление существенно снижается по мере расширения кровеносных сосудов в работающих мышцах в ответ на повышенные метаболические затраты. По мере увеличения возраста и массы тела ребенка ЧСС при физической нагрузке существенно возрастает и становится преобладающим ответом, однако сердечный выброс усиливается в ответ на рост объема камер сердца и ударного объема. Ответная реакция на физическую нагрузку зависит не только от возраста. Для любой заданной поверхности тела показатель ударного объема у мальчиков выше по сравнению с девочками. Кроме того, реакция зависит от положения тела. Увеличение ударного объема у пациента в положении стоя при динамической физической нагрузке облегчается притягивающим кровь действием работающих мышц, которое превосходит по абсолютному показателю статический эффект силы тяжести и усиливает системный венозный возврат.

Тесты с динамической нагрузкой определяют не только толерантность и переносимость физической нагрузки, но и воздействие нагрузки на кровоток в миокарде и сердечный ритм. Существенная депрессия сегмента *ST* отражает нарушения перфузии миокарда, к примеру субэндокардиальную ишемию, которая довольно часто встречается у детей с гипертрофией левого желудочка при физической нагрузке. Данные ЭКГ при нагрузке расценивают как патологические в том случае, если депрессия сегмента *ST* составляет более 2 мм, а его продолжительность — по крайней мере на 0,06 с после точки *J* (начала сегмента *ST*) вне зависимости от формы сегмента *ST* (горизонтальная, восходящая

или нисходящая). Провокация нарушений ритма в ходе исследования с нагрузкой — важный метод обследования пациентов с доказанным нарушением ритма либо подозрением на него. Таким же образом необходимо оценивать эффект лечения фармакологическими препаратами.

517.6. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ, КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ И РАДИОНУКЛИДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

МРТ помогает в диагностике и лечении пациентов с врожденными пороками сердца. Метод позволяет получить томографическое изображение сердца в любой проекции (рис. 517.20) с прекрасным кон-



Рис. 517.20. МР-томограмма грудной клетки здорового ребенка в сагиттальной плоскости (Bisset G. S. III. Cardiac and great vessel anatomy. In: Sectional Anatomy by MRI/CT / G. Y. El-Khoury, R. A. Bergman, W. J. Montgomery (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1990):

AO — аорта; BV — плечеголовная вена; LA — левое предсердие; LCA — левая коронарная артерия; LV — левый желудочек; MPA — легочный ствол; RV — правый желудочек

трастным разрешением жировой ткани, миокарда, легких, а также самой крови и стенки кровеносных сосудов. МРТ особенно эффективна при оценке зон, которые плохо видны по результатам эхокардиографии, например дистальных ветвей легочной артерии, а также систем венозного возврата из малого и большого круга кровообращения.

Магнитно-резонансная ангиография позволяет получать изображение в нескольких томографических плоскостях. В каждой плоскости изображение получают в различных фазах сердечного цикла. Таким образом, при использовании динамичного формата возможно обнаружить и проанализировать утолщение стенок сердца, объем камер и функцию клапанов, а также получить приблизительные показатели скорости и объема кровотока. *Магнитно-резонансная спектроскопия* с препаратами фосфора представляет собой способ определения относительных концентраций высокоэнергетических метаболитов (например, АТФ, АДФ, неорганического фосфата и фосфокреатина) в зонах работающего миокарда.

Компьютерная томография используется для получения быстрого, синхронизированного с дыханием изображения сердца у детей с разрешением до 0,5 мм. Трехмерная реконструкция данных КТ (рис. 517.21) особенно полезна при оценке ветвей легочной артерии, аномалий венозного возврата из большого и малого круга, а также аномалий крупных сосудов, например коарктации аорты.

Радионуклидная ангиография может быть использована для обнаружения и количественной оценки сброса крови, а также анализа распределения кровотока в каждом легком. Эта методика особенно полезна при оценке количественного распределения кровотока между двумя легкими у пациентов с аномалиями легочного сосудистого русла, после шунтирующих операций (по методу Блелюка-Тауссиг и Гленна), а также для количественной оценки успешности баллонной ангиопластики и внутрисосудистого стентирования. *Изотопная вентрикулография* может использоваться для оценки гемодинамических переменных, количественной оценки клапанной регургитации, а также для выявления местного нарушения подвижности стенки. *Сцинтиграфию с таллием* применяют для оценки перфузии сердечной мышцы, и можно повторно применить у постели тяжелобольного ребенка, доставляя минимальное неудобство с низкой лучевой нагрузкой.



Рис. 517.21. Трехмерная реконструкция срезов сердца, полученных с помощью КТ у новорожденного с тяжелой коарктацией аорты. Слева открытый аортальный проток, который ведет от легочного ствола к нисходящей части аорты. Извитой и суженный сегмент аорты расположен справа от протока. Гипоплазия дуги аорты (Фото любезно предоставлено Dr. Paul Pitlick, Stanford University, Stanford, CA.):

MPA — легочный ствол; AAo — восходящая аорта; DAo — нисходящая аорта; RAA — ушко правого предсердия; RPA — правая легочная артерия; LA — левое предсердие

517.7. КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА

Катетеризация сердца — важный метод диагностики врожденных пороков сердца. В процессе катетеризации берут кровь для определения ее насыщения кислородом и объема шунтирования, оценивают давление в камерах сердца и сосудах для вычисления градиента по обе стороны от клапанов, а также вводят контраст для более точной визуализации структур сердца. Основные показания к катетеризации сердца:

- 1) уточнение анатомии сердца и/или объема шунтирования в предоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца при условии недостаточной информативности эхокардиографии;
- 2) оценка легочного сосудистого сопротивления и его изменения в ответ на вазодилататоры или кислород;
- 3) мониторинг пациента после радикальной либо паллиативной операции по поводу сложного врожденного порока сердца;

- 4) биопсия миокарда для уточнения диагноза кардиомиопатии или скрининговой оценки реакции отторжения после трансплантации сердца;
- 5) инвазивная катетеризация сердца;
- 6) электрофизиологическое исследование и/или транскатетерная абляция, или то и другое (см. гл. 529).

Несмотря на незначительный риск катетеризации сердца, при ней возможны осложнения, проводить ее следует по строгим показаниям. Катетеризацию сердца с необходимостью тщательного мониторинга гемодинамического статуса могут заменить такие диагностические методы, как эхокардиография, МРТ, КТ или радионуклидные исследования. Число процедур катетеризации повысилось после паллиативных оперативных вмешательств при сложных врожденных пороках сердца. Инвазивная катетеризация сердца во многих случаях заменила хирургическое лечение (например, при аортальном стенозе или клапанном легочном стенозе, рекоарктации аорты, а также при закрытии открытого артериального протока с малым просветом) либо используется с ним наравне (дефекты межпредсердной перегородки, мышечной части межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток с большим просветом). В ряде случаев инвазивная катетеризация сердца используется в качестве вспомогательного метода при сложных хирургических вмешательствах (операция по поводу стеноза ветви легочной артерии, модифицированная операция Фонтена; см. п. 524.4).

Катетеризация сердца рекомендуется пациентам в состоянии, близком к базальному. В большинстве случаев больным назначают седативные препараты для угнетения сознания; при необходимости общей анестезии тщательно подбирают анестетик без угнетающего действия на сердечно-сосудистую систему. Это позволяет избежать погрешностей при оценке сердечного выброса, системного и легочного сосудистого сопротивления, а также показателя шунтирования.

Катетеризацию сердца у ребенка в критическом состоянии с врожденным пороком сердца надо осуществлять только в том медицинском центре, где имеется педиатрическая кардиохирургическая бригада на случай нежелательных последствий этой процедуры. Частота осложнений катетеризации сердца и ангиографии у детей в критическом состоянии велика; исследование должно проводиться в условиях оптимальной температуры окружающей

среды. При необходимости детям проводят своевременную коррекцию гипотермии, гипогликемии, ацидоза или избыточной кровопотери.

Катетеризация обычно включает правые и левые отделы сердца. Катетер проводят в сердце под рентгеновским контролем через бедренную вену, реже — через яремную. У новорожденных и большинства детей старшего возраста катетер в левые отделы сердца вводят через овальное окно. При закрытом овальном окне левые отделы сердца катетеризируют ретроградным способом через бедренную артерию. Возможно проведение катетера через внутрисердечные дефекты (межпредсердной или межжелудочковой перегородки). Метод позволяет оценить большое число гемодинамических параметров (бокс 517.1), включая сердечный выброс, внутрисердечный сброс крови справа налево или слева направо, а также общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление. Нормальные показатели гемодинамики отражены на рис. 517.22.

Оценка сердечного выброса по методу термодилуции

Оценка сердечного выброса по методу термодилуции осуществляется с помощью катетера Сва-на-Ганца с термистором. В одной точке системы кровообращения дозированно изменяют теплосо-держание (обычно в правом предсердии или нижней полой вене), а итоговое изменение температуры фиксируют в точках дистальнее по току крови (чаще всего, в легочной артерии). Как правило, вводят изотонический раствор натрия хлорида комнатной температуры. Этот метод используется для измерения сердечного выброса у пациентов с отсутствием шунтов. Мониторинг сердечного выброса методом термодилуции весьма информативен в условиях реанимационного отделения у детей младшего и старшего возраста в критическом состоянии, перенесших операцию на сердце, либо у детей в состоянии шока. В подобных случаях используется трехпросветный катетер для оценки сердечного выброса, давления в легочной артерии и давления заклинивания в ней.

Ангиокардиография

Селективная ангиография, или инъекция контрастного материала в отдельные камеры сердца и крупные сосуды, позволяет произвести визуализацию

◆ Бокс 517.1. Нормальные значения и формулы для оценки некоторых показателей гемодинамики при катетеризации сердца

1. Сердечный индекс: $3-5 \text{ л/мин/м}^2$
2. Артериовенозная разница по кислороду:
 $4,5 \pm 0,7 \text{ мл/дл}$
3. Потребление кислорода: $140-160 \text{ мл/м}^2/\text{мин}$
4. Насыщение артериальной крови кислородом:
 $94-100 \%$
5. Легочное сосудистое сопротивление:
 $50-150 \text{ дин/с/см}^2$ (1 ЕД — 80 дин)
6. Сердечный выброс (Q_s) мл/мин = системный кровоток = Поступление O_2 (мл/мин) / [Содержание O_2 в артериальной крови (мл/дл) - Содержание O_2 в смешанной венозной крови (мл/дл)] $\times 100$
7. Сердечный индекс: сердечный выброс (л/мин)/ m^2 площади поверхности тела
8. Кровоток в легочных артериях (Q_p) = Поступление O_2 (мл/мин) / [Содержание O_2 в легочной венозной крови (мл/дл) - Содержание O_2 в легочной артериальной крови (мл/дл)] $\times 100$
При отсутствии образца легочной венозной крови используют предположительное значение ее насыщения кислородом, равное 95 %.
9. Эффективный кровоток в легочных артериях (Q_{ep}) = Поступление O_2 (мл/мин) / [Содержание O_2 в легочной венозной крови (мл/дл) - Содержание O_2 в смешанной венозной крови (мл/дл)] $\times 100$
10. Общий сброс крови слева направо: Кровоток в легочных артериях минус Эффективный кровоток в легочных артериях
11. Общий сброс крови справа налево: Системный кровоток - Эффективный кровоток в легочных артериях
12. Легочное сосудистое сопротивление:
 $R_p = (P_A - P_C) / Q_p$,
где R — легочное сосудистое сопротивление (в единицах сопротивления), P_A — среднее давление в легочных артериях (мм рт. ст.), P_C — среднее легочное «капиллярное» давление (в мм рт. ст.), Q_p — легочный кровоток в л/мин/ m^2

крупных кровеносных сосудов и отдельных камер сердца. Этот метод способствует идентификации структурных нарушений без наложения теней со стороны нормальных камер сердца. Для визуализации катетера при его прохождении через различные отделы сердца используется рентгеноскопия. После подтвержденной установки катетера в той камере сердца, которое интересует исследователя, мощный иньектор выделяет небольшое количе-

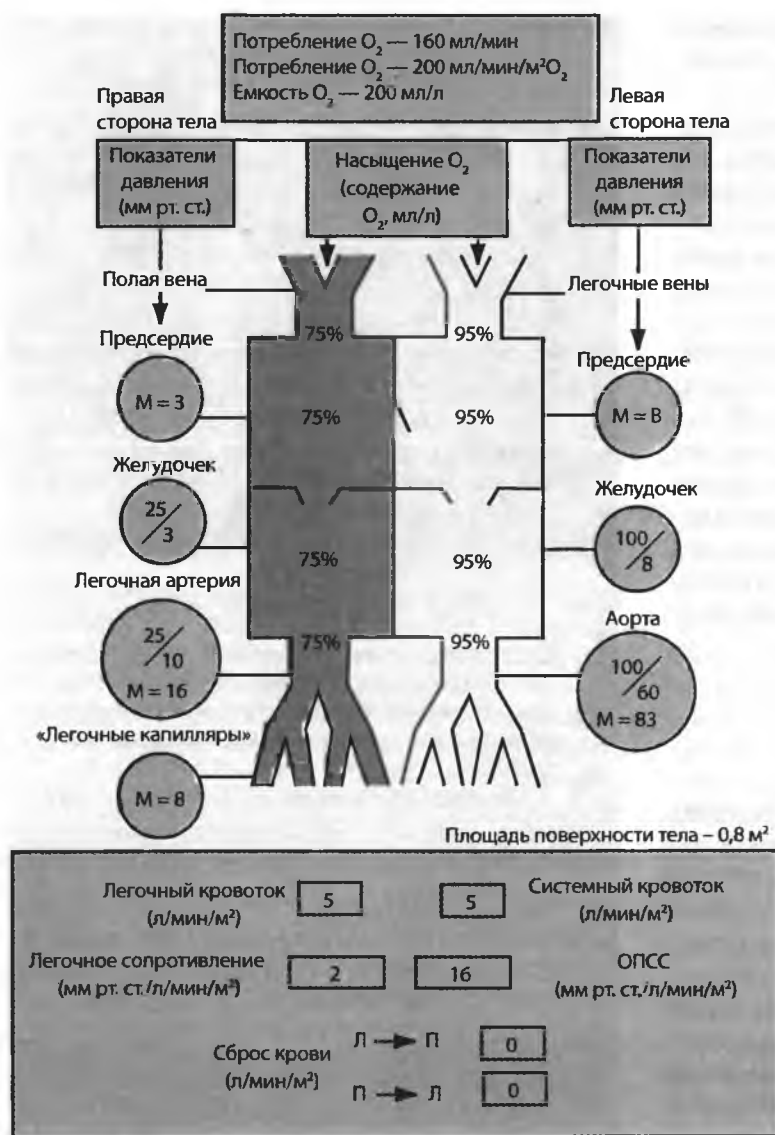


Рис. 517.22. Диаграмма гемодинамики в норме с показателями давления, содержания кислорода и его насыщения (%) (Nadas A. S., Fyler D. C. Pediatric Cardiology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1972):

Л — левый; П — правый

ство контрастного материала; сразу же после этого начинается съемка кинетоангиограмм с частотой 15–90 раз в секунду. *Кинетоангиокардиография в двух плоскостях* позволяет детально оценить камеры сердца и кровеносные сосуды в двух плоскостях одновременно с однократным болюсным введением контрастного вещества. Эта методика является стандартом педиатрических кардиологических отделений, позволяя снизить объем вводимого контрастного материала и повысить безопасность процедуры. Для определения специфических анатомических аномалий используются различные проекции съемки (например, левая передняя косая или под углом к черепу). С целью диагностики и

хранения информации в последнее время все чаще используются цифровые методы лучевых исследований, которые исключают необходимость анализа рентгеновских снимков.

Быстрое введение в кровоток контрастного вещества под давлением не лишено риска, поэтому каждая инъекция должна быть тщательно спланирована. Контрастные препараты включают гипертонические растворы с небольшим содержанием органических производных йода, способных вызвать осложнения — тошноту, общее ощущение жара, симптомы со стороны ЦНС и аллергические реакции. Тщательная установка катетера перед инъекцией позволяет избежать введения лекар-

ственных средств в толщу миокарда. Гипертонический характер контрастного вещества может спровоцировать временное угнетение функции миокарда и падение АД с последующей тахикардией, увеличением сердечного выброса и переходом интерстициальной жидкости в сосудистое русло. Подобное перераспределение способно привести к временному усилению сердечной недостаточности у больных в критическом состоянии.

Катетеризация сердца

Консервативное лечение определенных дефектов сердца проводят с помощью инвазивной катетеризации сердца. Инвазивные методы включают баллонную дилатацию стенозированных клапанов и артерий, эмболизацию патологических сосудистых соустьев, закрытие с помощью катетера интра- и экстракардиальных дефектов. Процедура наиболее часто используется при *баллонной вальвулопластике*. Специальный катетер с баллоном в форме сосиски на конце проводят через суженный клапан. Быстрое наполнение баллона смесью контрастного материала и солевого раствора приводит к разрыву стенозированных тканей клапана — обычно в области шва с недостаточным сращением. Клапанный стеноз легочной артерии успешно лечится этим методом; у большинства пациентов ангиопластика пришла на смену хирургическим методам лечения в качестве процедуры выбора. Клинические ее результаты сходны с таковыми при открытой операции на сердце, однако стернотомия при этом не требуется, что снижает общие сроки госпитализации. Баллонная вальвулопластика при аортальном стенозе также дает прекрасные результаты, однако по аналогии с хирургическими методами лечения вальвулопластика дает большое число рецидивов по мере роста ребенка, что влечет повторное проведение подобных процедур. Общим осложнением вальвулопластики и оперативного вмешательства служит развитие клапанной недостаточности, имеющей более тяжелые последствия при поражении аортальных, а не легочных клапанов. Причиной тому служат более высокое давление в большом круге кровообращения и больший объем регургитации крови в полость желудочка.

Баллонная ангиопластика — процедура выбора для пациентов с рецидивом коарктации аорты после проведенной ранее операции. Мнение относительно преимуществ ангиопластики перед хирур-

гическим вмешательством у больных без операции в анамнезе противоречиво из-за сведений о развитии аневризмы в отдаленном периоде. Риск ангиопластики и вальвулопластики в левых отделах сердца выше у молодых пациентов, особенно у детей до года, из-за осложнений в области катетеризации бедренной артерии. Катетер малого сечения существенно снижает, но не исключает указанные осложнения. Иные показания к баллонной ангиопластике включают митральный стеноз, стеноз ветвей легочной артерии, обструкцию вен. Кроме того, этот метод используют для расширения искусственных соустьев после операции Маастарда и Сеннинга, а также в ходе баллонной предсердной септостомии (операции Рашкинда) при транспозиции магистральных артерий (см. п. 525.2).

Методика инвазивной катетеризации сердца с использованием *проволочных спиралей* была разработана для облитерации артериовенозных соустьев и легочных коллатеральных сосудов, которые могут иметь выраженные отрицательные последствия после хирургического лечения атрезии легочной артерии и дефекта межжелудочковой перегородки. Спираль используется для закрытия открытого артериального протока малого и среднего размера; эта процедура дает прекрасные результаты. У пациентов со стенозом ветви легочной артерии спорные результаты изолированной баллонной ангиопластики были дополнены использованием *внутрисосудистых стентов*, которые доставляются к нужному месту баллонным катетером и расправляются в просвете сосуда. По мере роста ребенка степень расправления стента можно менять. Установка стентов детям младшего возраста влечет множество трудностей, связанных с последующим ростом тела.

Применение эндоваскулярных методик для закрытия врожденных дефектов сердца дает хорошие результаты. В настоящее время проходят клиническое испытание несколько устройств (створки, кнопки или HELEX) для закрытия малых и средних дефектов межпредсердной перегородки. Устройства в виде зонтиков или мешков могут использоваться для закрытия большого открытого артериального протока, при котором применения спиралей недостаточно. У пациентов высокого риска, которые перенесли операцию Фонтена (см. п. 524.4), в перегородке между правым и левым отделом сердца часто создают маленькие оконца (фенестры), которые выступают в качестве кла-

пана Попова при повышенном давлении в правых отделах в ранний послеоперационный период. Их впоследствии закрывают с помощью эндоваскулярных методик. Из-за высокого риска стандартных оперативных вмешательств пациентам с верхушечным дефектом межжелудочковой перегородки в ее мышечной части, особенно при наличии сопутствующих дефектов сердца, закрывают дефект эндоваскулярно с использованием устройств в виде створки. Устройства для закрытия дефектов межпредсердной перегородки были рекомендованы FDA для широкого применения.

ЛИТЕРАТУРА

Аускультация сердца и фонокардиография

McNamara D. G. Value and limitations of auscultation in the management of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 93.

Mills P., Craige E. Echophonocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 20: 337.

Newburger J. W., Rosenthal A., Williams R. G. et al. Noninvasive tests in the initial evaluation of heart murmurs in children. *N Engl J Med* 1983; 308: 61.

Электрокардиография

Garson A. The Electrocardiogram in Infants and Children: A Systematic Approach. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

Garson A., Dick M., Fournier A. et al. The long QT syndrome in children: An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866.

Lipman B. F., Massey E. F. Clinical Scalar Electrocardiography. — Chicago: Year Book, 1984.

Marriott H. Rhythm Quizlets Self Assessment. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.

Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M. et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993; 88: 782.

Эхокардиография

Allan L. D. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol* 2000; 24: 324–30.

Frommelt M. A., Frommelt P. C. Advances in echocardiographic diagnostic modalities for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 427–39.

Sahn D. J., Vick G. W. 3rd. Review of new techniques in echocardiography and magnetic resonance imaging as applied to patients with congenital heart disease. *Heart* 2001; 86(Suppl. 2): 1141–53.

Silverman N. H. Pediatric Echocardiography. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.

Stevenson J. G. Role of intraoperative transesophageal echocardiography during repair of congenital cardiac defects. *Acta Paediatr Suppl* 1995; 410: 23–33.

Todros T. Prenatal diagnosis and management of fetal cardiovascular malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 105–9.

Van Der Velde M. E., Perry S. B. Transesophageal echocardiography during interventional catheterization in congenital heart disease. *Echocardiography* 1997; 14: 513–28.

Нагрузочные тесты

Braden D. S., Strong W. F. Cardiovascular responses to exercise in children. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1255.

James F. W., Blomqvist C. G., Freed M. D. et al. Standards for exercise testing in the pediatric age group: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 1982; 66: 1377.

Nixon P. A., Joswiak M. L., Fricker F. J. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr* 1996; 129: 362.

Sullivan I. D. Prenatal diagnosis of structural heart disease: Does it make a difference to survival? *Heart* 2002; 87: 405–6.

Washington R. L., van Gundy J. C., Cohen C. et al. Normal aerobic and anaerobic exercise data for North American school-age children. *J Pediatr* 1988; 112: 223.

Рентгенография, МРТ и радионуклидное исследование

Didier D., Higgins C. B., Fisher M. R. et al. Congenital heart disease: Gated MR imaging in 72 patients. *Radiology* 1986; 158: 227.

Hurwitz R. A. Quantitation of aortic and mitral regurgitation in the pediatric population: Evaluation by radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 252.

Nienaber C. A., Rehders T. C., Fratz S. Detection and assessment of congenital heart disease with magnetic resonance techniques. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999; 1: 169–84.

Strife J. L., Sze R. W. Radiographic evaluation of the neonate with congenital heart disease. *Radiol Clin North Am* 1999; 37: 1093–107.

Wolfson B. J. Radiologic interpretation of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 71–89.

Катетеризация сердца

Allen H. D., Mullins C. E. Results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol* 1990; 65: 772.

Kreutzer J. Transcatheter intervention in the neonate with congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 137–57.

McMahon C. J., El-Said H. G., Grifka R. G. et al. Redilation of endovascular stents in congenital heart disease: Factors implicated in the development of restenosis and neointimal proliferation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 521–6.

Moore J. W., Ing F. F., Drummond D. et al. Transcatheter closure of surgical shunts in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 636–40.

Moore P., Lock J. E. Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease. — Boston: Kluwer, 2000.

O'Laughlin M. P., Slack M. C., Grifka R. G. et al. Implantation and intermediate-term follow-up of stents in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 88: 605.

Shaddy R. E., Boucek M. M., Sturtevant J. E. et al. Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993; 87: 793–9.

Simpson J. M., Moore P., Teitel D. F. Cardiac catheterization of low birth weight infants. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1372–7.

Walsh K. P. Interventional cardiology. *Arch Dis Child* 1997; 76: 6.

Раздел 3

Врожденные пороки сердца

Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)

Глава 518

Распространенность и генетическая основа врожденных пороков сердца

Распространенность. Врожденные пороки сердца имеют место у 0,5–0,8 % живых новорожденных. Частота пороков выше при гибели плода (3–4 %), самопроизвольных абортax (10–25 %) и недоношенных новорожденных (около 2 %, за исключением случаев открытого артериального протока). Эти показатели не включают случаи пролапса митрального клапана, открытого артериального протока у недоношенных новорожденных, а также двустворчатого аортального клапана (у 1–2 % взрослых людей). Врожденные пороки сердца у новорожденных имеют широкий спектр клинических проявлений и степеней тяжести: у 2–3 детей на 1000 новорожденных симптомы заболевания появляются уже на первом году жизни. Точный диагноз порока удается установить в 40–50 % случаев к 1-й неделе жизни, а в 50–60 % случаев — к 1-му месяцу жизни. Успехи паллиативной и радикальной хирургии в последние 20 лет позволили резко повысить процент детей с врожденными пороками сердца, которые

доживают до взрослого возраста. Однако несмотря на эти успехи пороки сердца остаются ведущей причиной смерти детей с врожденными пороками развития. В табл. 518.1 приведена относительная частота наиболее распространенных врожденных пороков сердца.

Большая часть врожденных пороков сердца хорошо переносится плодом из-за параллельной природы системы его кровообращения. Даже самый тяжелый порок (синдром гипоплазии левых отделов сердца) у плода компенсирован. В этом случае весь сердечный выброс из правого желудочка поступает через артериальный проток в нисходящую и восходящую части аорты (в последнем случае имеет место ретроградное заполнение кровью). После рождения овальное окно и артериальный проток закрываются, что сопровождается яркими гемодинамическими проявлениями порока (см. гл. 525). Одним значимым исключением является тяжелая недостаточность трикуспидального клапана. При этом пороке (например, при аномалии Эбштейна; см. п. 524.7) параллельный тип кровообращения плода не способен компенсировать нагрузку объемом на правые отделы сердца. По этой причине у плода развивается сердечная недостаточность, которая часто сопровождается выпотом в плевральную полость и полость перикарда, а также асцитом (неиммунная водянка плода).

Таблица 518.1

Относительная частота основных врожденных пороков сердца*

Порок	Процент от всех пороков
Дефект межжелудочковой перегородки	25–30
Дефект межпредсердной перегородки по типу ostium secundum	6–8
Открытый артериальный проток	6–8
Коарктация аорты	5–7
Тетрада Фалло	5–7
Клапанный стеноз легочной артерии	5–7
Аортальный стеноз	4–7
d-транспозиция магистральных артерий	3–5
Гипоплазия левого желудочка	1–3
Гипоплазия правого желудочка	1–3
Общий аортолегочный ствол	1–2
Полное anomальное впадение легочных вен	1–2
Атрезия трехстворчатого клапана	1–2
Единственный желудочек	1–2
Отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка	1–2
Другие	5–10

* Этот перечень исключает открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных, двустворчатый аортальный клапан, физиологический периферический стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана.

Несмотря на то что наиболее существенные изменения кровообращения происходят сразу же после рождения, признаки врожденного порока сердца могут возникать и в более поздние сроки. На протяжении первых нескольких недель жизни отмечается снижение легочного сосудистого сопротивления, сброс крови слева направо через внутрисердечные дефекты усиливается, что сопровождается активацией клинической симптоматики. Таким образом, у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки сердечная недостаточность часто появляется на 1–3-м месяце жизни (см. п. 520.6). Тяжесть различных пороков может существенно изменяться по мере роста ребенка; к примеру, некоторые дефекты межжелудочковой перегородки с течением времени уменьшаются либо исчезают вовсе. И напротив, стеноз аортального устья и клапанный стеноз легочной артерии могут быть выражены незначительно в период новорожденности, однако по мере увеличения клапанного отверстия и повышения сердечного выброса состояние ребенка заметно ухудшается (см. п. 521.5). Во всех случа-

ях врач обязан соблюдать настороженность в отношении сопутствующих врожденных аномалий, способных отрицательно повлиять на прогноз пациента (см. табл. 516.2).

Этиология. Причина большинства врожденных пороков сердца неизвестна; в последнее время наметился прогресс понимания их генетической основы. Полагают, что их большая имеет многофакторную природу и развивается в результате комбинации генетической предрасположенности и влияния окружающей среды. Небольшой процент врожденных пороков сердца связан с генетическими аномалиями, в особенности с трисомией 21, 13, 18 и с синдромом Тернера: поражение сердца отмечают более чем у 90 % пациентов с трисомией по 18 хромосоме, у 50 % пациентов с трисомией 21 и у 40 % детей с синдромом Тернера. Предполагают влияние иных генетических факторов на развитие врожденных пороков сердца. Так, некоторые типы дефекта межжелудочковой перегородки (например, надгребневый) более распространены у детей в Азии. Риск врожденного порока сердца существенно повышается при соответствующей патологии у лиц первой степени родства (у родителей или родных братьев, сестер).

Растущий перечень врожденных пороков сердца связан с особыми хромосомными аномалиями; некоторые из них обусловлены дефектом особых генов. FISH позволяет врачу произвести быстрый скрининг подозрительных случаев после обнаружения специфической хромосомной аномалии.

Хорошо описана одна из генетических причин врожденных пороков сердца — делеция крупного участка хромосомы 22q11, известного как критическая область Ди Джорджи. Частота этой делеции составляет 1:4000 живых новорожденных. Пороки сердца при делеции 22q11 чаще всего сочетаются с синдромом Ди Джорджи, либо Шпринцена (велокардиофациальный синдром). CATCH22 отражает основные компоненты этого синдрома (Cardiac defects — пороки сердца, Abnormal facies — аномалии строения лица, Thymic hypoplasia — гипоплазия тимуса, Cleft palate — расщелина нёба, Hypocalcaemia — гипокальциемия). К специфическим аномалиям строения сердца относят конусостоловые дефекты (тетрада Фалло, артериальный ствол, отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка) и дефекты жаберных дуг (коарктация аорты, прерванная дуга аорты, правосторонняя дуга аорты). Иногда присутствуют аномалии строения

дыхательных путей, например трахеомаляция или бронхомаляция. При отсутствии этой делеции у родителей риск рождения ребенка с пороком крайне низок, однако при ее наличии этот риск повышается до 50 %.

Иные структурные поражения сердца, которые связаны со специфическими хромосомными аномалиями, включают семейный дефект предсердной перегородки по типу *ostium secundum* в сочетании с нарушением внутрисердечной проводимости (фактор транскрипции NKX2.5 на участке 5q35), синдром Алажилля (*Jagged1* на 20p12) и синдром Вильямса (мутации гена эластина на 7q11). Известные генетические причины врожденных пороков сердца представлены в табл. 518.2.

Случаи семейной кардиомиопатии также требуют медико-генетического консультирования. Гипертрофическая кардиомиопатия связана с миссенс-мутациями гена тяжелой цепи β -миозина на хромосоме 14, гена сердечного тропонина Т на 1q3, α -тропомиозина на 15q2, сердечного миозинсвязывающего протеина С на 11q11. X-сцепленные кардиомиопатии обусловлены мутацией гена дистрофина в участке Xp21, которая также служит причиной мышечных дистрофий (см. табл. 518.2). Генетическая причина наследуемых аритмий (чаще всего, синдрома удлинённого QT) сводится к мутации генов, кодирующих субъединицы калиевых и натриевых каналов сердца (см. табл. 518.2).

От 2 до 4 % случаев врожденных пороков сердца связано с известными условиями окружающей среды либо нежелательными факторами со стороны матери, включающими тератогенные факторы (сахарный диабет у матери, фенилкетонурия, СКВ, фетальный синдром краснухи, употребление матерью некоторых лекарственных препаратов и химических веществ — препараты лития, этанол, варфарин, талидомид, антимаболиты, противосудорожные средства) (см. табл. 516.2). Сопутствующие экстракардиальные аномалии при конкретных синдромах встречаются у 25 % пациентов с врожденными пороками сердца (см. табл. 516.1).

Обнаружены половые различия в распространенности некоторых пороков сердца. Транспозиция магистральных артерий и обструкция выносящего тракта левого желудочка несколько чаще встречаются у мальчиков (приблизительно 65 % случаев), дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки и клапанный стеноз легочной артерии — у девочек. Различия в частоте врожденных пороков

сердца в зависимости от расовой принадлежности не обнаружены. Исключение составляют особые пороки (например, транспозиция магистральных артерий), которые более распространены среди белых.

Генетическое консультирование. Родители ребенка с врожденным пороком сердца должны пройти генетическое консультирование относительно возможности пороков у будущих детей (см. т. 1, гл. 32). За исключением синдромов, при которых доказана мутация одного гена, большинство врожденных пороков сердца связывают с многофакторным наследованием, что сопровождается низким риском повторного появления порока у других детей. Частота врожденных пороков сердца в обычной популяции составляет около 0,8 %; при наличии этой патологии у первого ребенка или у одного из родителей риск повышается до 2–6 %. Риск порока у второго ребенка семьи в значительной мере зависит от типа порока у первого ребенка. Когда два родственника первой степени имеют такие пороки, риск развития сходной патологии у ребенка повышается до 20–30 %. Если у двух детей в семье обнаруживают врожденные пороки сердца, то их тип в большинстве случаев аналогичен типу пороков у родственников первой степени (например, конусостоловые пороки, пороки с обструкцией левых отделов сердца, дефекты АВ-перегородки). Степень тяжести порока может варьировать, равно как и наличие сопутствующих дефектов. Некоторые типы пороков (например, пороки с обструкцией левых отделов сердца) могут иметь более высокие показатели рецидивов из-за наличия легких и клинически незначимых дефектов у иных членов семьи (например, трехстворчатый аортальный клапан). Беседа с квалифицированным специалистом в области генетического консультирования — самый надежный способ предоставления информации относительно риска рецидива порока в семье.

Эхокардиография плода повышает процент выявления врожденных пороков у пациентов высокого риска (см. т. 1, п. 36.5). Разрешение и точность этого метода далеки от совершенства, поэтому родителям следует предупредить о возможном ложноотрицательном результате исследования (т. е. о сохранении риска порока даже при нормальных результатах эхокардиографии). Врожденные пороки сердца способны к развитию в процессе внутриутробного роста; к примеру, умеренный аортальный стеноз с нормальным размером левого желудочка в 18 нед. беременности может развиваться в атрезию

Таблица 518.2

Генетическая основа врожденных заболеваний сердца

Заболевание сердечно-сосудистой системы	Локализация гена	Ген
<i>Нарушения структуры сердца</i>		
САТСН22 (синдром Ди Джорджи, велокардиофациальный синдром)	22q11	Неизвестен
Семейный дефект межпредсердной перегородки с АВ-блокадой	5q35	Nkx2.5
Синдром Алажилля (гипоплазия желчного протока, нарушение структуры правых отделов сердца)	20q12	Jagged1
Синдром Холт-Орама (нарушение строения конечностей, дефект межпредсердной перегородки)	12q2	TBX5
Трисомия 21 (дефект АВ-перегородки)	21q22	Неизвестен
Семейное аномальное впадение легочных вен	4p13-q12	Неизвестен
Синдром Нунан (стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, гипертрофическая кардиомиопатия)	12q24	PTPN11
Синдром Эллиса-Ван-Кревельда (хондрэктодермальная дисплазия — полидактилия, дефект межпредсердной перегородки)	4p16	EVC
Синдром Чар (черепно-лицевые аномалии, дефекты конечностей, открытый артериальный проток)	5p12-21/1	TFAP2B
Синдром Вильямса (надклапанный аортальный стеноз, стеноз ветвей легочной артерии, гиперкальциемия)	7q11	Ген эластана
Синдром Марфана (слабость соединительной ткани, дилатация корня аорты)	15q21	Ген фибриллина
Семейные пороки, связанные с обратным расположением органов (обратное расположение внутренних органов, сложные врожденные пороки сердца)	Xq24-2q7 1q42 9p13-21	ZIC3 Неизвестен DNAI1
<i>Кардиомиопатии</i>		
Гипертрофическая кардиомиопатия	14q1	Ген тяжелой цепи β -миозина
	15q2	Ген α -тропомииозина
	1q31	Ген тропонина Т
	19p13.2-19q13.2	Ген тропонина I
	11p13-q13	Ген миозинсвязывающего протеина С
	12q23	Ген регуляторных легких цепей медленного миозина сердца
	13p21	Ген основных легких цепей медленного миозина предсердий
Гипертрофическая кардиомиопатия с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта	7q3	Неизвестен
Дилатационная кардиомиопатия	Xp21	Ген дистрофина
	Xp28	G4.5
	1q32, 1p1-1q1, 2q31, 3p22-25, 9q13-22, 10q21-23, 15q14	Неизвестен
<i>Аритмии</i>		
Полная АВ-блокада	19q13	Неизвестен
Синдром удлиненного интервала QT		
LQT1 (аутосомно-доминантный тип наследования)	11p15.5	KVLQT1 (K ⁺ -канал)
LQT2 (аутосомно-доминантный тип наследования)	7q35	HERG (K ⁺ -канал)
LQT3 (аутосомно-доминантный тип наследования)	3p21	SCN5A (Na ⁺ -канал)
LQT4 (аутосомно-доминантный тип наследования)	4q25-27	Неизвестен

Заболевание сердечно-сосудистой системы	Локализация гена	Ген
LQT5 (аутосомно-доминантный тип наследования)	21q22-q22	KCNE1 (K ⁺ -канал)
LQT6	21q22.1	KCNE2 (K ⁺ -канал)
Синдром Джеруэлла-Ланге-Нилсена (аутосомно-рецессивный тип наследования, врожденная глухота)	11p15.5	KVLQT1 (K ⁺ -канал)
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	14q23-q24, 1q42-q43, 14q12-q22, 3p23, 17q21	Неизвестен
Семейная фибрилляция предсердий	10q22-q24	Неизвестен
Семейная фибрилляция желудочков	3p21-p24	SCN5A

аорты с гипоплазией левого желудочка к 34 нед. из-за снижения кровотока через предсердие, желудочек и аорту на протяжении последней половины беременности.

Основной фактор при оценке возможности женщины с оперированным либо неоперированным врожденным пороком сердца выносить плод — это состояние сердечно-сосудистой системы матери. В случае легкого врожденного порока сердца или после успешного оперативного вмешательства по поводу более тяжелого порока нормальное протекание беременности вполне вероятно. Однако у женщины с недостаточной функцией сердечно-сосудистой системы увеличение гемодинамической нагрузки в связи с беременностью представляет риск как для нее, так и для плода. Частота самопроизвольных аборт при тяжелом врожденном пороке сердца у матери весьма велика (особенно при цианотических пороках). Риск для матери в подобной ситуации также весьма значителен. С молодой женщиной, перенесшей радикальную или паллиативную операцию по поводу врожденного порока сердца, важно обсудить различные методы контрацепции. Кроме того, во время родов этим женщинам крайне важна антибиотикопрофилактика инфекционного эндокардита.

ЛИТЕРАТУРА

- Brennan P., Young I. D. Congenital heart malformations: Aetiology and associations. *Semin Neonatal* 2001; 6: 17–25.
- Donnai D., Karmiloff-Smith A. Williams syndrome; from genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 97: 164–71.
- Epstein J. A., Buck C. A. Transcriptional regulation of cardiac development: Implications for congenital heart disease and DiGeorge syndrome. *Pediatr Res* 2000; 48: 717–24.

- Ferencz C., Rubin J. D., McCarter R. J. et al. Congenital heart disease: Prevalence at live-birth. The Baltimore – Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31.
- Fyler D. C., Buckley D. P., Hellenbrand W. E., Cohn H. E. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980; 65: 376.
- Gelb B. D. Genetic basis of syndromes associated with congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 188–94.
- Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 1–10.
- Harvey R. P. NK-2 homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 1996; 178: 203.
- Payne R. M., Johnson M. C., Grant J. W. et al. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 494.
- Schott J. J., Benson D. W., Basson C. T. et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281: 108–11.
- Strauss A. W., Johnson M. C. The genetic basis of pediatric cardiovascular disease. *Semin Perinatol* 1996; 20: 564.
- Whittemore R., Wells J. A., Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1459–67.
- Wilson D. I., Burn J., Scambler P., Goodship J. DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 50: 852.

Глава 519

Обследование ребенка младшего или старшего возраста с врожденным пороком сердца

Первоначальное обследование ребенка при подозрении на врожденный порок сердца включает систематический подход с учетом трех основных

принципов. Во-первых, врожденные дефекты можно разделить на две крупные группы в зависимости от наличия или отсутствия цианоза с помощью физикального обследования и данных пульс-оксиметрии. Во-вторых, указанные две группы можно дополнительно разделить в зависимости от результатов рентгенографии грудной клетки, а именно — от характера легочного рисунка (усиление, ослабление, нормальная картина). Наконец, по данным ЭКГ можно определить наличие гипертрофии правого и/или левого желудочков. Характер сердечных тонов, а также наличие и характеристики сердечных шумов позволяют дополнительно сузить диагностический поиск. Окончательный диагноз подтверждают по результатам эхокардиографии и/или катетеризации сердца.

Нецианотические врожденные пороки сердца

Классификация нецианотических врожденных пороков сердца основана на той преимущественной физиологической нагрузке, которую они оказывают на сердце. И хотя большая часть пороков нарушает несколько физиологических функций, в классификации важно обратить внимание на основную патологическую нагрузку. Самые распространенные пороки сопровождаются *нагрузкой объемом*, а среди них пороки со сбросом крови слева направо. Недостаточность АВ-клапанов и некоторые типы кардиомиопатии — другая причина повышенной нагрузки объемом. Второй основной класс нецианотических пороков характеризуется увеличенной *нагрузкой давлением* чаще всего из-за обструкции оттока из желудочков (например, при аортальном стенозе, клапанном стенозе легочной артерии) либо сужения одного из крупных сосудов (например, при коарктации аорты). В дифференциальной диагностике основных классов нецианотических пороков с перегрузкой объемом или давлением используют рентгенографию грудной клетки и электрокардиографию.

Пороки с увеличенной нагрузкой объемом. Наиболее распространенные пороки этой группы со сбросом крови слева направо (см. гл. 520) — это дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, АВ-канал, открытый артериальный проток. Характерной патофизиологической особенностью этих пороков служит соустье между малым и большим кругом кровообращения, приводящее к

шунтированию оксигенированной крови обратно в легкие. Количественно оценивают такое шунтирование, определяя соотношение легочного и системного кровотока, или Q_p/Q_s . Соотношение 2:1 свидетельствует, что легочный кровоток в 2 раза выше нормы.

Направление и объем сброса крови через это соустье зависит от его размера, относительного легочного и системного давления, а также от резистентности сосудов. Указанные факторы весьма динамичны и могут существенно изменяться с возрастом: по мере взросления ребенка внутрисердечный дефект может уменьшаться в размере, а высокое в периоде новорожденности легочное давление снижается до обычного для взрослых уровня в течение нескольких недель жизни. Длительное воздействие высокого давления и высокой скорости кровотока в малом круге кровообращения приводит к постепенному повышению легочного сосудистого сопротивления (реакция Эйзенменгера, см. п. 527.2). Таким образом, даже при большом дефекте межжелудочковой перегородки возможны низкий объем шунтирования крови и незначительная симптоматика в течение нескольких первых недель жизни. По мере снижения легочного сосудистого сопротивления на протяжении нескольких первых недель жизни объем шунтирования крови слева направо, а также симптоматика усиливаются.

Увеличение объема легочного кровотока снижает податливость легких и повышает работу дыхательных мышц. Жидкость пропотевает в интерстициальное пространство и альвеолы, вызывая отек легких. У ребенка развивается *сердечная недостаточность* — тахипноз, западение межреберных промежутков, раздувание крыльев носа и влажные хрипы. Вместе с тем термин «сердечная недостаточность» здесь не отражает истинную картину: фракция выброса левого желудочка в несколько раз превышает норму, однако большая его часть оказывается неэффективной из-за возврата обратно в легкие. Для поддержания высокого выброса из левого желудочка увеличиваются ЧСС и ударный объем посредством активации симпатической нервной системы. Повышение уровня катехоламинов периферической крови в сочетании с увеличением работы дыхательной мускулатуры обуславливает рост общего потребления кислорода, которое часто превосходит возможности сердечно-сосудистой системы по его доставке. Избыточное потребление

кислорода вызывает потливость, раздражительность, задержку развития. Происходит ремоделирование сердца с преимущественной дилатацией и, в меньшей степени, с гипертрофией. При отсутствии лечения легочное сосудистое сопротивление начинает расти; по прошествии нескольких лет жизни объем сброса крови снижается, что в итоге способно привести к изменению направления шунта (синдром Эйзенменгера, см. п. 527.2).

К порокам с избыточной нагрузкой объемом на сердце относят недостаточность клапанов сердца (см. гл. 522) и кардиомиопатию (см. гл. 532). Недостаточность предсердно-желудочковых клапанов чаще всего встречается у пациентов с частичным или полным дефектом АВ-перегородки (дефект межпредсердной перегородки, АВ-канал). При таких пороках комбинация сброса крови слева направо и недостаточности предсердно-желудочковых клапанов увеличивает нагрузку объемом с более тяжелыми симптомами. Изолированная недостаточность трикуспидального клапана наблюдается при аномалии Эбштейна (см. п. 524.7). Недостаточность одного из полулунных клапанов часто сочетается со стенозом; однако недостаточность аортального клапана может встречаться у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки, расположенным чуть ниже этого клапана (надгребневый дефект).

В отличие от сброса крови слева направо, при котором сама функция сердца обычно не изменена или усилена, при кардиомиопатиях отмечается обратная ситуация. Данное патологическое состояние влияет на сократимость кардиомиоцитов в фазу систолы и/или расслабление в диастолу. Угнетение функции сердца сопровождается ростом давления наполнения предсердий и желудочков; как следствие повышенного капиллярного давления развивается отек легких. Основные причины кардиомиопатии у детей младшего и старшего возраста — вирусный миокардит, метаболические расстройства и генетические дефекты (см. гл. 532).

Пороки с увеличенной нагрузкой давлением. Общей патофизиологической причиной этих состояний служит обструкция нормального кровотока. Наиболее часто встречается обструкция оттока из желудочков: клапанный стеноз легочной артерии, аортальный стеноз и коарктация аорты (см. гл. 521). Менее распространены варианты обструкции зоны притока в желудочки: трикуспидальный или митральный стеноз и трехпредсердное сердце.

Обструкция выходного отдела желудочков может быть на уровне клапанов, под ними (например, двухкамерный правый желудочек, субаортальная перегородка), либо над ними (например, стеноз ветви легочной артерии либо надклапанный аортальный стеноз). За исключением тяжелой обструкции сердечный выброс поддерживается на должном уровне, а симптомы сердечной недостаточности незначительны или вовсе отсутствуют. Компенсация обычно связана с увеличением толщины стенки сердца (гипертрофия), на поздних стадиях присоединяется и дилатация.

Иная клиническая картина наблюдается при тяжелой обструкции, чаще всего в раннем периоде новорожденности. Критическое состояние новорожденного возможно в течение нескольких часов после рождения. Тяжелый стеноз легочной артерии (*критический стеноз легочной артерии*) приводит к недостаточности правых отделов сердца (гепатомегалия, периферические отеки), а также к цианозу из-за сброса крови справа налево через овальное окно. Тяжелый аортальный стеноз в период новорожденности (*критический аортальный стеноз*) характеризуется недостаточностью как левых отделов сердца (отек легких, нарушение перфузии), так и правых (гепатомегалия, периферические отеки) с быстрым прогрессированием и развитием шока. У детей старшего возраста тяжелый стеноз легочной артерии приводит к недостаточности правых отделов сердца без цианоза за исключением случаев сохраненных путей для сброса крови справа налево (например, сохранение проходимости овального окна).

Коарктация аорты у детей старшего возраста и подростков обычно проявляется гипертензией в верхней части тела и снижением пульса на нижних конечностях. В период ранней новорожденности коарктация имеет незначительные проявления из-за присутствия открытого артериального протока. У этих пациентов открытый аортальный конец протока может служить проводником крови для частичного шунтирования в обход обструкции. При окончательном закрытии протока симптоматика резко усиливается.

Врожденные цианотические пороки

Эту группу врожденных пороков сердца можно дополнительно разделить по патофизиологическому принципу: кровоток в легочной артерии снижен

(тетрада Фалло, атрезия легочной артерии с интактной перегородкой, атрезия трехстворчатого клапана, anomальное впадение легочных вен с их обструкцией) либо повышен (транспозиция магистральных артерий, единственный желудочек, открытый артериальный проток, anomальное впадение легочных вен без обструкции). Для первоначального разделения этих пороков используют данные рентгенографии грудной клетки.

Цианотические пороки со сниженным легочным кровотоком. Эти пороки должны включать обструкцию легочного кровотока (на уровне трехстворчатого клапана, правого желудочка либо клапанов легочной артерии) и путь, по которому системная венозная кровь может шунтироваться из правых в левые отделы сердца и, следовательно, поступать в системный кровоток (через открытый артериальный проток, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки). К распространенным порокам этой группы относят атрезию трехстворчатого клапана, тетраду Фалло, различные формы единого желудочка со стенозом легочной артерии (см. гл. 524). Выраженность цианоза при этих пороках зависит от степени обструкции легочного кровотока. При легкой обструкции цианоз в покое отсутствует. В условиях стресса у пациентов может наблюдаться гиперцианотический приступ. В свою очередь, при тяжелой обструкции легочный кровоток может зависеть от проходимости артериального протока. При закрытии этого протока в течение нескольких первых дней жизни у новорожденного развиваются глубокая гипоксемия и шок.

Цианотические пороки с увеличенным легочным кровотоком. Эта группа пороков не связана с обструкцией легочного кровотока. Причиной цианоза служит либо патологическое вентрикуло-артериальное соустье либо общее смещение крови малого и большого круга кровообращения в сердце (см. гл. 525). Транспозиция магистральных артерий — наиболее распространенный порок из первой группы: аорта берет начало из правого желудочка, легочная артерия — из левого. Системная венозная кровь, возвращаясь в правое предсердие, выбрасывается обратно в тело, а оксигенированная кровь возвращается в легкие через левое предсердие. Наличие овального окна и открытого артериального протока обеспечивает небольшое смешение крови в ранний период новорожденности; при их закрытии развивается выраженный цианоз.

Пороки общего смешения крови включают такие дефекты, как общее предсердие или желудочек, anomальное впадение легочных вен и открытый артериальный проток (см. гл. 525). При них лишенная кислорода венозная системная кровь и оксигенированная кровь из легочного круга кровообращения полностью смешиваются в сердце; в результате насыщение крови кислородом аналогично в аорте и легочной артерии. При отсутствии обструкции легочного кровотока у новорожденных отмечается комбинация цианоза и сердечной недостаточности. И напротив, при наличии стеноза легочной артерии у детей развивается изолированный цианоз по аналогии с тетрадой Фалло.

ЛИТЕРАТУРА

- Lister G., Moreau G., Moss M., Talner N. S.* Effect of alteration of oxygen transport on the neonate. *Semin Perinatol* 1984; 8: 192.
- Lister G., Pitt B. R.* Cardiopulmonary interactions in the infant with congenital heart disease. *Clin Chest Med* 1983; 4: 219.
- Mar D. D., Ritter D. G.* Factors influencing systemic oxygen saturation in complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1973; 31: 742.
- Talner N. S.* The physiology of congenital heart disease. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology / A. Garson, T. J. Bricker, D. J. Fisher, S. R. Neish (eds.)*. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. — P. 1107–18.

Глава 520

Нецианотические врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо

520.1. ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект может быть в любой части предсердной перегородки (дефект по типу *ostium secundum*, *ostium primum*, дефект межпредсердной перегородки венозного синуса) в зависимости от нарушения нормального эмбрионального развития той или иной структуры (см. гл. 514). Реже встречается

почти полное отсутствие межпредсердной перегородки с образованием функционально единого предсердия. Изолированный дефект межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* составляет 7 % общего числа врожденных пороков сердца. Большая часть дефектов межпредсердной перегородки носит спорадический характер; ауто-сомно-доминантный тип наследования имеет место при синдроме Холт—Орама (гипоплазия или отсутствие лучевой кости, АВ-блокада I степени, дефект межпредсердной перегородки).

Изолированное открытое овальное окно с недостаточностью его заслонки — весьма распространенный эхокардиографический признак у новорожденных. Обычно он не имеет гемодинамической значимости и не рассматривается как дефект межпредсердной перегородки; вместе с тем открытое овальное окно может иметь значение при наличии иных структурных дефектов сердца. При иной аномалии строения сердца, приводящей к повышению давления в правом предсердии (например, стеноз или атрезия легочной артерии, патология трехстворчатого клапана, дисфункция правого желудочка), возможно шунтирование крови через открытое овальное окно в левое предсердие с развитием цианоза. Из-за особой анатомической структуры овального окна сброс крови слева направо по прошествии периода новорожденности встречается нечасто. В случае высокой нагрузки объемом или гипертензии в левом желудочке (например, вследствие митрального стеноза) овальное окно может значительно расширяться для выраженного сброса крови слева направо. Закрытое заслонкой овальное окно, через которое, однако, может проникать зонд, встречается у 15–30 % взрослых. Изолированное открытое овальное окно не требует хирургического лечения, хотя при этом существует риск парадоксальной (справа налево) эмболии.

520.2. ДЕФЕКТ ПО ТИПУ OSTIUM SECUNDUM

Дефект по типу *ostium secundum* в области овальной ямки — самая распространенная форма дефекта межпредсердной перегородки в сочетании с нормальной структурой АВ-клапанов. Описан пролапс митрального клапана в сочетании с этим дефектом, однако клиническая значимость такого сочетания невелика. Дефекты по типу *ostium secundum* могут быть одиночными либо множественными (фе-

нестрированная межпредсердная перегородка); у детей старшего возраста с клинической картиной порока дефект может составлять 2 см и более. Крупный дефект может распространяться вниз по направлению к нижней полой вене и отверстию веночного синуса, вверх в сторону верхней полой вены либо кзади. У лиц женского пола этот порок встречается в 3 раза чаще по сравнению с мужским. Частичное аномальное впадение легочных вен, связанное преимущественно с правой верхней легочной веной, может также наблюдаться при дефекте по типу *ostium secundum*.

Патофизиология. Степень сброса слева направо зависит от размера дефекта, относительной податливости правого и левого желудочков, а также относительного сосудистого сопротивления в малом и большом круге кровообращения. При крупном дефекте отмечается значительный сброс насыщенной кислородом крови из левого в правое предсердие (рис. 520.1). Эта кровь дополняет объем обычного венозного возврата в правое предсердие и выбрасывается через правый желудочек в легкие. При крупном дефекте соотношение легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s) составляет 2:1 или даже 4:1. Малая выраженность симптоматики у новорожденных с дефектом межпредсердной перегородки объясняется структурой правого желудочка (наличие менее податливой массивной мышечной стенки), которая ограничивает сброс слева направо. По мере взросления ребенка и снижения легочного сосудистого сопротивления стенка правого желудочка становится тоньше, а сброс крови слева направо через дефект межпредсердной перегородки повышается. Большой поток крови через правые отделы сердца приводит к увеличению правого предсердия и желудочка, а также к расширению легочной артерии. Левое предсердие может быть увеличено, однако левый желудочек и аорта не изменены в размерах. Несмотря на большой легочный кровоток, давление в легочной артерии обычно не изменено из-за отсутствия сужений высокого давления между большим и малым кругом кровообращения. Легочное сосудистое сопротивление остается низким на протяжении всего детского возраста, у подростков возможен рост этого показателя с итоговым развитием обратного сброса крови и цианоза.

Клинические проявления. У ребенка с дефектом *ostium secundum* клиническая симптоматика обычно отсутствует; порок можно случайно обнару-

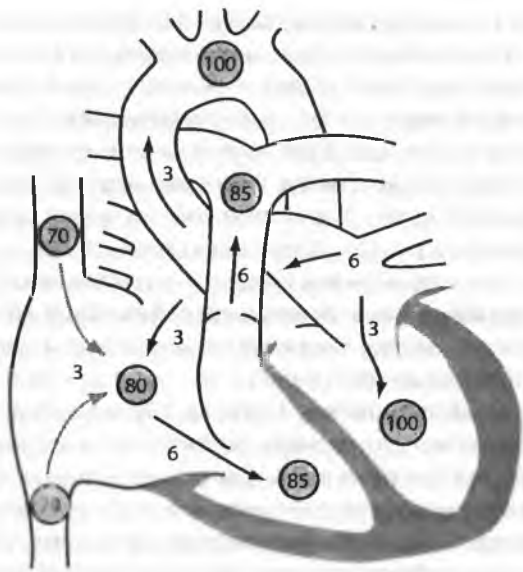


Рис. 520.1. Патофизиология дефекта межпредсердной перегородки. Цифры в кружке — показатели насыщения кислородом, цифры рядом со стрелками — объем кровотока (л/мин/м²). Схема сердца при соотношении легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s), равном 2:1. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие из полых вен в количестве 3 л/мин/м² и смешивается с дополнительными 3 л насыщенной кислородом крови в результате сброса крови слева направо через дефект межпредсердной перегородки. В итоге увеличивается насыщение кислородом крови в правом предсердии. 6 л крови проходят через трехстворчатый клапан, вызывая громкий мезодиастолический шум. Насыщение кислородом в правом желудочке может быть несколько выше из-за неполного смешения на уровне предсердий. Проходя через выходной отдел правого желудочка, поток объемом 6 л/мин вызывает громкий мезосистолический шум. 6 л возвращаются в левое предсердие, причем 3 из них шунтируются в правые отделы через дефект, а оставшиеся 3 л, минуя митральный клапан, поступают в левый желудочек, а затем в аорту (нормальный сердечный выброс)

жить при физикальном обследовании. Даже весьма крупный дефект редко вызывает развитие сердечной недостаточности в детском возрасте. У детей младшего возраста возможна задержка развития, позже снижается переносимость физической нагрузки. Часто бывает, что степень ее ограничений родители не замечают до послеоперационного периода, когда у ребенка заметно ускоряется развитие, увеличивается физическая активность.

Физикальные признаки порока весьма характерны, но выражены незначительно, потому требуется тщательное исследование сердца, особен-

но аускультация. Обследование грудной клетки позволяет в ряде случаев обнаружить сердечный горб. У левого края грудины удается пальпировать систолическое выбухание левого желудочка. При аускультации отмечается громкий I тон сердца, а иногда — тон изгнания в легочную артерию. У большинства пациентов выражено расщепление II тона сердца независимо от фазы дыхания. В свою очередь, продолжительность выброса из правого желудочка зависит от фазы дыхания; при этом на вдохе отмечается увеличение объема правого желудочка и более позднее закрытие клапана легочной артерии. При дефекте межпредсердной перегородки диастолический объем правого желудочка постоянно повышен, а время выброса увеличено во всех фазах дыхательного цикла. Выслушивается среднечастотный нежный систолический шум выброса, который иногда сопровождается дрожанием; его максимальная выраженность отмечается в середине левого края и по верхнему краю грудины. Причиной его служит увеличенный кровоток через выходной отдел правого желудочка в легочную артерию, а вовсе не низкий ток крови через дефект перегородки. У нижней части левого края грудины часто слышен кратковременный громкий мезодиастолический шум в результате прохождения избыточного объема крови через трехстворчатый клапан. Этот признак, который лучше всего выслушивается с помощью стетоскопа, отражает соотношение Q_p/Q_s , равное как минимум 2:1.

Диагностика. По результатам рентгенографии грудной клетки отмечается различная степень увеличения правого предсердия и желудочка в зависимости от объема сброса крови. Легочная артерия увеличена, как и кровенаполнение легких. Выраженность этих проявлений варьирует в широких пределах, в легких случаях они малозаметны. Увеличение сердца лучше видно в боковой проекции, поскольку правый желудочек выступает вперед и его объем увеличивается. По данным ЭКГ отмечаются признаки перегрузки объемом правого желудочка; электрическая ось сердца QRS не смещена либо незначительно смещена вправо. Иногда отмечается небольшое замедление проводимости в правом желудочке (комплекс rsR' в правых грудных отведениях).

Эхокардиография свидетельствует о перегрузке объемом правого желудочка, включая увеличение правого желудочка в конце диастолы, уплощение и патологическую подвижность межжелудочко-

вой перегородки. В норме перегородка во время систолы смещается назад, а при диастоле — вперед. При перегрузке правого желудочка объемом и нормальном легочном сосудистом сопротивлении отмечается обратное движение перегородки (в систолу — вперед) либо полное отсутствие ее движения. Расположение и размер дефекта хорошо видны по данным двухмерной эхокардиографии с характерным увеличением яркости изображения по краям дефекта (Т-артефакт). Сброс крови подтверждается при доплеровском исследовании в импульсном режиме либо цветном доплеровском исследовании. У пациентов с классическими признаками гемодинамически значимого дефекта межпредсердной перегородки по результатам физического обследования и рентгенографии грудной клетки при условии подтверждения дефекта с помощью эхокардиографии катетеризация сердца перед оперативным вмешательством не требуется. Исключение составляют пожилые пациенты, когда возникает вопрос об уровне легочного сосудистого сопротивления.

При подозрении на дефект межжелудочковой перегородки объем сброса крови не может быть точно определен с помощью неинвазивных методов. При наличии косвенных признаков повышения легочного давления проводят *катетеризацию сердца*, позволяющую подтвердить наличие дефекта, оценить объем сброса крови и давление в легочной артерии. Содержание кислорода в крови из правого предсердия может быть существенно выше по сравнению с верхней полой веной. Этот признак не имеет большой диагностической значимости, так как встречается при частичном аномальном впадении легочных вен в правое предсердие, при дефекте межжелудочковой перегородки в присутствии недостаточности трехстворчатого клапана, дефекте АВ-перегородки в сочетании со сбросом крови из левого желудочка в правое предсердие, а также при соустье аорты и правого предсердия (например, при разрыве аневризмы синуса Вальсальвы). Давление в правых отделах сердца обычно не изменено, однако в области выносящего тракта из правого желудочка возможен небольшой либо умеренный градиент давления (<25 мм рт. ст.) из-за функционального стеноза, обусловленного избыточным кровотоком. Легочное сосудистое сопротивление в большинстве случаев в норме. Объем сброса крови различен и зависит от размера дефекта; в ряде случаев он достигает объема 20 л/мин/м².

Вентрикулография, выполняемая с помощью катетера в дефекте межпредсердной перегородки или в правой верхней легочной вене, позволяет обнаружить сам дефект, а также расположение места впадения правой верхней легочной вены. В свою очередь, легочная ангиография отражает дефект в левофазе (возвращение контраста в левые отделы сердца после прохождения через легкие).

Прогноз и осложнения. Дефект межпредсердной перегородки у доношенного новорожденного может закрыться самостоятельно. Дефект межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* хорошо переносится в детском возрасте, а симптомы обычно отсутствуют до 20 лет и даже дольше. К поздним проявлениям относят легочную гипертензию, предсердные аритмии, недостаточность трикуспидального или митрального клапана и сердечную недостаточность. Впервые эти симптомы могут возникнуть при избыточной нагрузке объемом во время беременности. Инфекционный эндокардит развивается крайне редко, а антибиотикопрофилактика пациентам с изолированным дефектом межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* не показана. Постоперационные осложнения (сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий) более распространены у пациентов, которые перенесли операцию в возрасте старше 20 лет.

Дефект межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* обычно изолированный, хотя в ряде случаев может сочетаться с частичным аномальным впадением легочных вен, клапанным стенозом легочной артерии, дефектом межжелудочковой перегородки, стенозом ветви легочной артерии и сохранением левой верхней полой вены, а также с пролапсом митрального клапана и его недостаточностью. Дефект межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* входит в состав *синдрома Холт–Орама*, наследуемого по аутосомно-доминантному типу. Ген, ответственный за этот синдром, расположен в области 12q21–q22 хромосомы 12, носит название TBX5 и относится к транскрипционному семейству T-box. Семейная форма дефекта межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* сочетается с нарушением АВ-проводимости и обусловлена мутацией транскрипционного фактора Nkx2.5.

Лечение. Всем пациентам с клинической симптоматикой дефекта, а также при отсутствии симптомов, но наличии соотношения $Q_p/Q_s = 2:1$ по-

казано оперативное вмешательство либо закрытие дефекта при помощи эндоваскулярных устройств. Оптимальный возраст ребенка для плановой операции 1–7 лет. Летальность при открытой операции на сердце по закрытию дефекта составляет менее 1 %. У взрослых показатели осложнений и летальности после этих операций существенно выше; кроме того, повышен поздний риск развития аритмий. В настоящее время одобрены для общего применения устройства по закрытию дефектов межжелудочковой перегородки, которые вводят через вены при катетеризации сердца. У пациентов с малым дефектом межпредсердной перегородки по типу ostium secundum и минимальным сбросом крови слева направо хирургическое лечение дефекта не проводится. В настоящее время неясно, приводит ли небольшой дефект межпредсердной перегородки по типу ostium secundum к увеличению риска инсульта у взрослых и необходимо ли профилактическое закрытие дефекта в детском возрасте.

Результаты хирургических и эндоваскулярных методов закрытия крупных дефектов очень хорошие. Симптоматика порока быстро исчезает, а физическое развитие ускоряется. Размеры сердца нормализуются, а по данным ЭКГ снижается сила сокращений правого желудочка. Поздние аритмии менее характерны при раннем проведении хирургического лечения. Вместе с тем долговременный эффект эндоваскулярных методов закрытия дефекта пока неизвестны.

520.3. ДЕФЕКТ ВЕНОЗНОГО СИНУСА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект венозного синуса расположен в самой верхней части межпредсердной перегородки. Часто одна или несколько легочных вен (в большинстве случаев — правого легкого) аномально впадают в верхнюю полую вену. Иногда устье верхней полую вены расположено выше дефекта; в этом случае некоторая часть венозной крови из большого круга кровообращения поступает в левое предсердие, однако цианоз у этих больных развивается редко. Гемодинамические нарушения, клиническая картина, данные ЭКГ и рентгенографии сходны с таковыми при дефекте межпредсердной перегородки по типу ostium secundum. Диагноз обычно ставят по результатам двухмерной эхокардиографии. При

катетеризации сердца для уточнения места впадения вен катетер может попасть в правую легочную вену прямо из верхней полую вены. Коррекция анатомической структуры обычно требует наложения заплат для закрытия дефекта в процессе объединения места впадения аномальных вен и левого предсердия. Результаты хирургического лечения в большинстве случаев хорошие. Иногда дефекты венозного синуса распространяются и на нижнюю полую вену.

520.4. ЧАСТИЧНОЕ АНОМАЛЬНОЕ ВПАДЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Существуют пороки, при которых одна или несколько легочных вен аномально впадают в верхнюю или нижнюю полую вену, правое предсердие или коронарный синус с формированием сброса оксигенированной крови слева направо. Частичное аномальное впадение легочных вен обычно затрагивает одну вену одного из легких (в большинстве случаев — правого). При сопутствующем дефекте межпредсердной перегородки это обычно дефект венозного синуса (см. п. 520.3). При обнаружении дефекта венозного синуса межпредсердной перегородки по данным эхокардиографии необходимо искать сопутствующее частичное аномальное впадение легочных вен. Данные анамнеза, физического обследования, ЭКГ и рентгенографии аналогичны таковым для изолированного дефекта межпредсердной перегородки по типу ostium secundum. Иногда аномальное впадение вены в нижнюю полую вену удается обнаружить при рентгенографии органов грудной клетки в виде серповидной тени сосудистой плотности, расположенной у правой границы силуэта сердца (*синдром ятагана*); в этих случаях дефект межпредсердной перегородки обычно отсутствует, однако секвестрация легкого и патологическое артериальное снабжение этой доли встречаются довольно часто. Полное аномальное впадение легочных вен — цианотический порок, который обсуждается в п. 525.7. Результаты эхокардиографии в большинстве случаев позволяют подтвердить диагноз. Для уточнения места впадения легочных вен используют МРТ и КТ. В процессе катетеризации сердца можно обнаружить аномальное впадение легочных вен по данным селективной легочной ангиографии.

Прогноз порока благоприятен и сходен с таковым для дефекта межжелудочковой перегородки

по типу *ostium secundum*. При большом сбросе крови слева направо проводят хирургическое лечение. Сопутствующий дефект межпредсердной перегородки необходимо закрывать таким образом, чтобы отток из легочных вен осуществлялся непосредственно в левое предсердие. Хирургическое лечение изолированного аномального впадения легочной вены без дефекта межпредсердной перегородки может быть затруднительно; при небольшом объеме сброса крови оперативное вмешательство не проводят.

520.5. ДЕФЕКТЫ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (ПО ТИПУ *OSTIUM PRIMUM* И АВ-КАНАЛА ЛИБО ДЕФЕКТА ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ ПОДУШКИ)

Пороки, объединенные общим признаком дефекта АВ-перегородки, сгруппированы таким образом из-за того, что отражают спектр основных эмбриональных аномалий — неполноценность АВ-перегородки. Дефект *ostium primum* располагается в нижней части межпредсердной перегородки по верх митрального и трикуспидального клапанов. В большинстве случаев отмечается также расщелина передней створки митрального клапана. Функция трикуспидального клапана обычно не страдает, хотя некоторые аномалии створок все же присутствуют. Межжелудочковая перегородка не изменена.

При пороке, известном как *АВ-канал*, или дефект эндокардиальной подушки, имеет место непрерывный дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок с нарушением структуры предсердно-желудочковых клапанов. Тяжесть поражения этих клапанов варьирует в широких пределах; при полной форме АВ-канала существует единый предсердно-желудочковый клапан, общий для обоих желудочков. Он состоит из передней и задней створок, относящихся к межжелудочковой перегородке, а также латеральной створки в каждом желудочке. Этот порок распространен у детей с синдромом Дауна и может встречаться при стенозе легочной артерии.

Существуют *переходные варианты этих дефектов*, которые включают дефекты по типу *os-*

tium primum с расщелиной в передней створке митрального либо перегородочной створке трикуспидального клапана, небольшие дефекты межжелудочковой перегородки и (менее часто) дефект по типу *ostium primum* с нормальными предсердно-желудочковыми клапанами. У некоторых пациентов межпредсердная перегородка интактна, однако дефект верхнего отдела межжелудочковой перегородки напоминает проявления полного АВ-дефекта или АВ-канала. Данные пороки часто сопровождаются деформацией предсердно-желудочковых клапанов.

Патофизиология. Основная патология у пациентов с дефектом по типу *ostium primum* сводится к комбинации сброса крови слева направо через дефект межпредсердной перегородки и недостаточности митрального (а иногда и трикуспидального) клапана. Объем сброса крови обычно умеренный либо большой, степень митральной недостаточности легкая или умеренная, давление в легочной артерии нормальное или несколько повышено. Таким образом, патофизиология этих пороков сходна с таковой для дефекта межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum*.

При *АВ-септальной перегородке* сброс крови слева направо происходит как на уровне предсердий, так и желудочков (рис. 520.2). Дополнительный сброс крови может происходить из левого желудочка в правое предсердие из-за отсутствия АВ-перегородки. Характерные признаки — легочная гипертензия и тенденция к росту легочной сосудистой резистентности. Недостаточность атриоventрикулярных клапанов повышает нагрузку объемом на один или оба желудочка. Некоторый сброс крови справа налево может также быть на уровне предсердий и желудочков и вести к легкому, но значимому снижению насыщения кислородом артериальной крови. С течением времени прогрессирование поражения легочных сосудов увеличивает сброс крови справа налево до такой степени, что развивается цианоз (реакция Эйзенменгера; см. п. 527.2).

Клинические проявления. У многих детей с дефектом межпредсердной перегородки по типу *ostium primum* симптоматика отсутствует, а патологические признаки выявляются только в процессе физикального обследования. У пациентов с умеренным сбросом крови и легкой недостаточностью митрального клапана результаты физикального обследования аналогичны таковым при дефекте

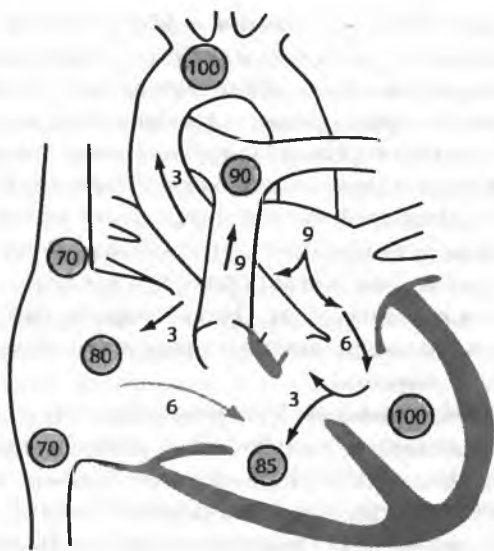


Рис. 520.2. Патофизиология дефекта АВ-перегородки (АВ-канала). Цифры в кружке — показатели насыщения кислорода, цифры рядом со стрелками — объем кровотока (л/мин/м²). Схема сердца при соотношения легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s), равном 3:1. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие из полых вен в количестве 3 л/мин/м² и смешивается с дополнительными 3 л насыщенной кислородом крови в результате сброса крови слева направо через дефект межпредсердной перегородки. В итоге увеличивается насыщение кислородом крови в правом предсердии. 6 л крови проходит через правую часть общего АВ-клапана, объединяясь с дополнительными 3 л насыщенной кислородом крови в результате ее сброса слева направо на уровне желудочков. Таким образом, насыщение кислородом крови в правом желудочке еще более возрастает. Проходя через выходной отдел правого желудочка, поток объемом 9 л/мин поступают в легкие. 9 л возвращаются в левое предсердие, причем 3 из них шунтируются в правые отделы через дефект, а оставшиеся 6 л проходят через левую часть общего АВ-клапана, вызывая громкий мезодиастолический шум. 3 л этого объема шунтируются слева направо через дефект межжелудочковой перегородки, а 3 л поступают в восходящую часть аорты (нормальный сердечный выброс)

межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* с наличием дополнительного шума на верхушке сердца, обусловленным недостаточностью митрального клапана.

При сборе анамнеза удается обнаружить сведения о снижении переносимости физической нагрузки и рецидивирующей пневмонии, особенно у детей с большим объемом сброса крови слева направо и при тяжелой недостаточности митрального кла-

пана. У пациентов отмечается умеренное либо выраженное увеличение сердца и усиление прекардиальной пульсации. К аускультативным признакам сброса крови слева направо относят нормальный либо усиленный I тон, выраженное расщепление II тона, систолический шум над легочной артерией, перед которым иногда выслушивается щелчок; низкочастотный мезодиастолический громкий шум в нижней части слева от грудины и/или на верхушке сердца в результате увеличенного кровотока через предсердно-желудочковые клапаны. Митральной недостаточности может сопутствовать грубый (иногда высокочастотный) голосистолический шум на верхушке, который распространяется в левую подмышечную область.

При *полном дефекте АВ-перегородки* застойная сердечная недостаточность и сопутствующая инфекция легких обычно развиваются в раннем возрасте и могут сопровождаться минимальными признаками цианоза. Печень увеличена; у ребенка отмечается задержка развития. Увеличение сердца умеренное или выраженное; систолическое дрожание удается обнаружить по левому краю грудины; возможны сердечный горб и прекардиальная пульсация. I тон сердца не изменен либо усилен, II тон расщеплен из-за выраженного легочного кровотока. Громкий низкочастотный мезодиастолический шум удается обнаружить в нижней части слева от грудины; систолический шум над легочной артерией обусловлен большим легочным кровотоком. Можно выслушать также грубый голосистолический шум на верхушке, характерный для митральной недостаточности.

Диагностика. *Рентгенография грудной клетки* у детей с полным дефектом АВ-перегородки часто обнаруживает выраженное расширение сердца за счет выступающих контуров предсердий и желудочков. Легочная артерия увеличена, кровенаполнение легких повышено.

У пациентов с полным дефектом АВ-канала имеют место четкие *ЭКГ-признаки*. К основным патологическим проявлениям относят: 1) смещение электрической оси *QRS* кверху во фронтальной плоскости, а также влево (в левый верхний либо правый верхний квадрант); 2) признаки нарушения деполяризации правого желудочка; 3) признаки гипертрофии обоих желудочков или изолированно правого желудочка; 4) нарушение проводимости в правом желудочке (комплекс *RSR'* в отведениях V_3R и V_1); 5) нормальные или высокие

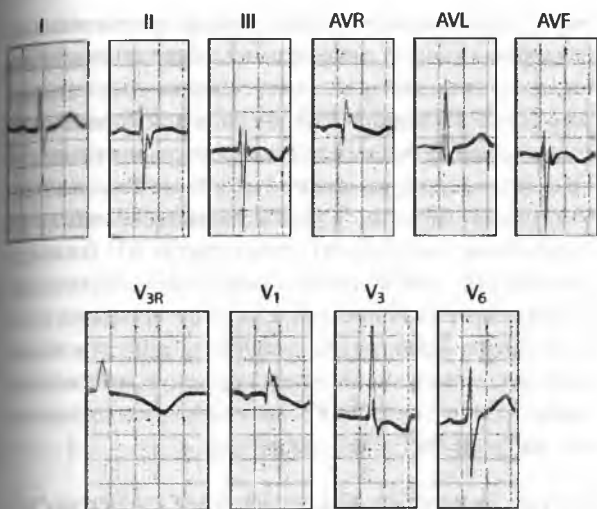


Рис. 520.3. Электрокардиограмма ребенка с АВ-каналом. Ось QRS расположена под углом 60° , в правом желудочке отмечаются нарушения проводимости (комплекс RSR' в отведениях V_1 и V_{3R} (скорость записи в отведении V_{3R} — 50 мм/с)

зубцы P; 6) периодическое увеличение интервала P-R (рис. 520.3).

К характерным признакам эхокардиограммы относят увеличение правого желудочка и распространение эха митрального клапана в область выносящего тракта левого желудочка; аномально низкое расположение АВ-клапанов, приводящее к S-образной деформации выносящего тракта левых отделов сердца, по результатам эхокардиографии и

ангиографии. В норме трехстворчатый клапан несколько смещен в сторону верхушки по сравнению с митральным. При дефекте АВ-перегородки оба клапана находятся на одном уровне из-за отсутствия самой АВ-перегородки. При полном дефекте АВ-перегородки эхо от межжелудочковой перегородки ослаблено — признак общего АВ-клапана (рис. 520.4). Импульсная и цветная доплеровская эхокардиография отражают сброс крови слева направо на уровне предсердий, желудочков либо из желудочка в предсердие, что позволяет полуколичественно оценить недостаточность АВ-клапана. Эхокардиография позволяет обнаружить точное место фиксации хорд общего АВ-клапана и сопутствующие пороки — открытый артериальный проток или коарктацию аорты.

Для подтверждения диагноза может потребоваться катетеризация сердца и ангиокардиография, хотя большую часть оперативных вмешательств можно провести и без этих исследований. Указанные методы позволяют оценить степень шунта слева направо, тяжесть легочной гипертензии, степень увеличения легочной сосудистой резистентности, а также степень недостаточности общего АВ-клапана. По данным оксиметрии удается обнаружить сброс крови как на уровне предсердий, так и желудочков. Насыщение кислорода на уровне предсердий не изменено либо незначительно снижено за исключением случаев тяжелого поражения легочных сосудов. У детей с дефектом межпредсердной перегородки по типу ostium primum дав-

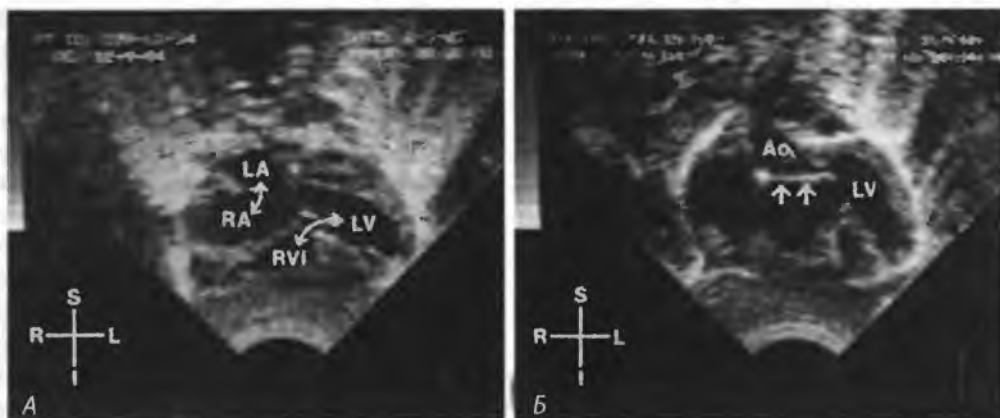


Рис. 520.4. Эхокардиограмма при АВ-канале:

А — исследование из четырехкамерного доступа, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, соответствующий крупному центральному соустью (стрелки); Б — исследование левого желудочка вдоль длинной оси. Типичная S-образная деформация, обусловленная передней створкой митрального клапана (стрелки); RA — правое предсердие; LA — левое предсердие; RVI — путь притока в правый желудочек; LV — левый желудочек; R — право; L — лево; S — верх; I — низ; Ao — аорта

ление в легочной артерии обычно нормально или несколько повышено. И напротив, при полном дефекте АВ-перегородки отмечается легочная гипертензия и увеличение давления в правом желудочке, а у пациентов старшего возраста — рост легочного сосудистого сопротивления (см. п. 527.2).

Селективная вентрикулография левого желудочка очень эффективна в диагностике дефектов АВ-перегородки. Деформация митрального или общего АВ-клапана и нарушение структуры выносящего тракта левого желудочка вызывает S-образную деформацию этого тракта. Патологически измененная передняя створка митрального клапана с зазубринами; имеет место митральная недостаточность с забросом крови как в левое, так и правое предсердие. Иногда обнаруживают непосредственный сброс крови из левого желудочка в правое предсердие.

Прогноз и осложнения. Прогноз полного дефекта АВ-перегородки зависит от выраженности сброса крови слева направо, степени легочного сосудистого сопротивления, а также тяжести недостаточности АВ-клапана. До внедрения в практику раннего радикального хирургического вмешательства смерть от сердечной недостаточности в раннем детстве была очень частой. У пациентов, которые выжили без операции, развивались обструкция легочных сосудов или, реже, стеноз легочной артерии. У большинства детей с дефектом по типу *ostium primum* и минимальным поражением АВ-клапанов клиническая симптоматика незначительная и не прогрессирует до 20–30-летнего возраста; такое течение сходно с таковым при дефекте межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum*.

Лечение. Лечение дефектов межпредсердной перегородки по типу *ostium primum* — хирургическое; доступ осуществляется через правое предсердие. На расщепленную створку митрального клапана через дефект межжелудочковой перегородки накладывают шов. Дефект межпредсердной перегородки закрывают с помощью заплат из искусственных материалов. Летальность при оперативном вмешательстве низкая. Хирургическое лечение полного дефекта АВ-канала более сложно, особенно у детей младшего возраста с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией. Из-за риска поражения легочных сосудов к 6–12 мес. жизни хирургическое вмешательство необходимо в раннем периоде новорожденности. Паллиативную операцию по перевязке легочной артерии выпол-

няют детям со слишком маленьким анатомическим размером органов либо при наличии сопутствующих пороков, которые существенно увеличивают риск ранней радикальной операции. Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок закрывают заплатами, дефекты АВ-клапана подвергают реконструкции. К осложнениям оперативного вмешательства относят ятрогенную АВ-блокаду, при которой необходим постоянный электрокардиостимулятор, избыточное сужение выходного отдела левого желудочка, требующее хирургической ревизии, а также конечное ухудшение митральной недостаточности с необходимостью протезирования митрального клапана сердца.

520.6. ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки — наиболее распространенный порок сердца, на долю которого приходится до 25 % врожденных пороков сердца. Дефект может отмечаться в любом отделе межжелудочковой перегородки, однако чаще всего он встречается в ее мембранозной части. Указанные дефекты имеют задненижнее расположение, спереди от перегородочной створки трикуспидального клапана. Дефекты межжелудочковой перегородки между наджелудочковым гребнем и сосочковыми мышцами конуса могут сочетаться со стенозом легочной артерии и другими компонентами тетрады Фалло (см. п. 524.1). Дефекты выше наджелудочкового гребня (надгребневые) встречаются менее часто; они располагаются сразу под клапаном легочной артерии и могут проникать в синус аорты, вызывая аортальную недостаточность. Дефекты средней части апикальной области межжелудочковой перегородки мышечного типа и могут быть как одиночными, так и множественными (перегородка по типу швейцарского сыра).

Патофизиология. Размер дефекта межжелудочковой перегородки — важный, но не единственный определяющий фактор объема сброса крови слева направо; к дополнительному фактору относят сопротивление легочного сосудистого русла по сравнению с большим кругом кровообращения. При небольшом размере (обычно менее 0,5 см²) дефект межжелудочковой перегородки носит название *рестриктивного*, а давление в правом желудочке остается нормальным. Более высокое давление в левом желудочке обуславливает сброс крови

слева направо; размер дефекта ограничивает объем сброса крови. При крупном *нерестриктивном* дефекте (обычно более 1 см^2) давление в правом и левом желудочках выравнивается. При этом направление сброса крови и его объем определяются соотношением легочного и системного сосудистого сопротивления (рис. 520.5).

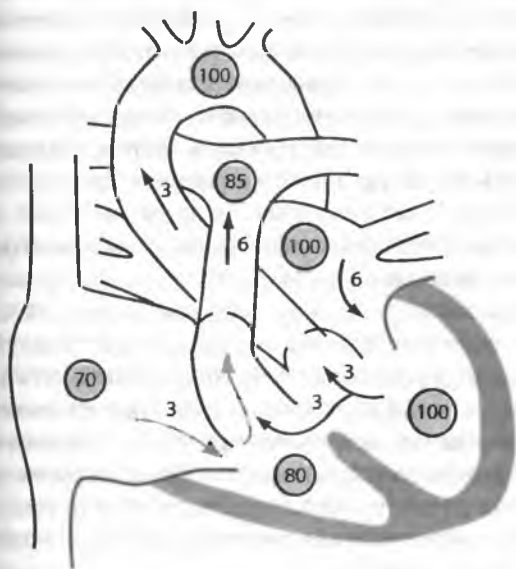


Рис. 520.5. Патофизиология крупного дефекта межжелудочковой перегородки. Цифры в кружках — показатели насыщения кислородом, цифры рядом со стрелками — объем кровотока (л/мин/м^2). Схема сердца при соотношении легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s), равном 2:1. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие из полой вены в количестве 3 л/мин/м^2 и проходит через трехстворчатый клапан. Дополнительные 3 л крови шунтируются слева направо через дефект межжелудочковой перегородки. В итоге происходит увеличение насыщения кислородом крови в правом желудочке. 6 л крови поступают в легкие. Насыщение кислородом крови в малом круге кровообращения может еще больше повыситься из-за его неполного смешения в правом желудочке. 6 л возвращаются в левое предсердие, проходят через митральный клапан, вызывая мезодиастолический шум. 3 л этого объема шунтируются слева направо через дефект межжелудочковой перегородки, а 3 л поступают в восходящую часть аорты (нормальный сердечный выброс)

После рождения у пациентов с крупным дефектом межжелудочковой перегородки легочное сосудистое сопротивление может оставаться выше нормы, поэтому объем сброса крови слева направо на первоначальном этапе ограничен. По мере про-

должающегося снижения легочного сосудистого сопротивления в первые несколько недель жизни из-за физиологической инволюции меди легочных артериол объем сброса крови слева направо растет. В итоге развивается значительный шунт слева направо с выраженной клинической симптоматикой. В большинстве случаев в раннем периоде после рождения легочное сосудистое сопротивление лишь слегка увеличено, а основной фактор легочной гипертензии — крайне высокий легочный кровоток. Однако у некоторых новорожденных с крупным дефектом межжелудочковой перегородки толщина меди легочных артерий не уменьшается. Длительное высокое систолическое давление и высокий кровоток в сосудах малого круга кровообращения приводят к обструкции и облитерации легочных артериол. Когда соотношение системного и легочного сопротивления приближается к значению 1:1, развивается двусторонний шунт; признаки сердечной недостаточности ослабевают, и возникает цианоз (реакция Эйзенменгера; см. п. 527.2).

Выраженность внутрисердечных шунтов обычно описывают по соотношению Q_p/Q_s . Если сброс крови слева направо небольшой ($Q_p/Q_s < 1,75:1$), заметного увеличения камер сердца не происходит и сосуды малого круга кровообращения остаются без изменений. При большом сбросе крови ($Q_p/Q_s > 2:1$) развивается перегрузка объемом левого предсердия и желудочка, что влечет гипертензию в легочной артерии и правом желудочке. Легочный ствол, левое предсердие и левый желудочек при этом расширяются.

Клинические проявления. Клиническая картина варьирует в зависимости от размера дефекта, легочного кровотока и давления в малом круге кровообращения. Наиболее распространены *небольшие дефекты межжелудочковой перегородки* с минимальным сбросом крови слева направо и нормальным давлением в легочной артерии. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, а признаки поражения сердца обнаруживают при плановом физикальном обследовании. Характерен громкий грубый или дующий голосистолический шум, максимальный в нижней части у левого края грудины, часто сопровождающийся дрожанием. В некоторых случаях шум прекращается до II тона преимущественно из-за закрытия дефекта в конце систолы. Короткий грубый систолический шум в области верхушки у новорожденного часто служит проявлением небольшого дефекта межжелудочковой пе-

регородки в ее мышечной части. Сразу после рождения сброс крови слева направо может быть ограничен из-за высокого давления в правых отделах сердца; по этой причине в первые несколько дней жизни систолический шум может отсутствовать. У недоношенных новорожденных этот шум может появляться раньше вследствие более быстрого снижения легочного сосудистого сопротивления.

Крупный дефект межжелудочковой перегородки с избыточным легочным кровотоком приводит к одышке, затруднению кормления, задержке роста, выраженной потливости, рецидивирующей легочной инфекции и ранней сердечной недостаточности. Цианоз обычно отсутствует, однако при инфекционных заболеваниях или плаче кожные покровы иногда становятся смуглыми. Характерны сердечный горб, выбухание по левому краю грудины, систолическое дрожание, латеральное смещение верхушечного толчка и верхушечной пульсации. Голосистолический шум при крупном дефекте обычно менее грубый, чем при малом, он дующий из-за отсутствия выраженного градиента давления по обе стороны дефекта. Еще менее вероятен такой шум в период новорожденности. Легочный компонент II тона может усиливаться вследствие легочной гипертензии. Наличие мезодиастолического низкочастотного шума на верхушке обусловлено повышенным кровотоком через митральный клапан и отражает соотношение Q_p/Q_s , равное 2:1 или более. Этот шум лучше выслушивается стетоскопом.

Диагностика. У пациентов с малым дефектом межжелудочковой перегородки данные *рентгенографии грудной клетки* могут быть нормальными, иногда отмечаются незначительная кардиомегалия и усиленный легочный рисунок. *ЭКГ* обычно в норме, иногда с признаками гипертрофии левого желудочка. Наличие гипертрофии правого желудочка наводит на мысль о существенном дефекте, а также легочной гипертензии или сопутствующем пороке, например стенозе легочной артерии. При крупных дефектах межжелудочковой перегородки по данным *рентгенографии грудной клетки* отмечается выраженная кардиомегалия за счет обоих желудочков, левого предсердия и легочной артерии. Интенсивность легочного рисунка повышается; развивается выраженный отек легких с выпотом в плевральную полость. По данным *ЭКГ* — гипертрофия обоих желудочков; зубцы *P* могут быть раздвоенными либо заостренными.

При *двухмерной эхокардиографии* можно обнаружить расположение и размер дефекта межжелудочковой перегородки. При небольших дефектах, особенно в мышечной части перегородки, визуализацию проводят с помощью цветного доплеровского исследования, поскольку иные методы эхокардиографии обычно неэффективны. При дефекте перепончатой части тонкая мембрана (названная *аневризмой межжелудочковой перегородки*, но состоящая из ткани трехстворчатого клапана) способна частично прикрывать дефект и ограничивать сброс крови слева направо. Эхокардиография позволяет также оценить объем шунта, определяя степень перегрузки объемом левого предсердия и желудочка; без сопутствующих пороков эти показатели довольно точно отражают объем сброса крови слева направо. Импульсное доплеровское исследование позволяет определить рестриктивный характер дефекта путем оценки градиента давления. Такой подсчет помогает установить давление в правом желудочке и оценить риск раннего поражения сосудов малого круга кровообращения. Кроме того, эхокардиография информативна при недостаточности аортального клапана или пролапса его створок при надгребневых дефектах межжелудочковой перегородки.

Гемодинамику дефекта межжелудочковой перегородки можно оценить в процессе *катетеризации камер сердца*. Катетеризацию выполняют только при неизвестном объеме сброса крови после всестороннего клинического обследования, при несоответствии лабораторных и клинических данных, а также при подозрении на поражение сосудов малого круга кровообращения. Пульс-оксиметрия указывает на повышенное содержание кислорода в правом желудочке. Поскольку при некоторых дефектах кровь выбрасывается непосредственно в легочную артерию, подобное повышение можно обнаружить лишь случайно при исследовании крови из легочной артерии. Небольшие рестриктивные дефекты межжелудочковой перегородки характеризуются нормальным давлением в правых отделах сердца и нормальной легочной сосудистой резистентностью, крупные нерестриктивные дефекты — примерно одинаковым давлением в малом и большом круге кровообращения. Вместе с тем легочный кровоток может в 2–4 раза превышать системный кровоток. У пациентов с такой гипердинамической легочной гипертензией легочное сосудистое сопротивление повышено совсем незначительно (сопротивление

равно давлению, деленному на объем). При наличии синдрома Эйзенменгера систолическое и диастолическое давление в легочной артерии велико, степень сброса крови слева направо минимальна, а снижение насыщения кислородом в крови левого желудочка значительно. Число, локализацию и размеры дефектов межжелудочковой перегородки можно установить по данным вентрикулографии левого желудочка. Контрастный материал проникает через дефект и окрашивает содержимое правого желудочка и легочной артерии.

Прогноз и осложнения. Течение заболевания у ребенка с дефектом межжелудочковой перегородки зависит в значительной степени от размера последнего. Большое число (30–50 %) мелких дефектов закрывается самостоятельно, чаще всего в течение первых 2 лет жизни. Мелкие дефекты в мышечной части более склонны к самостоятельному закрытию (до 80 %), чем дефекты перепончатой части (до 35 %). Большинство этих случаев происходит до 4-летнего возраста, хотя они известны и у взрослых. Дефект межжелудочковой перегородки часто сопровождается образованием ее аневризмы, что ограничивает объем сброса крови. У большинства детей с мелкими дефектами клиническая симптоматика отсутствует, равно как и признаки увеличения сердца, давления в легочной артерии или повышения сосудистой резистентности. Вместе с тем у этих пациентов длительное время отмечается риск инфекционного эндокардита. Долговременные исследования у взрослых с неоперированным дефектом межжелудочковой перегородки показали, что распространенность аритмии, субаортального стеноза или плохой переносимости физической нагрузки у них существенно выше. Совет по борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у детей Американской кардиологической ассоциации постановил, что изолированные мелкие дефекты межжелудочковой перегородки без гемодинамических нарушений не являются показанием к оперативному вмешательству. Снижение риска открытых операций на сердце позволило считать возможными плановые операции по закрытию всех дефектов межжелудочковой перегородки в среднем детском возрасте.

Реже происходит самостоятельное закрытие средних либо крупных дефектов межжелудочковой перегородки, хотя даже крупные дефекты в сочетании с сердечной недостаточностью могут уменьшиться или полностью закрыться (последнее

наблюдается в 8 % случаев). У детей с крупными дефектами чаще отмечаются повторные респираторные инфекции и сердечная недостаточность, несмотря на оптимальное лечение. В большинстве случаев сердечная недостаточность проявляется задержкой развития ребенка. Высокий легочный кровоток сопровождается легочной гипертензией. Без оперативного лечения у таких детей высок риск поражения легочных сосудов.

Пациенты с дефектом перегородки, особенно надгребневым, рискуют иметь недостаточность аортального клапана (см. п. 520.7). У небольшого числа пациентов с дефектом перегородки имеется приобретенный надклапанный стеноз выносящего тракта правого желудочка, который впоследствии обеспечивает защиту малого круга кровообращения от кратковременного эффекта избыточной циркуляции и длительного последствия поражения сосудов малого круга кровообращения. У этих пациентов возможно изменение клинической картины от симптоматики дефекта межжелудочковой перегородки со значительным сбросом крови слева направо до проявлений дефекта перегородки со стенозом легочной артерии. Сброс крови может уменьшиться в объеме либо даже приобрести обратное направление (справа налево; см. гл. 524). В каждом случае необходима дифференциальная диагностика этого состояния и реакции Эйзенменгера (см. п. 527.2).

Лечение. Родителям детей с малым дефектом межжелудочковой перегородки следует сообщить об относительно благоприятной его природе и об отсутствии необходимости ограничивать физическую нагрузку ребенка. В настоящее время хирургическое лечение этих пороков не требуется. Для снижения риска инфекционного эндокардита необходимо уделять особое внимание гигиене полости рта, профилактике кариеса молочных и постоянных зубов, проводить обязательную антибиотикопрофилактику при посещении стоматолога, даже по поводу удаления зубного камня, при тонзиллэктомии, аденоидэктомии и других хирургических манипуляциях в полости ротоглотки, а также при инвазивных процедурах мочепоолового тракта и нижних отделов ЖКТ (см. гл. 530). Контроль состояния пациентов следует проводить в ходе регулярного физикального обследования с использованием лабораторных методов до момента самостоятельного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. Для контроля развития ле-

гочной гипертензии или стеноза легочной артерии используют электрокардиографию, позволяющую легко обнаружить признаки гипертрофии правого желудочка. Эхокардиографию применяют для оценки возможного развития патологии выносящего тракта левого желудочка (субаортальная мембрана или недостаточность аортального клапана) и для подтверждения самостоятельного закрытия дефекта.

У детей с крупным дефектом межжелудочковой перегородки лечение преследует две цели — контролировать прогрессирование сердечной недостаточности и предупреждать поражение сосудов малого круга кровообращения. Консервативные меры направлены на лечение сердечной недостаточности и поддержание нормального роста и развития (см. гл. 535). При успешном своевременном лечении объем сброса крови снижается, а состояние пациента улучшается (особенно на протяжении первого года жизни). Врач должен отличать клинические проявления, обусловленные снижением размера дефекта и реакцией Эйзенменгера. Поскольку в большинстве случаев оперативное вмешательство сопряжено с небольшим риском для пациента, при отсутствии эффекта от консервативной терапии показано хирургическое лечение. Оперативное вмешательство на первом году жизни позволяет предупредить поражение сосудов легких.

Хирургическое лечение дефекта межжелудочковой перегородки проводят пациентам любого возраста с крупным дефектом и отсутствием эффекта от консервативной терапии в виде снижения симптоматики и нормализации физического развития. Детям в возрасте 6–12 мес. с крупным дефектом в сочетании с легочной гипертензией это лечение показано даже при эффективной консервативной терапии; детям старше 24 мес. — при соотношении $Q_p/Q_s > 2:1$. Пациентам с надгребневым дефектом межжелудочковой перегородки любых размеров обычно показано хирургическое лечение из-за высокого риска недостаточности аортального клапана (см. п. 520.7). Тяжелое поражение легочных сосудов не является противопоказанием к процедуре закрытия дефекта межжелудочковой перегородки.

Результаты хирургического лечения обычно очень хорошие, а осложнения, требующие длительного лечения (например, остаточный сброс крови с необходимостью повторной операции

либо АВ-блокада, требующая установки водителя ритма), редки. В осложненных случаях или при обнаружении порока у недоношенного младенца выполняют паллиативную процедуру — перевязку легочной артерии с последующей радикальной операцией в старшем детском возрасте. Риск оперативного вмешательства более высок при дефектах в мышечной части перегородки, особенно при верхушечных и множественных (по типу швейцарского сыра) дефектах. При наличии яркой клинической картины может потребоваться перевязка легочной артерии с последующим снятием лигатуры и закрытием дефектов в более позднем возрасте. В настоящее время изучают возможность использования складных эндоваскулярных устройств для закрытия верхушечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки.

После устранения сброса крови слева направо гипердинамический тип кровотока исчезает, размер сердца уменьшается (рис. 520.6), исчезает прекордиальное дрожание и шумы, регрессирует гипертензия в легочной артерии. Состояние пациента существенно улучшается. Развитие ребенка в большинстве случаев нормализуется, а медикаментозное лечение более не требуется. На протяжении следующих 1–2 лет наблюдается скачкообразный рост ребенка. В некоторых случаях после успешной операции у пациента может сохраняться незначительный мезосистолический шум на протяжении нескольких мес. Долговременный прогноз после оперативного вмешательства очень хороший. Пациенты с мелким дефектом межжелудочковой перегородки, а также перенесшие хирургическое лечение без остаточных явлений рассматриваются как группа стандартного риска в медицинском страховании.

520.7. НАДГРЕБНЕВЫЙ ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Надгребневый дефект межжелудочковой перегородки осложняется пролапсом аортального клапана в просвет дефекта и его недостаточности (50–90 % случаев). Несмотря на небольшую распространенность этой патологии в общей популяции (5 % всех дефектов межжелудочковой перегородки), ее

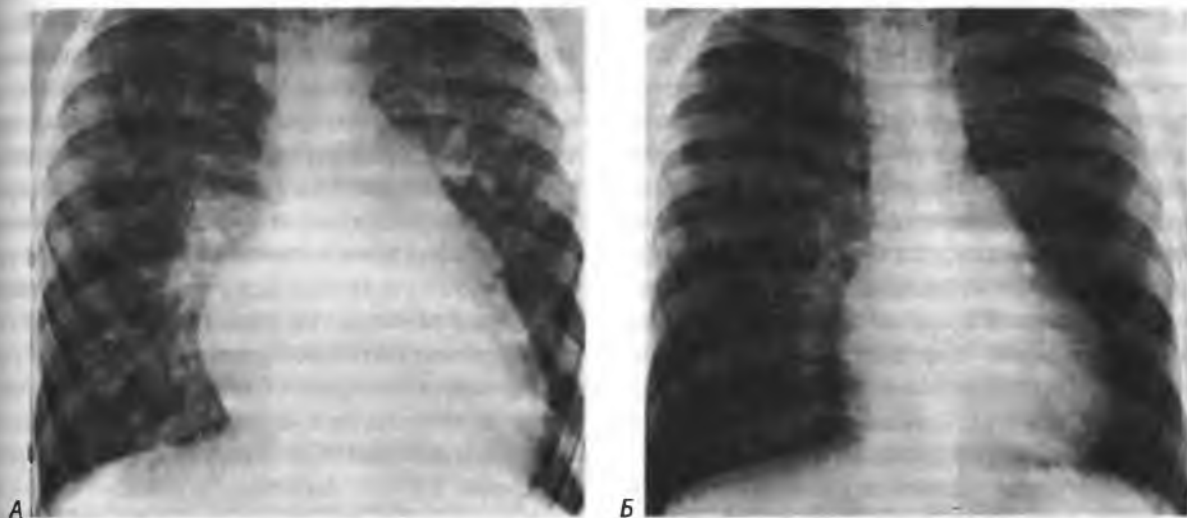


Рис. 520.6. (А) Рентгенограмма больного с дефектом межжелудочковой перегородки, большим сбросом крови слева направо и легочной гипертензией до операции. Выраженная кардиомегалия, выступающий легочный ствол и признаки избыточного кровотока в легких. (Б) Рентгенограмма того же больного через 3 года после хирургического закрытия дефекта. Размер сердца уменьшен; легочный рисунок в норме

частота у азиатских детей максимальна. Дефект межжелудочковой перегородки небольшого или среднего размера расположен спереди и снизу от клапана легочной артерии на перегородке выносящего тракта, выше наджелудочкового гребня. В редких случаях недостаточность аортального клапана сопровождается дефектом перепончатой части межжелудочковой перегородки. Правая или, реже, некоронарная створка аортального клапана пролабирует в дефект, вызывая частичное либо полное нарушение его проходимости. Такая окклюзия может ограничивать объем сброса крови слева направо и давать ложные представления о небольшом размере дефекта. Недостаточность аортального клапана остается нераспознанной до 8–10-летнего возраста или даже позже.

Ранее развитие сердечной недостаточности вследствие большого сброса крови слева направо отмечается редко, однако при отсутствии хирургического лечения весьма вероятно образование тяжелой недостаточности аортального клапана и левого желудочка. Шум надгребневого дефекта перегородки обычно выслушивается в середине либо верхней части слева у края грудины и иногда может быть спутан с шумом при стенозе легочной артерии. При наличии недостаточности аортального клапана ее физикальные проявления (диастолический шум и высокое пульсовое давление)

могут комбинироваться с симптоматикой дефекта межжелудочковой перегородки. Указанные клинические признаки следует отличать от проявлений открытого артериального протока или иных дефектов с обратным током крови в аорте.

Клинические проявления варьируют в широких пределах — от легкой недостаточности аортального клапана и небольшого сброса крови слева направо до выраженной недостаточности аортального клапана с крайней степенью кардиомегалии в подростковом возрасте. Для предотвращения аортальной недостаточности, даже в отсутствие симптоматики, показано закрывать надгребневый дефект межжелудочковой перегородки в момент постановки такого диагноза. При развившейся аортальной недостаточности хирургическое лечение направлено на профилактику необратимых нарушений функций левого желудочка. Способы хирургического лечения зависят от степени поражения клапанов. В легких случаях показана вальвулопластика, в тяжелых — протезирование клапана с помощью аллотрансплантата или ауто-трансплантата клапана легочной артерии (клапан легочной артерии с проксимальным отделом легочного ствола переставляют в аортальную позицию, вшивают в него коронарные артерии, а в позицию клапана легочной артерии ставят аллотрансплантат) (см. п. 521.5).

520.8. ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

На протяжении внутриутробного развития большая часть крови из легочной артерии поступает через артериальный проток в аорту (см. гл. 515). Функциональное закрытие протока происходит в норме вскоре после рождения; при сохранении проходимости протока по мере снижения легочного сосудистого сопротивления кровь из аорты шунтируется в легочную артерию. Аортальный конец протока расположен дистально у места начала левой подключичной артерии; в легочную артерию проток впадает в месте ее бифуркации. Открытый артериальный проток встречается у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Этот дефект довольно распространен у детей, чья мать переболела краснухой на ранних сроках беременности. В последнем случае порок может вызвать выраженные гемодинамические нарушения с тяжелыми осложнениями (см. т. 1, п. 41.3).

Стенка открытого артериального протока у доношенного новорожденного характеризуется недостатком эндотелиального мукоида и мышечной меди. У недоношенного новорожденного открытый артериальный проток обычно имеет нормальную структуру, а причиной несвоевременного закрытия служит гипоксия и незрелость тканей ребенка. Таким образом, при сохранении открытого артериального протока у доношенного новорожденного на протяжении более 1 нед. жизни его закрытие отмечается очень редко, даже несмотря на соответствующее медикаментозное лечение. С другой стороны, недоношенному ребенку не требуется раннее консервативное и оперативное лечение по поводу открытого артериального протока, поскольку в большинстве случаев его закрытие происходит самостоятельно. Открытый артериальный проток встречается у 10 % пациентов с иными врожденными пороками сердца и часто играет важную роль в процессе поддержания легочного кровотока (при стенозе или атрезии выносящего тракта из правого желудочка) (см. гл. 524) либо для обеспечения кровотока в большом круге при коарктации или прерванной дуге аорты (см. гл. 524).

Патофизиология. Как следствие высокого давления в аорте происходит сброс крови через проток слева направо (из аорты в легочную артерию). Объем сброса крови зависит от размера протока, а

также соотношения между сопротивлением большого и малого круга кровообращения. В крайних случаях до 70 % выброса из левого желудочка может шунтироваться через проток в малый круг кровообращения. При малом диаметре открытого артериального протока давление в легочной артерии, правом желудочке и предсердии не изменено. В противном случае легочное сосудистое сопротивление может увеличиваться до уровня системного как в фазу систолы, так и диастолы. Без оперативного лечения пациентов риск поражения сосудов малого круга становится очень большим. Высокое пульсовое давление в подобном случае объясняется сбросом крови в легочную артерию во время диастолы.

Клинические проявления. Открытый артериальный проток малого диаметра обычно не сопровождается клинической симптоматикой. При большом диаметре протока возможно развитие сердечной недостаточности аналогично случаям дефекта межжелудочковой перегородки. Основным клиническим проявлением при большом сбросе крови служит задержка физического развития ребенка.

Большой диаметр открытого артериального протока сопровождается повышением пульсового давления и скачущим пульсом на периферических артериях. Сердце имеет обычный размер у пациентов с малым диаметром протока, оно более или менее увеличено в случае широкого протока. Верхушечный толчок усилен, а при увеличении сердца он приподнимается над поверхностью грудной клетки. Прекордиальное дрожание максимально выражено во втором межреберье слева и может распространяться в область левой ключицы, вниз по левому краю грудины либо в область верхушки сердца. Дрожание обычно совпадает с систолой, но может определяться и на протяжении всего сердечного цикла. Описан классический непрерывный шум — «машинный» или «мельничного колеса». Он возникает вскоре после начала I тона, достигает максимальной выраженности в конце систолы и исчезает к концу диастолы. Шум выслушивается во втором межреберье по левому краю грудины и может распространяться вниз либо в область левой ключицы. При росте легочного сосудистого сопротивления диастолический компонент шума может стихать или полностью исчезать. У пациентов с выраженным сбросом крови слева направо может выслушиваться низкочастотный мезодиастоличе-

ский шум у верхушки в связи с большим объемом кровотока через митральный клапан.

Диагностика. Если сброс крови слева направо невелик, ЭКГ обычно в норме. При большом диаметре протока развивается гипертрофия левого или обоих желудочков. Диагноз изолированного неосложненного открытого артериального протока не обоснован при наличии гипертрофии правого желудочка.

Рентгенография грудной клетки при открытом артериальном протоке большого диаметра выявляет увеличение легочной артерии и усиление легочного рисунка. Размеры сердца зависят от степени сброса крови слева направо; они могут быть нормальны либо в различной степени повышены. Чаще всего отмечают поражение левого предсердия и левого желудочка. Диаметр дуги аорты в норме или расширен.

При малом диаметре *эхокардиографическое исследование* сердца не определяет обнаружить каких-либо изменений. При большом объеме сброса левое предсердие и левый желудочек увеличены. Размер левого предсердия обычно оценивают путем сравнения с корнем аорты по соотношению La/Lo. Исследование доступом из яремной ямки позволяет четко визуализировать этот проток. Цветное и импульсное доплеровское исследование фиксирует систолический и/или диастолический ретроградный турбулентный кровоток в легочной артерии, а также диастолический ретроградный кровоток в аорте.

В большинстве случаев для точного диагноза достаточно использовать неинвазивные методы исследования. При атипичных признаках либо подозрении на сопутствующее поражение сердца показана *катетеризация сердца*. Этот метод позволяет обнаружить нормальное или повышенное давление в правом желудочке и легочной артерии, что зависит от размеров протока. Наличие оксигенированной крови в легочной артерии подтверждает сброс крови слева направо. Катетер может следовать из легочной артерии через проток в восходящую часть аорты. Введенное в восходящую часть аорты контрастное вещество заполняет легочную артерию через проток.

Другие состояния могут обусловить систолический или диастолический шум над легочной артерией при отсутствии цианоза и должны дифференцироваться с описываемым патологическим состо-

янием. Характеристика шума над венами описана в гл. 516. Дефект аортолегочной перегородки может не иметь клинических отличий с открытым артериальным протоком, хотя в большинстве случаев первый из них сопровождается только систолическим шумом, самым громким по правому, а не левому краю грудины. При разрыве аневризмы синуса Вальсальвы в правые отделы сердца либо легочную артерию, а также при коронарной артериовенозной фистуле и aberrантной левой коронарной артерии с большим количеством коллатералей из правой коронарной артерии наблюдается гемодинамика, сходная с таковой при открытом артериальном протоке; имеет место непрерывный шум и высокое пульсовое давление. Общий аортолегочный ствол с повышенным кровотоком в легких также характеризуется обратным кровотоком в аорте. Стеноз ветви легочной артерии может сопровождаться систолическим и диастолическим шумом, однако пульсовое давление обычно в норме. Периферические артериовенозные соустья также приводят к повышению пульсового давления, однако шум, характерный для открытого артериального протока, отсутствует. Дефект межжелудочковой перегородки с аортальной недостаточностью, а также комбинированной аортальной и митральной недостаточностью вследствие ревматического поражения может напоминать картину открытого артериального протока, однако шумы при таких состояниях обычно представляют собой сочетание систолического и диастолического шума, что существенно отличается от непрерывного систолодиастолического шума, характерного для открытого артериального протока. Комбинация крупного дефекта межжелудочковой перегородки и открытого артериального протока сопровождается клиническими проявлениями, которые в большей степени напоминают изолированный дефект межжелудочковой перегородки. Эхокардиография избавляет от необходимости других диагностических мероприятий. При подозрении на открытый артериальный проток по данным клинической картины и отсутствии специфических изменений по данным эхокардиографии показана катетеризация сердца.

Прогноз и осложнения. Пациенты с малым диаметром открытого артериального протока имеют нормальный срок жизни; симптоматика со стороны сердца может иметь место либо отсутствовать, однако поздние проявления заболевания вполне

вероятны. Спонтанное закрытие протока по прошествии грудного возраста встречается крайне редко. При большом диаметре протока *сердечная недостаточность* чаще всего развивается в раннем детском возрасте; при его небольшом размере она возникает позднее. По мере взросления хроническая перегрузка левого желудочка объемом переносится хуже.

Инфекционный эндартериит может развиваться в любом возрасте; известны случаи эмболизации артерий малого и большого круга кровообращения. К редким осложнениям относят дилатацию аневризмы легочной артерии или протока, кальцификацию протока, неинфекционный тромбоз протока с эмболизацией, а также парадоксальную эмболию. Легочная гипертензия (реакция Эйзенменгера) обычно возникает у пациентов с открытым артериальным протоком большого диаметра при отсутствии хирургического лечения (см. п. 527.2).

Лечение. Вне зависимости от возраста больным с открытым артериальным протоком требуется его закрытие в ходе оперативного вмешательства либо с помощью эндоваскулярных методов. У пациентов с протоком малого диаметра целью его закрытия служит профилактика бактериального эндокардита и/или поражения сосудов малого круга кровообращения. При умеренном или большом размере протока его закрывают для устранения сердечной недостаточности и/или профилактики поражения сосудов малого круга кровообращения. После постановки диагноза открытого артериального протока большого или малого диаметра хирургическое лечение проводится сразу же после адекватной консервативной терапии сердечной недостаточности.

Хирургическое закрытие открытого артериального протока можно проводить торакоскопическим методом, позволяющим уменьшить размер послеоперационного рубца и выраженность болевого синдрома. Поскольку смертельный исход после хирургического лечения составляет менее 1%, а риск для больного без операции существенно выше, перевязка и рассечение протока показаны до его клинических проявлений — предпочтительно до 1 года. Легочная гипертензия не является противопоказанием к хирургическому лечению в любом возрасте при условии сохранения преимущественного сброса слева направо по данным катетеризации сердца и отсутствия тяжелого поражения легких. После закрытия протока симптомы выраженной либо скрытой сердечной недостаточности быстро

исчезают. У детей с задержкой развития отмечается резкий скачок роста. Показатели пульса и АД нормализуются, «машинный» шум исчезает. Функциональный систолический шум над легочной артерией может сохраняться и отражать турбулентный кровоток в расширенной легочной артерии. Рентгенологические признаки увеличения сердца и избыточного кровотока в системе малого круга исчезают по прошествии нескольких месяцев; ЭКГ также нормализуется.

Эндоваскулярные методы закрытия протока применяют в лабораториях катетеризации сердца. Открытый артериальный проток малого диаметра обычно закрывают с помощью внутрисосудистых спиралей, среднего или большого диаметра — с помощью устройства в виде зонтика.

Открытый артериальный проток у новорожденного с малой массой тела. См. т. 1, п. 41.3.

520.9. ДЕФЕКТ АОРТОЛЕГОЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект аортолегочной перегородки обуславливает сообщение между восходящей частью аорты и легочным стволом. Указанная аномалия отличается от общего аортолегочного ствола наличием клапана легочной артерии и аортального клапана, а также интактной межжелудочковой перегородкой (см. п. 525.8). Симптомы сердечной недостаточности развиваются в раннем детском возрасте; в ряде случаев имеет место минимальный цианоз. Дефект обычно велик; причиной систолического сердечного шума и громкого мезодиастолического шума служит повышенный кровоток через митральный клапан. В редких случаях, когда соустье небольшое, а легочная гипертензия отсутствует, данные физикального обследования могут напоминать признаки открытого артериального протока (повышенное пульсовое давление и непрерывный шум у верхнего края грудины). По результатам электрокардиографии отмечают гипертрофию левого или обоих желудочков, по данным рентгеновского исследования — увеличение сердца, расширение тени легочной артерии и усиление легочного рисунка. Эхокардиографии позволяет обнаружить увеличение левых камер сердца; визуализация дефекта облегчается с помощью цветного доплеровского исследования.

Катетеризация сердца обнаруживает сброс крови слева направо на уровне легочной артерии

и легочную гипертензию гиперкинетического типа, поскольку размер дефекта в большинстве случаев велик. Селективная аортография с введением контрастного вещества в восходящую часть аорты позволяет четко визуализировать дефект; прохождение катетера из легочного ствола в восходящую часть аорты также имеет большое диагностическое значение.

Хирургическое лечение дефекта аортолегочной перегородки у детей в раннем возрасте проводят в условиях искусственного кровообращения. Без оперативного вмешательства в раннем детском возрасте у выживших велик риск обструкции и облитерации легочных артериол — осложнения, характерного для соустьев между крупными сосудами либо внутрисердечного сброса крови.

520.10. КОРОНАРНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ ФИСТУЛЫ

Возможно существование врожденной фистулы между коронарной артерией и предсердием, желудочком (особенно правым) или легочной артерией. Иногда обнаруживаются множественные фистулы. Независимо от вида камеры, получающей кровь, клиническая картина аналогична таковой у открытого артериального протока, хотя «машинный» шум может быть более диффузным. При значительном объеме кровотока в пораженной коронарной артерии развивается дилатация либо аневризма. Анатомические дефекты определяют по результатам цветного доплеровского исследования либо при катетеризации сердца путем введения контрастного вещества в восходящую часть аорты. Мелкие фистулы могут быть гемодинамически незначимыми и иногда самостоятельно закрываются. При большом объеме сброса крови используют эндоваскулярные методы эмболизации дефекта с помощью колец, а при отсутствии подобной возможности — хирургическое закрытие фистулы.

520.11. РАЗРЫВ АНЕВРИЗМЫ СИНУСА ВАЛЬСАЛЛЫ

Когда один из аортальных синусов Вальсальвы теряет упругость в результате врожденного или приобретенного заболевания, возможно формирование

аневризмы с последующим разрывом, особенно в области правого предсердия или желудочка. Подобное состояние встречается у детей крайне редко. Начало обычно внезапное, патологию следует подозревать у пациента с острой сердечной недостаточностью в сочетании с появившимся громким систолодиастолическим шумом. По данным цветного доплеровского исследования и катетеризации сердца обнаруживают сброс крови слева направо на уровне предсердий или желудочков. В большинстве случаев требуется неотложное хирургическое вмешательство. Это состояние часто сочетается с инфекционным эндокардитом аортального клапана.

ЛИТЕРАТУРА

Дефект межпредсердной перегородки

- Benson D. W., Silberbach G. M., Kavanaugh-McHugh A. et al.* Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest* 1999; 104: 1567–73.
- Boutin C., Musewe N. N., Smallhorn J. F. et al.* Echocardiographic follow-up of atrial septal defect after catheter closure by double-umbrella device. *Circulation* 1993; 88: 621.
- Latson L. A.* Percatheter ASD closure. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 86–93.
- O'Laughlin M. P.* Catheter closure of secundum atrial septal defects. *Tex Heart Inst J* 1997; 24: 287–92.
- Radzik D., Davignon A., van Doesburg N. et al.* Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 851.
- Rigby M. L.* The era of transcatheter closure of atrial septal defects. *Heart* 1999; 81: 227–8.
- Riggs T., Sharp S. E., Batton D. et al.* Spontaneous closure of atrial septal defects in premature vs full term neonates. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 129–34.

Дефект межжелудочковой перегородки

- Bridges N. D., Perry S. B., Keane J. F. et al.* Preoperative transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defects. *N Engl J Med* 1991; 19: 1312.
- Hornberger L. K., Sahn D. J., Krabill K. A. et al.* Elucidation of the natural history of ventricular septal defects by serial Doppler color flow mapping studies. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1111.
- Leung M. P., Beerman L. B., Siewers R. D. et al.* Long term follow-up after aortic valvuloplasty and defect closure in ventricular septal defect with aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 890.

Moller J. H., Patton C., Varco R. L. et al. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1491.

Perry S. B., van der Velde M. E., Bridges N. D. et al. Transcatheter closure of atrial and ventricular septal defects. *Herz* 1993; 18: 135–42.

Ramaciotti C., Keren A., Silverman N. H. Importance of pseudoaneurysms of the ventricular septum in the natural history of isolated perimembranous ventricular septal defects. *Am J Cardiol* 1986; 57: 268.

Weidman W. H., Blount S. G. Jr., DuShane J. W. et al. Clinical course in ventricular septal defect. *Circulation* 1977; 56: 156.

Дефект по типу АВ-канала

Clapp S. K., Perry B. L., Farooki Z. Q. et al. Surgical and medical results of complete atrioventricular canal: A ten-year review. *Am J Cardiol* 1987; 59: 454.

Drinkwater D. C. Jr., Laks H. Unbalanced atrioventricular septal defects. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 21–5.

Marino B., Vairo U., Corno A. et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1120.

Murphy D. J. Jr. Atrioventricular canal defects. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 1999; 1: 323–34.

Sigfusson G., Etedgui J. A., Silverman N. H. et al. Is a cleft in the anterior leaflet of an otherwise normal mitral valve an atrioventricular canal malformation? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 508–15.

Открытый артериальный проток

Bergwerff M., DeRuiter M. C., Gittenberger-de Groot A. C. Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider. *Anat Embryol (Berl)* 1999; 200: 559–71.

Gittenberger-de Groot A. C., Van Erbruggen I., Moulaert A. et al. The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr* 1980; 96: 88.

Rothman A., Lucas V. W., Sklansky M. S. et al. Percutaneous coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997; 130: 447.

Sommer R. J., Gutierrez A., Lai W. W. et al. Use of preformed nitinol snare to improve transcatheter coil delivery in occlusion of patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol* 1994; 74: 836.

Коронарная артериовенозная фистула

Velvis H., Schmidt K. G., Silverman N. H. et al. Diagnosis of coronary artery fistula by two-dimensional echocardiography, pulsed Doppler ultrasound, and color flow imaging. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 968.

Глава 521

Нецианотические врожденные пороки сердца: обструктивные пороки

521.1. КЛАПАННЫЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ

Из различных форм обструкции выходного отдела правого желудочка с интактной межжелудочковой перегородкой наиболее распространен изолированный стеноз легочной артерии (7–10 % всех врожденных пороков). При этом пороке возможно поражение клапанов различной степени, приводящее к их неполному открыванию в фазу систолы. Клапан может быть двух- или трехстворчатым, причем створки способны частично срастаться с формированием эксцентричного выходного отверстия. Срастание клапанов может быть настолько выраженным, что в центре формируется лишь микроотверстие. При незначительном утолщении клапана формируется куполообразная обструкция выходного отдела правого желудочка в фазу систолы. Реже встречаются изолированный стеноз артериального конуса (инфундибулярный стеноз), надклапанный стеноз легочной артерии и стеноз ветви легочной артерии. При наличии клапанного стеноза легочной артерии в качестве доминирующего порока в сочетании с сопутствующим малым дефектом межжелудочковой перегородки такое состояние относят к легочному стенозу с дефектом межжелудочковой перегородки, но не к тетраде Фалло. В качестве дополнительных дефектов часто обнаруживают стеноз легочного ствола и дефект межпредсердной перегородки. Клинические и лабораторные признаки отражают основной порок, однако в каждом случае важно исключить сопутствующие аномалии. Стеноз легочной артерии как результат дисплазии клапана — распространенная аномалия сердца при *синдроме Нунана* (см. т. 1, гл. 30), обусловленным мутацией в области

12q24.1 на хромосоме 12. Механизм развития стеноза легочной артерии неясен; в качестве причины предполагают недоразвитие дистальной части луковицы сердца и последствия эндокардита плода. Стеноз легочной артерии на уровне ее клапана или ветви — распространенный признак у пациентов с артериопеченочной дисплазией, известной также как **синдром Алажилля**. При этом синдроме у некоторых пациентов отмечается изолированный стеноз легочной артерии; мутация присутствует в гене *Jagged1*.

Патофизиология. Обструкция артериального конуса правого желудочка в легочную артерию обуславливает повышение систолического давления и напряжения стенки желудочка и в итоге гипертрофию правого желудочка (рис. 521.1). Тяжесть этих проявлений зависит от размера ограниченного выходного отверстия. В тяжелых случаях давление в правом желудочке может оказаться выше системного систолического АД, тогда как при менее выраженной обструкции давление в правом желудочке повышено незначительно либо умеренно. Давление в легочной артерии обычно не изменено либо снижено. Насыщение кислородом артериальной крови остается в норме даже при тяжелом стенозе, за исключением случаев сопутствующих внутрисердечных соустьев (дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки), при которых происходит сброс крови справа налево. При наличии тяжелого стеноза легочной артерии у новорожденного ребенка существенное снижение податливости правого желудочка вызывает сброс крови справа налево через овальное окно; такое состояние носит название **критического легочного стеноза**.

Клинические проявления. У пациентов с легким или умеренным стенозом симптомы поражения обычно отсутствуют. Рост и развитие этих детей не изменены, и даже в более старшем возрасте они выглядят здоровыми. В случае тяжелого стеноза возможны гепатомегалия, периферические отеки и снижение переносимости физической нагрузки. У новорожденных или детей младшего возраста с критическим легочным стенозом признаки правожелудочковой недостаточности могут быть более выражены, а причиной цианоза служит шунтирование крови через овальное окно.

При **легком стенозе легочной артерии** венозное давление и пульс в пределах нормы. Сердце не увеличено, верхушечный толчок в норме, а пульса-

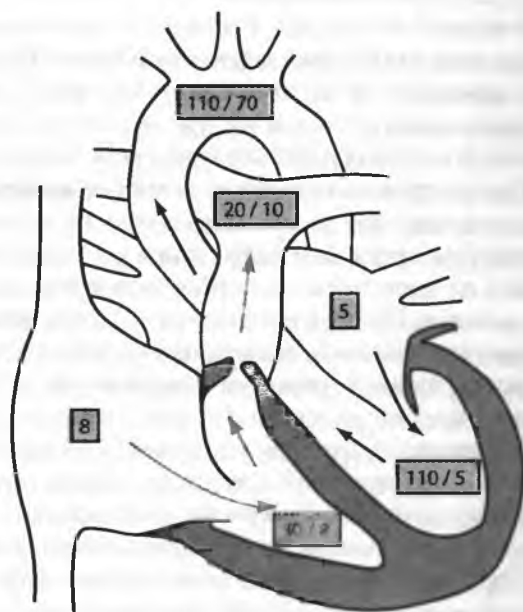


Рис. 521.1. Патофизиология дефекта межпредсердной перегородки. Цифры в прямоугольниках — показатели давления (мм рт. ст.). Из-за отсутствия сброса крови справа налево или слева направо кровоток через все камеры сердца не изменен и составляет 3 л/мин/м². Соотношение легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s) равно 1:1. Давление в правом предсердии незначительно повышается вследствие снижения податливости правого желудочка. Правый желудочек гипертрофирован, а систолическое и диастолическое давление повышено. Градиент давления по обе стороны утолщенных створок клапана легочной артерии составляет 60 мм рт. ст. Давление в легочном стволе снижено, постстенотическая его дилатация. Давление в левых отделах сердца в норме. За исключением случаев сброса крови справа налево через овальное окно, насыщение кислородом крови в большом круге кровообращения в норме

ция правого желудочка не пальпируется. Громкий тон изгнания выслушивается над легочной артерией немедленно после I тона в верхней части слева у края грудины на вдохе. II тон сердца расщеплен; легочный компонент имеет нормальную интенсивность и может несколько запаздывать. Относительно короткий, низко- или среднечастотный мезосистолический шум максимально выражен над легочной артерией и слабо распространяется в обе стороны по легочным полям. ЭКГ не изменена, либо имеются признаки незначительной гипертрофии правого желудочка. Иногда отмечается инверсия зубца T в правых грудных отведениях. По данным **двухмерной эхокардиографии** отмечают гипертро-

фию правого желудочка, а также небольшое утолщение куполообразного легочного клапана. В ходе доплеровского исследования отмечается градиент давления между правым желудочком и легочной артерией, составляющий 30 мм рт. ст. и менее.

При *умеренном стенозе легочной артерии* венозное давление может быть слегка повышено; у детей более старшего возраста при исследовании пульса на яремной вене определяется выраженная *a*-волна. Внизу слева у края грудины может определяться пульсация правого желудочка. II тон сердца расщеплен; легочный компонент ослаблен и несколько запаздывает. По мере ограничения подвижности створок при увеличении стеноза тон изгнания над легочной артерией, а также легочный компонент II тона перестают выслушиваться. В дальнейшем становится продолжительнее систолический шум до конца систолы, его громкость и частота повышаются. Распространение шума по обоим легочным полям становится более выраженным.

На ЭКГ отмечают различную степень гипертрофии правого желудочка, иногда в сочетании с высокими остроконечными зубцами *P*. На *рентгенограмме* нормальные либо несколько увеличенные размеры сердца из-за выступающей тени правого желудочка; легочный рисунок может оставаться нормальным либо несколько сниженным. По данным *эхокардиографии* — утолщение легочного клапана с ограничением его систолической подвижности. В ходе доплеровского исследования отмечается градиент давления между правым желудочком и легочной артерией в диапазоне 30–60 мм рт. ст. Иногда развивается легкая недостаточность трехстворчатого клапана, которую подтверждают результаты оценки систолического давления правого желудочка в ходе доплеровского исследования.

При *тяжелом стенозе* и наличии внутрисердечных соустьев возможен легкий или умеренный цианоз. Увеличение печени и периферические отеки свидетельствуют о развитии сердечной недостаточности. Характерно повышение венозного давления, обусловленное высокой пресистолической *a*-волной на яремной вене. Сердце увеличено умеренно либо значительно; пульсация правого желудочка от парастернальной линии может распространяться до среднеключичной. Легочный компонент II тона обычно отсутствует. Громкий грубый мезосистолический шум, который часто сопровождается прекардиальным дрожанием, мак-

симально выражен над легочной артерией и способен распространяться по всей прекардиальной области, обоим легочным полям в область шеи и спины. Пик шума приходится на конец систолы вследствие значительного ограничения подвижности клапанов. Шум часто наслаивается на аортальный компонент II тона, однако ему не предшествует тон изгнания.

По данным ЭКГ отмечают значительную гипертрофию правого желудочка, часто в сочетании с высокими остроконечными зубцами *P*. В процессе *рентгенографии* удается подтвердить увеличенный размер сердца из-за выступающей тени правого желудочка и правого предсердия. Выступающий сегмент легочной артерии обусловлен его постстенотической дилатацией (рис. 521.2). Выраженность легочного рисунка обычно снижена. При *двухмерной эхокардиографии* отмечают значительную деформацию и гипертрофию правого желудочка, на поздних стадиях — признаки его дисфункции и дилатацию. В ходе доплеровского исследования определяется градиент давления между правым желудочком и легочной артерией, составляющий более 60 мм рт. ст. Недостаточность трехстворчатого клапана также может быть значительной. К счастью, классические признаки тяжелого стеноза легочной артерии у детей старшего возраста редки



Рис. 521.2. Рентгенограмма грудной клетки пациента с клапанным стенозом легочной артерии и нормальным корнем аорты. Размеры сердца в пределах нормы, постстенотическая дилатация легочной артерии

из-за своевременной диагностики и лечения этого порока. С критическим стенозом легочной артерии обычно сталкиваются в период новорожденности.

Катетеризация сердца для диагностики порока обычно не требуется; ее выполнение связано с баллонной вальвулопластикой. В ходе катетеризации отмечают выраженный градиент давления по обе стороны клапана легочной артерии. Давление в легочной артерии обычно в норме либо снижено. Тяжесть стеноза обусловлена систолическим давлением в правом желудочке, или наличием градиента давления между правым желудочком и легочной артерией (легкая степень — 10–30 мм рт. ст., средняя — 30–60 мм рт. ст. и тяжелая степень — более 60 мм рт. ст.), или при давлении в правом желудочке, выше системного. При низком сердечном выбросе или большом объеме сброса крови справа налево через дефект межпредсердной перегородки показатель градиента давления может предоставить заниженные сведения о степени стеноза легочной артерии. **Селективная вентрикулография правого желудочка** выявляет утолщение и снижение подвижности клапана. При легком либо умеренном стенозе хорошо видна куполообразная деформация в фазу систолы. Контрастное вещество через стенозированное отверстие проходит в систолу желудочка тонкой струйкой, которая постепенно заполняет расширенный легочный ствол. В ряде случаев встречается подклапанная гипертрофия желудочка, которая усиливает обструкцию кровотока. Ангиография позволяет также обнаружить интактные створки клапана.

Прогноз и осложнения. Сердечная недостаточность развивается только в тяжелых случаях и чаще всего на протяжении первого месяца жизни. Цианоз вследствие сброса крови справа налево через овальное окно чаще всего наблюдается у новорожденных с выраженным стенозом. У больных повышен риск инфекционного эндокардита, хотя в детском возрасте он встречается нечасто.

Дети с легким стенозом могут вести нормальный образ жизни, однако возможное его прогрессирование следует оценивать регулярно. У пациентов с низким градиентом давления прогрессирование заболевания отмечается редко, поэтому необходимость в хирургическом вмешательстве отсутствует. При умеренном стенозе по мере роста ребенка вероятность развития высокого градиента давления существенно повышается. Причиной усиления обструкции может быть вторичная подклапанная

гипертрофия мышечной и соединительной ткани. При отсутствии лечения больного с тяжелым стенозом возможна внезапная дисфункция правого желудочка и сердечная недостаточность. Детям младшего возраста с критическим стенозом легочной артерии требуется немедленная эндоваскулярная баллонная вальвулопластика или хирургическая вальвулотомия.

Лечение. Пациентам с умеренным или выраженным изолированным стенозом легочной артерии требуется устранение обструкции. Первым методом выбора для большинства пациентов служит баллонная вальвулопластика (рис. 521.3). Вместе с тем пациентам с выраженным утолщением клапана легочной артерии, которое особенно распространено при синдроме Нунана, может потребоваться хирургическое лечение. Новорожденному с критическим стенозом легочной артерии показано неотложное лечение в виде баллонной вальвулопластики или хирургической вальвулотомии.

В большинстве случаев удается получить прекрасные результаты. Градиент давления по обе стороны клапана легочной артерии существенно снижается либо исчезает. В раннем периоде после баллонной вальвулопластики может сохраняться небольшой либо умеренный градиент давления из-за мышечного стеноза артериального конуса правого желудочка, в большинстве случаев с течением времени эта ситуация разрешается. Как следствие недостаточности легочного клапана возможен кратковременный протодиастолический убывающий шум в середине либо в верхней части слева у края грудины. Степень недостаточности обычно не имеет большого клинического значения. Известно, что в отдаленном периоде различия исхода после баллонной вальвулопластики и хирургической вальвулотомии отсутствуют. Рецидивы после успешного лечения редки.

521.2. СТЕНОЗ АРТЕРИАЛЬНОГО КОНУСА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДВУХКАМЕРНЫЙ ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

Стеноз артериального конуса правого желудочка обусловлен гипертрофией мышечной или соединительной ткани. Обструкция может быть близкой к легочному клапану либо располагаться ниже

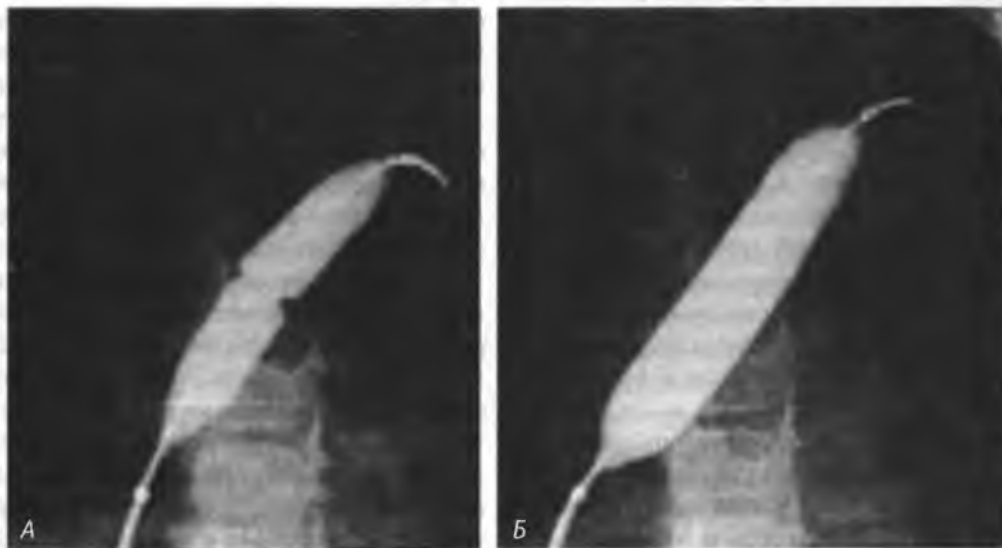


Рис. 521.3. Баллонная вальвулопластика легочной артерии (*Lababidi Z. Neonatal catheter palliations. In: Fetal and Neonatal Cardiology / W. A. Long (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990:*

А — перед началом процедуры баллон имеет форму песочных часов; Б — баллон полностью раздут. Легочная артерия защищена от острого кончика катетера с помощью эластичной проволоки-проводника

его на значительном расстоянии; инфундибулярная полость может находиться между полостью правого желудочка и легочным клапаном. В большинстве случаев сначала у ребенка присутствует дефект межжелудочковой перегородки, который впоследствии самостоятельно закрывается. При сопутствующем стенозе легочной артерии комбинированный порок первично относят к клапанному пороку с вторичной гипертрофией стенок инфундибулярной камеры. *Гемодинамика и клинические проявления* при изолированном инфундибулярном стенозе сходны, в основном, с таковыми при изолированном легочном стенозе (см. п. 521.1).

Распространенный вариант обструкции артериального конуса правого желудочка ниже легочного клапана — это двухкамерный правый желудочек. При этом в средней части желудочка присутствует мышечное кольцо, которое разделяет желудочек на две части и создает обструкцию между входной и выносящей частью. Часто отмечают сопутствующий дефект межжелудочковой перегородки, способный самостоятельно закрываться. В раннем возрасте обструкция обычно отсутствует, но она может быстро прогрессировать с таким сужением инфундибулярной камеры, как при тетраде Фалло (см. п. 524.1).

Диагноз изолированного стеноза артериального конуса правого желудочка и двухкамерного право-

го желудочка можно установить при эхокардиографии и/или катетеризации сердца с ангиографией. Межжелудочковая перегородка требует тщательного изучения, чтобы исключить сопутствующий ее дефект. При отсутствии лечения тяжелого инфундибулярного стеноза правого желудочка исход аналогичен таковому при стенозе легочной артерии. При умеренной или выраженной обструкции показано хирургическое лечение, приводящее к исчезновению или существенному снижению градиента давления и хорошему долговременному результату.

521.3. ЛЕГОЧНЫЙ СТЕНОЗ В КОМБИНАЦИИ С ВНУТРИСЕРДЕЧНЫМ СБРОСОМ КРОВИ

Клапанный и/или подклапанный стеноз легочной артерии могут сочетаться с дефектом межпредсердной или межжелудочковой перегородки. *Клиническая картина* зависит от степени стеноза легочной артерии, который определяет направление сброса крови (справа налево или наоборот).

Большой сброс крови слева направо на уровне предсердий или желудочков свидетельствует о том.

что стеноз легочной артерии незначительный. *Клиническая картина* напоминает изолированный дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки. Однако по мере роста ребенка происходит увеличение обструкции, что ограничивает объем сброса крови и постепенно снижает клиническую симптоматику. Наконец, дальнейшее увеличение степени обструкции, особенно у пациентов с комбинацией стеноза легочной артерии и дефекта межжелудочковой перегородки, приводит к сбросу крови справа налево и цианозу. Если у пациента с дефектом межжелудочковой перегородки наблюдается снижение выраженности симптомов сердечной недостаточности и рост сократимости правого желудочка по данным ЭКГ, необходима *дифференциальная диагностика* факта усиления стеноза легочной артерии и начала поражения легочных сосудов (синдром Эйзенменгера).

Указанные дефекты *лечат* хирургически. Закрывают дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки; для устранения стеноза проводят по показаниям резекцию мышечной ткани артериального конуса правого желудочка и/или вальвулотомию легочного клапана. У пациентов с преобладанием сброса крови справа налево отмечается симптоматика, характерная для тетрады Фалло (см. п. 524.1).

521.4. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Одинокое или множественные сужения могут возникать в любом месте главных ветвей легочной артерии. Степень стеноза и его протяженность варьируют в широких пределах. Часто эти дефекты сочетаются с иными врожденными пороками сердца, включая клапанный стеноз легочной артерии, тетраду Фалло, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, надклапанный аортальный стеноз. У некоторых пациентов с периферическим стенозом легочной артерии отмечена семейная предрасположенность. Высокая частота этого порока обнаруживается у новорожденных с врожденной краснухой. Комбинацию надклапанного аортального стеноза и стеноза ветвей легочной артерии с идиопатической гиперкальциемией новорожденных, «лицом эльфа» и умственной отсталостью объединяют в синдром Вильямса — состояние,

обусловленное делецией гена эластана на участке 7q11.23 хромосомы 7.

Легкий стеноз оказывает незначительное воздействие на систему кровообращения малого круга. При множественных стенозах давление в правом желудочке, а также в легочных артериях проксимальнее обструкции повышается. При изолированной аномалии *диагноз* удается заподозрить на основании шума над всей поверхностью грудной клетки спереди или сзади. Чаще шум систолический, иногда систолодиастолический. В большинстве случаев основные физикальные признаки связаны с сопутствующими аномалиями, например тетрадой Фалло.

В ранний период новорожденности в ряде случаев отмечается легкая или транзиторная форма периферического стеноза легочной артерии. Физикальные признаки в большинстве случаев ограничены легким мезосистолическим шумом в одном или обоих легочных полях. Подтверждает диагноз отсутствие иных физикальных признаков клапанного стеноза легочной артерии (выбухания правого желудочка, слабого легочного компонента II тона сердца, тона изгнания из правых отделов сердца, а также максимального по громкости шума вверху у левого края грудины). Шум обычно исчезает по прошествии 1–2 мес.

При тяжелом стенозе на ЭКГ — признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия, при *рентгенографии грудной клетки* — кардиомегалия и расширение легочного ствола. Легочный рисунок, как правило, не изменен; в некоторых случаях обнаруживаются мелкие внутрileгочные сосудистые тени, которые отражают зоны постстенотической дилатации. Эхокардиография ограничено визуализирует дистальные ветви легочных артерий. Допплеровское исследование отражает ускоренный кровоток через зону стеноза, а при трикуспидальной недостаточности позволяет определить систолическое давление в правом желудочке. МРТ и КТ информативны при визуализации дистальной обструкции; при подозрении на умеренный или тяжелый стеноз диагноз подтверждают по данным *катетеризации сердца*.

Хирургическое лечение тяжелой обструкции легочного ствола или его главных ветвей можно проводить в ходе оперативного вмешательства по поводу сопутствующих пороков, например тетрады Фалло или клапанного стеноза легочной артерии. При изолированном периферическом стенозе ле-

гочной артерии возможно лечение методом эндоваскулярной баллонной дилатации. При дистальном расположении стеноза хирургическое лечение обычно невыполнимо. В большинстве случаев такой вариант стеноза носит множественный характер, и для его лечения также прибегают к повторной баллонной ангиопластике, хотя частота рецидива довольно высока. Введение расправляющего стента в дистальные отделы легочной артерии с последующей его дилатацией с помощью баллона до необходимых размеров может предотвратить повторное развитие стеноза.

521.5. АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Патофизиология. На долю врожденного аортального стеноза приходится около 5 % пороков детского возраста. Двустворчатый аортальный клапан, один из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, обнаруживается у 2 % взрослых и обычно не сопровождается клинической симптоматикой в детском возрасте. Аортальный стеноз более распространен у мальчиков (соотношение по половому признаку 3:1). Самая распространенная форма порока — *клапанный аортальный стеноз* — характеризуется утолщением створок клапана и сращением комиссур. Систолическое давление в левом желудочке повышается вследствие обструкции выносящего отдела. Развивается компенсационная гипертрофия стенки желудочка; по мере снижения податливости стенок конечно-диастолическое давление растёт.

Другой важной формой обструкции выносящего тракта левого желудочка служит подклапанный (субаортальный) стеноз с формированием отдельной фиброзно-мышечной складки. Этот порок часто сочетается с иными формами врожденных пороков сердца; его характерной особенностью является возможность быстрой отрицательной динамики в состоянии больного. У новорожденных детей аортальный стеноз диагностируют довольно редко; этот порок возможен, несмотря на результаты обследования, свидетельствующего о нормальной структуре аорты. Подклапанный аортальный стеноз может стать очевидным после успешного оперативного вмешательства по поводу иных врожденных дефектов сердца (например, коарктация аорты, дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Этот порок способен развиваться вместе с иными мелкими дефек-

тами, которые оперативно не лечили, либо изолированно. Причиной подклапанного аортального стеноза может также быть выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки, известная как идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, либо гипертрофическая кардиомиопатия (см. п. 532.2).

Надклапанный аортальный стеноз, наименее распространенная форма порока, может быть спорадическим, семейным либо сочетаться с синдромом Вильямса (умственная отсталость, «лицо эльфа» — полное лицо, широкий лоб, уплощенная переносица, длинная верхняя губа и округлые щеки и идиопатическая гиперкальциемия новорожденных) (см. т. 1, гл. 30). Возможен также стеноз иных артерий, особенно ветвей легочной артерии. Причиной синдрома Вильямса служит делеция гена эластана на участке 7q11.23.

Клинические проявления. Симптоматика у пациента с аортальным стенозом зависит от степени обструкции. Тяжелый аортальный стеноз в периоде новорожденности носит название *критического аортального стеноза* и сочетается с левожелудочковой недостаточностью и сниженным сердечным выбросом. Сердечная недостаточность, кардиомегалия и отек легких могут быть выражены очень значительно; пульс слабый на всех конечностях, кожа бледная либо с сероватым оттенком. Диурез чаще всего снижен. При существенном снижении сердечного выброса интенсивность шума вверху у правого края грудины может быть минимальна. У большинства детей с менее тяжелыми формами аортального стеноза клиническая симптоматика отсутствует, а показатели роста и развития не отличаются от здоровых сверстников. Шум обычно обнаруживают в процессе повседневного физикального обследования. Редко у детей старшего возраста при отсутствии тяжелой обструкции выносящего тракта левого желудочка могут развиваться утомляемость, стенокардия, головокружение и обмороки. Известны случаи внезапной смерти при аортальном стенозе, чаще при отсутствии либо запоздалом хирургическом его лечении.

Физикальные признаки зависят от степени стеноза. При легком стенозе пульс, размер сердца и верхушечный толчок в пределах нормы. По мере увеличения стеноза наполнение пульса снижается, сердце увеличивается, появляется верхушечная пульсация. Легкий либо умеренный клапанный аортальный стеноз обычно сопровождается

ранним систолическим тоном изгнания, который лучше всего выслушивается на верхушке и по левому краю грудины. В отличие от тона изгнания при клапанном стенозе легочной артерии его интенсивность не изменяется в зависимости от фазы дыхания. При тяжелом аортальном или субаортальном стенозе тоны изгнания обычно отсутствуют. При тяжелом стенозе возможно также снижение силы I тона из-за ограничения податливости утолщенной стенки левого желудочка. Нормальное расщепление II тона сердца присутствует при легкой либо умеренной обструкции. У пациентов с тяжелой обструкцией интенсивность закрытия аортального клапана снижена, поэтому расщепление II тона может быть парадоксальным (более выраженным на вдохе); у детей этот признак встречается нечасто. При тяжелой обструкции иногда выслушивается IV тон сердца.

Интенсивность, частотные характеристики и длительность мезосистолического шума часто отражают тяжесть стеноза. В большинстве случаев чем громче, выше по частоте и продолжительнее шум, тем более выражена степень обструкции. В типичных случаях этот шум имеет максимальную выраженность вверху у правого края грудины, распространяясь в область шеи и к левому краю средней трети грудины; часто сопровождается дрожанием в надключичной ямке. У пациентов с подклапанным аортальным стенозом максимальная выраженность шума может отмечаться у левого края грудины и даже на верхушке сердца. Легкий убывающий диастолический шум, характерный для аортальной недостаточности, часто сочетается с подклапанной обструкцией или с двустворчатым аортальным клапаном. Иногда удается выслушать короткий мезодиастолический громкий шум на верхушке даже при нормальном митральном клапане; вместе с тем этот признак должен всегда вызывать подозрение о сопутствующем митральном стенозе.

Диагностика. Диагноз обычно ставят на основании данных физикального обследования; степень обструкции подтверждают инструментальными методами исследования. При небольшом градиенте давления по обе стороны аортального клапана ЭКГ чаще всего не изменена. ЭКГ может быть нормальной даже при более тяжелом стенозе, поскольку признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка (инверсия зубца *T* в левых грудных отведениях) обычно появляются при длительной тяжелой обструкции. По данным рентгенографии

грудной клетки часто отмечают выступающую тень восходящей части аорты, дуга аорты обычно не изменена. Размеры сердца чаще всего нормальные. Кальцификация клапанов отмечается только у детей старшего возраста или у взрослых. Эхокардиография позволяет обнаружить как локализацию, так и тяжесть обструкции. По данным двухмерной эхокардиографии выявляют гипертрофию левого желудочка, утолщение и куполообразную форму аортального клапана, определяют количество створок клапана, а также наличие подклапанной или надклапанной мембраны, если таковая присутствует. Дополнительные дефекты митрального клапана или аортальной дуги, а также дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки встречаются в 20 % случаев. При отсутствии левожелудочковой недостаточности фракция укорочения левого желудочка может увеличиваться из-за повышения сократительной способности желудочка. У новорожденных с критическим аортальным стенозом фракция укорочения левого желудочка обычно снижена, а эндокард приобретает блестящий внешний вид из-за развития соединительной ткани (*фиброэластоз эндокарда*). Допплеровское исследование позволяет обнаружить точное место обструкции, а также определить пиковый и систолический градиент в выносящем тракте левого желудочка. При сочетании тяжелого аортального стеноза с дисфункцией левого желудочка оценка градиента давления по обе стороны аортального клапана с помощью доплеровского исследования может дать неточный (заниженный) результат тяжести обструкции из-за низкого сердечного выброса.

Проба с дозированной физической нагрузкой может использоваться для оценки тяжести обструкции выносящего тракта левого желудочка у детей старшего возраста. По мере увеличения градиента работоспособность снижается, систолическое давление не повышается до требуемого значения; возможно снижение диастолического давления и депрессия сегмента *ST*. Поскольку у пациентов с тяжелым аортальным стенозом могут отсутствовать клинические проявления заболевания, изменения ЭКГ и рентгенограммы грудной клетки, определить время катетеризации сердца и хирургической либо баллонной вальвулопластики позволит последовательное эхокардиографическое исследование.

Катетеризация левых отделов сердца демонстрирует выраженность градиента давления от ле-

вого желудочка к аорте. При тяжелой обструкции кривая давления в аорте имеет патологическую форму. У пациентов с тяжелой обструкцией и снижением податливости левого желудочка давление в левом предсердии повышается с возможным развитием легочной гипертензии. Для более точного определения места обструкции проводят селективную левостороннюю вентрикулографию. Большинству детей с критическим аортальным стенозом не требуется диагностическая катетеризация сердца; чаще всего им проводят баллонную вальвулопластику. При катетеризации сердца новорожденным детям в критическом состоянии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка функция левого желудочка часто оказывается заметно сниженной. Оценка градиента давления по обе стороны аортального клапана с помощью доплеровского исследования может дать неточные (заниженные) данные о тяжести обструкции из-за низкого сердечного выброса. В данном случае дополнительную информацию о сердечном выбросе можно получить при его реальном измерении по методу термодилуции, а также путем подсчета площади аортального клапана.

Прогноз. У новорожденного с критическим аортальным стенозом может развиваться тяжелая сердечная недостаточность с последующим возможным шоковым состоянием, обусловленным низким сердечным выбросом. В неотложных ситуациях к методам спасения жизни относят баллонную вальвулопластику, хотя она представляет значимый риск смертельного исхода. У новорожденных, которые погибли от критического аортального стеноза, часто имеется выраженный фиброэластоз эндокарда.

У детей более старшего возраста с легким или умеренным аортальным стенозом прогноз достаточно хороший, хотя прогрессирование заболевания на протяжении 5–10 лет встречается довольно часто. При градиенте давления по обе стороны аортального клапана менее 40–50 мм рт. ст. заболевание расценивают как легкое; 40–70 мм рт. ст. — как средней степени тяжести. Эффективность лечения (хирургическое вмешательство либо вальвулопластика) у таких пациентов весьма высокая, хотя повторные операции на аортальном клапане по достижении детьми более старшего возраста требуются довольно часто, и многим пациентам впоследствии выполняют протезирование клапана. При отсутствии лечения у больных с выражен-

ной обструкцией имеется высокий риск внезапной смерти; летальный исход чаще всего возникает на фоне физической нагрузки либо сразу после нее. Аортальный стеноз — распространенная причина внезапной сердечной смерти детей.

Дети с умеренным или тяжелым аортальным стенозом не должны принимать участие в спортивных играх. При легком поражении подобные ограничения менее значительны, однако детям и их родителям важно объяснить возможную опасность значительной физической нагрузки. Состояние каждого пациента следует оценивать по крайней мере 1 раз в год; в случае прогрессирования заболевания проводят хирургическое лечение. Кроме того, на протяжении всей жизни следует проводить профилактику инфекционного эндокардита.

Лечение. Баллонная вальвулопластика показана детям с умеренным или тяжелым аортальным стенозом для профилактики прогрессирования дисфункции левого желудочка, а также снижения риска обмороков или внезапной смерти. Принято вальвулопластику рекомендовать в том случае, если систолический градиент пикового давления между левым желудочком и аортой превышает 60–70 мм рт. ст. в покое при условии нормального сердечного выброса, либо если меньшие показатели градиента сочетаются с патологическими изменениями на электрокардиограмме. Для субаортального стеноза, быстро прогрессирующего, показанием к оперативному вмешательству служит градиент давления, равный 40–50 мм рт. ст. Для детей старше 1 мес. оперативное вмешательство показано только при невозможности выполнения баллонной вальвулопластики, например при выраженном утолщении клапанов.

В период новорожденности баллонная вальвулопластика затруднена, что связано с особым доступом к артериям. Риск осложнений со стороны бедренной артерии существенно выше по сравнению с таковым у детей более старшего возраста, хотя низкопрофильные баллоны позволяют снизить этот риск. Для лечения критического аортального стеноза у новорожденных в различных медицинских центрах используют как хирургические методы, так баллонную вальвулопластику.

Резекция субаортального стеноза возможна без повреждения аортального клапана, передней створки митрального клапана либо проводящей системы сердца. Для лечения этого типа обструкции обычно не используют сосудистые катетеры. Для лечения

надклапанного аортального стеноза также используют преимущественно хирургические методы лечения; хорошие результаты удается получить при изолированном характере области обструкции и отсутствии гипоплазии аорты. Надклапанный аортальный стеноз может сопровождаться стенозом одной или обеих коронарных артерий в месте их начала из-за утолщенного надклапанного фиброзного гребня. При сочетании аортального стеноза с тяжелой субаортальной обструкцией по типу тоннеля выносящий тракт левого желудочка может быть расширен путем «заема» пространства из выносящего тракта правого желудочка (*операция Конно*).

Вне зависимости от типа проведенного хирургического лечения порока по прошествии нескольких лет или десятилетий велика вероятность аортальной недостаточности или кальцификации с повторным стенозом. В итоге требуется протезирование аортального клапана. При рецидиве появление прежних симптомов порока необязательно. К признакам рецидивирующего стеноза относят гипертрофию левого желудочка по данным ЭКГ, увеличение градиента давления по данным доплеровской эхокардиографии, ухудшение функции левого желудочка по данным эхокардиографии, а также возникновение признаков и симптомов заболевания во время теста с физической нагрузкой на тредмиле. К признакам выраженной недостаточности аортального клапана относят сердечную недостаточность, увеличение сердца по данным рентгенологического исследования, а также расширение левого желудочка по данным эхокардиографии. Выбор метода лечения зависит от относительной выраженности стеноза и недостаточности клапана.

При необходимости протезирования аортального клапана выбор метода лечения часто зависит от возраста пациента. Аллотрансплантаты аортального клапана имеют склонность к более быстрому кальцинированию в детском возрасте, однако их использование не требует проведения постоянной антикоагулянтной терапии. Механические протезы клапанов служат более длительный срок, однако требуют антикоагулянтной терапии, которая весьма затруднена у детей младшего возраста. У детей и подростков в непосредственной близости к детородному возрасту показано использование аллотрансплантатов из-за тератогенного действия варфарина. Недостатком любого варианта клапа-

нов у детей младшего возраста служит отсутствие увеличения его размеров по мере роста ребенка. Альтернативным оперативным вмешательством служит использование аутооттрансплантата клапана легочной артерии (*операция Росса* — клапан легочной артерии с проксимальным отделом легочного ствола переставляют в аортальную позицию, вшивают в него коронарные артерии, а в позицию клапана легочной артерии ставят аллотрансплантат). Преимущества данного метода — возможность роста пересаженного нового аортального клапана и больший срок службы аллотрансплантата в условиях более низкого давления в малом круге кровообращения. Долгосрочный эффект этой операции, особенно у детей младшего возраста, требует дополнительного изучения. В настоящее время проходят исследования на животных новые варианты клапанов, полученные методом тканевой инженерии в лабораторных условиях из собственных клеток эндотелия аорты.

521.6. КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Сужение аорты различной степени может возникнуть в любом ее месте от дуги и до бифуркации, однако в 98 % случаев сужение отмечается чуть дистальнее отхождения левой подключичной артерии в области артериального протока (юкстадуктальная коарктация). Данный порок встречается в 2 раза чаще у лиц мужского пола по сравнению с женским. Коарктация аорты может быть проявлением синдрома Тернера (см. т. 1, гл. 30, и т. 2, п. 175.1) либо сочетаться с двустворчатым аортальным клапаном (более чем у 70 % пациентов). К возможным сопутствующим порокам также относят патологию митрального клапана (надклапанное митральное кольцо и парашютный митральный клапан) и субаортальный стеноз. При совместном развитии этой группы обструктивных пороков левого отдела сердца их объединяют под единым понятием *синдром Шона*.

Патофизиология. Коарктация аорты может развиваться в виде изолированной юкстадуктальной обструкции либо гипоплазии дуги аорты, начиная у одного из сосудов головы или шеи и распространяясь до зоны протока (предпротоковый либо ювенильный вариант коарктации; рис. 521.4). Часто присутствуют оба описанных компонента. Причиной коарктации может служить патология сердца плода, приводящая к снижению тока крови

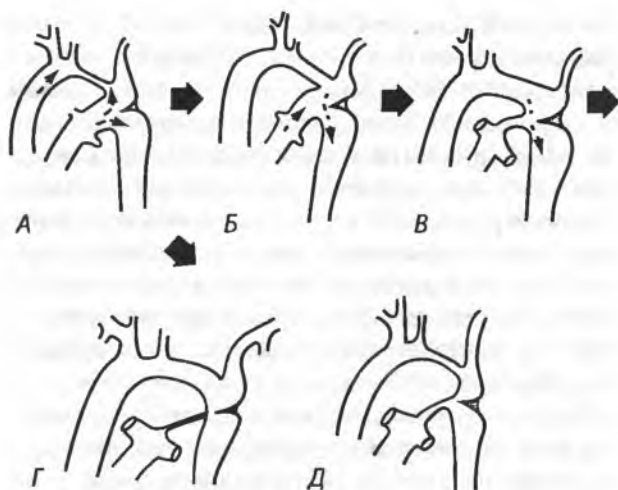


Рис. 521.4. Развитие коарктации аорты (Gersony W. M. Coarctation of the aorta. In: Moss Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 4th ed. / F. H. Adams, G. C. Emmanouilides, T. Riemenshneider (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1989):

А — прототип плода без обструкции кровотоку; Б — поздний срок беременности. Аортальный желудочек увеличивает свой выброс; дилатация гипопластического сегмента. Антероградный аортальный кровоток минует область выпячивания через отверстие протока; В — новорожденный. Закрытие протока инициирует обструкцию путем исчезновения альтернативного пути и повышения антероградного кровотока в дуге аорты; Г — развившийся юкстадуктальный стеноз. Альтернативный путь полностью облитерирован, а гипоплазия интимы по краям области стенозирования усиливает его. Происходит развитие коллатералей; Д — сохранение путей кровообращения плода. Внутрисердечная обструкция левых отделов сердца препятствует росту антероградного кровотока в аорте до и после рождения. Налицо как гипоплазия перешейка, так и контрадуктальное выпячивание. Кровоток в нижних конечностях часто зависит от проходимости протока

через аортальный клапан (например, двустворчатый аортальный клапан или дефект межжелудочковой перегородки).

У пациентов с изолированной юкстадуктальной коарктацией кровь из восходящей аорты проходит через суженный сегмент в нисходящую часть аорты; при этом развивается гипертрофия и гипертензия левого желудочка. В первые несколько дней жизни открытый артериальный проток может служить для временного облегчения обструкции, обеспечивая сброс крови слева направо. При более тяжелой юкстадуктальной коарктации либо в случае гипоплазии дуги аорты кровь из правого желудочка поступает через артериальный проток в нисходящую часть аорты. Таким образом, перфузия нижних отделов тела будет зависеть от выброса

из правого желудочка (см. рис. 521.4). В подобной ситуации пульс на бедренной артерии удается пальпировать, а измерение давления на верхних и нижних конечностях не позволяет поставить правильный диагноз. Сброс крови справа налево через артериальный проток характеризуется различным цветом конечностей: верхние остаются розовыми, нижние приобретают цианотичный оттенок.

У пациентов могут развиваться тяжелая легочная гипертензия и высокое легочное сосудистое сопротивление. В клинической картине преобладают признаки сердечной недостаточности. Иногда вследствие тяжелой гипоплазии сегмент перешейка аорты полностью теряет проходимость; это приводит к *прерванной дуге аорты*, при которой левая подключичная артерия может брать начало проксимально или дистально от места перерыва. Коарктация в сочетании с гипоплазией была отнесена к *ювенильному типу*, поскольку тяжесть течения позволяла диагностировать ее на ранних этапах жизни. Изолированную юкстадуктальную коарктацию относят к *взрослому типу*, поскольку из-за легкого течения ее диагностируют в позднем детском возрасте.

В сосудах, которые берут начало проксимально от зоны коарктации, давление повышено; ниже уровня сужения артериальное и пульсовое давление снижено. Причиной гипертензии служит не только механическая обструкция, но и нейрогуморальные механизмы. Без хирургического лечения в раннем детском возрасте при коарктации аорты развиваются коллатерали, преимущественно от ветвей подключичной, верхней межреберной и внутренней грудной артерий. Сосуды коллатерального кровообращения становятся крупными и извитыми уже в подростковом возрасте.

Клинические проявления. Коарктация аорты по прошествии раннего детского возраста редко имеет выраженную клиническую симптоматику. Некоторые дети и подростки предъявляют жалобы на слабость и/или болезненность в ногах после физической нагрузки, однако в большинстве случаев даже при тяжелой коарктации симптоматика отсутствует. В более старшем возрасте ребенка могут направить к кардиологу по поводу повышенного давления, обнаруженного в ходе повседневного физического обследования.

Классический признак коарктации аорты — несоответствие пульсации и аортального давления на руках и ногах. Пульсация на бедренной, подколен-

ной, задней большеберцовой артериях и тыльной артерии стопы ослаблена (у 40 % больных она вообще отсутствует); на артериях рук и сонных артериях отмечается скачущий пульс. Пульс на лучевой и бедренной артериях необходимо исследовать одновременно с целью обнаружить задержку пульсовой волны на бедренной артерии (в норме она предшествует пульсовой волне на лучевой артерии). Задержка пульса на бедренной артерии возникает в том случае, если кровоток в нисходящей аорте зависит от коллатералей. У здоровых лиц систолическое АД на ногах превышает таковое на руках на 10–20 мм рт. ст. При коарктации аорты АД на ногах ниже, чем на руках; в ряде случаев оно вообще не определяется. Подобное различие АД характерно для детей с коарктацией аорты в возрасте старше 1 года, около 90 % из которых имеют систолическую гипертензию на верхних конечностях, которая превосходит показатель 95-го перцентиля для данного возраста. При обследовании ребенка необходимо измерять АД на обеих руках. Если давление на правой руке выше, чем на левой, это свидетельствует о вовлечении в зону коарктации левой подключичной артерии. Иногда возможно аномальное отхождение правой подключичной артерии ниже коарктации; в этом случае давление на правой руке будет меньше, чем на левой. При физической нагрузке отмечается более значительное повышение системного АД, а градиент давления верхние — нижние конечности также возрастает.

Верхушечный толчок и тоны сердца обычно не изменены; клик изгнания или дрожание в супрастернальной ямке свидетельствует о двустворчатом аортальном клапане (70 % случаев). Вдоль левого края грудины в области третьего или четвертого межреберья часто выслушивается короткий систолический шум, который распространяется в левую подлопаточную область, а иногда и на шею. Часто типичный шум легкого аортального стеноза может выслушиваться в третьем межреберье справа от грудины. Иногда обнаруживают более тяжелую обструкцию в области аортального клапана. Митральный стеноз часто сопровождается низкочастотным мезодиастолическим шумом на верхушке. У пациентов старшего возраста с хорошо развитым коллатеральным кровотоком систолический или непрерывный шум может выслушиваться в боковых отделах либо по задней поверхности грудной клетки. В подобных случаях удается обнаружить дрожание в межреберных пространствах на спине.

У новорожденных и детей младшего возраста с тяжелой коарктацией аорты в сочетании с гипоплазией ее дуги различной степени первоначально появляются признаки гипоперфузии нижних отделов тела, ацидоз и тяжелая сердечная недостаточность. Эти симптомы могут сохраняться на протяжении нескольких дней или недель до момента закрытия артериального протока. До закрытия протока возможен цианоз нижних отделов тела; этот признак подтверждает одновременная пульс-оксиметрия на верхних и нижних конечностях. При физикальном обследовании отмечают увеличение сердца, систолический шум у левого края грудины и громкий II тон сердца.

Диагностика. Результаты *рентгенологического исследования* зависят от возраста пациента, а также эффектов гипертензии и коллатерального кровообращения. У новорожденных с тяжелой коарктацией отмечают увеличение сердца и признаки застоя в легких. При умеренной коарктации аорты проявления заболевания на протяжении детского возраста незначительны; в возрасте 10 лет и старше отмечается легкое либо умеренное увеличение сердца за счет левого желудочка. Увеличенная левая подключичная артерия часто дает значительную тень в верхнем средостении слева. В старшем детском возрасте удается обнаружить узурацию нижнего края ребер под действием высокого давления коллатеральных сосудов. В большинстве случаев нисходящая часть аорты имеет постстенотическое расширение.

Данные *ЭКГ* у детей младшего возраста обычно нормальны; по мере роста и развития ребенка появляются признаки гипертрофии левого желудочка. При тяжелом поражении у новорожденных и детей младшего возраста отмечается гипертрофия правого или обоих желудочков. Диагноз ставят на основании тщательной оценки пульса на всех крупных периферических артериях, а также сравнения АД на руках и ногах. Сегмент коарктации удается обнаружить по данным двухмерной *эхокардиографии*, этот метод пригоден для выявления сопутствующих пороков митрального и аортального клапанов. Пульсация в нисходящей части аорты снижена. Для обнаружения редких мест обструкции используют цветное доплеровское исследование. Импульсное или непрерывное доплеровское исследование оценивает градиент давления непосредственно в зоне коарктации; вместе с тем при наличии открытого аортального протока степень

сужения может быть недооценена. *Катетеризация сердца* с селективной вентрикулографией и аортографией информативна у некоторых пациентов с сопутствующими аномалиями и для визуализации коллатерального кровотока. В случае высокой информативности эхокардиографии диагностическую катетеризацию сердца в предоперационном периоде не применяют.

Прогноз и осложнения. Аномалии аортального клапана имеются у большинства пациентов. Двустворчатый аортальный клапан довольно распространен, однако не сопровождается клинической симптоматикой, за исключением выраженного стеноза. Сочетание открытого артериального протока и коарктации аорты также довольно распространено. На основании обнаруженного сброса крови слева направо можно заподозрить дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки. Объем этого сброса усиливается при увеличении сопротивления кровотоку в левых отделах сердца. Иногда обнаруживаются аномалии митрального клапана и подклапанный аортальный стеноз.

Сопутствующее нарушение мозгового кровообращения может привести к серьезным неврологическим нарушениям и даже смерти. Субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние развивается в результате разрыва врожденной аневризмы виллизиева круга, разрыва иных сосудов вследствие дефекта эластической ткани или ткани меди или разрыва нормальных сосудов у пациента с гипертонией. У детей с синдромом PHACE (*Posterior brain fossa abnormalities* — аномалия задней черепной ямки, *facial Hemangiomas* — гемангиомы лица, *Arterial anomalies* — аномалии артерий, *Cardiac anomalies and aortic coarctation* — аномалии сердца и коарктация аорты, *Eye anomalies* — аномалии глаз) могут развиваться инсульты (см. табл. 516.1). Аномалия подключичных артерий — это поражение левой подключичной артерии в области коарктации, стеноз устья левой подключичной артерии и аномальное отхождение правой подключичной артерии.

Без лечения большинство пациентов с коарктацией аорты погибают в возрасте от 20 до 40 лет; некоторым из них удается дожить до середины жизни без тяжелых осложнений. К наиболее распространенным тяжелым осложнениям относят артериальную гипертонию большого круга кровообращения с преждевременным поражением коронарных артерий, сердечной недостаточностью,

гипертонической энцефалопатией или внутрисерпным кровоизлиянием. Сопутствующие аномалии могут усугубить сердечную недостаточность. Инфекционный эндокардит и эндартериит — тяжелые осложнения у взрослых; возможно развитие аневризмы нисходящей части аорты или расширение коллатеральных сосудов. У новорожденных с тяжелой коарктацией аорты сердечная недостаточность и гипоперфузия могут угрожать жизни и требовать неотложных мероприятий.

Лечение. Физиологическое закрытие протока у новорожденных с тяжелой коарктацией аорты часто приводит к гипоперфузии, ацидозу и быстрому ухудшению состояния. Этим пациентам следует назначать инфузии простагландина E₁ для повторного открытия протока и восстановления адекватного кровотока в нижних конечностях. Хирургическое лечение проводят сразу же после подтверждения диагноза коарктации и стабилизации состояния пациента. Детям 1–2 лет с сердечной недостаточностью, но хорошей перфузией периферических тканей проводят консервативное лечение сердечной недостаточности при подготовке к операции.

Детям более старшего возраста со значительной коарктацией аорты хирургическое лечение проводят вскоре после постановки диагноза. Задержка с операцией, особенно в возрасте старше 20 лет, повлечет возможное снижение ее эффективности из-за снижения функции левого желудочка и дегенеративных изменений стенки аорты. Тем не менее при достаточном резерве сердечной мышцы удовлетворительных исходов операции удается добиться и в зрелом возрасте. Сопутствующее поражение клапанов повышает риск неэффективности позднего оперативного вмешательства.

Мнения относительно оптимального хирургического метода лечения изолированной юкстадуктальной коарктации аорты противоречивы. В настоящее время всем таким пациентам показано хирургическое лечение. Область коарктации может быть иссечена с наложением анастомоза конец в конец. Иногда в области дуги аорты осуществляют косой срез с целью создания более широкого просвета анастомоза. Некоторые авторы предлагают использовать лоскут подключичной артерии, особенно у пациентов молодого возраста. При этом левую подключичную артерию отсекают и вшивают ее в стенку аорты в области создаваемого анастомоза. Иные специалисты предлагают расширять аортопластику в зоне коарктации аорты путем вшива-

ния искусственных материалов. Целесообразность ангиопластики при коарктации аорты до настоящего времени остается противоречивой.

После хирургического лечения отмечается резкое усиление пульсации артерий нижних конечностей. В раннем послеоперационном периоде характерна «рикошетная гипертония», которая требует консервативной терапии. С течением времени АД нормализуется, а необходимость в гипотензивной терапии чаще всего исчезает. Остаточный шум встречается довольно часто, его причиной могут быть сопутствующие пороки сердца, остаточные нарушения кровотока в области анастомоза либо коллатеральный кровоток. К редким осложнениям в ходе операции относят поражение спинного мозга вследствие пережатия аорты при недостаточном развитии коллатеральных сосудов, хилоторакс, повреждение диафрагмы и гортанного нерва. При использовании лоскута из левой подключичной артерии пульс на соответствующей лучевой артерии и АД на соответствующей руке снижены или отсутствуют. Хирургическое лечение коарктации аорты в возрасте старше 10 лет может сопровождаться повышенным риском преждевременного развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, даже при отсутствии остаточных нарушений сердца. Может отмечаться раннее начало гипертонической болезни даже при условии адекватной резекции зоны коарктации аорты.

Несмотря на то что случаи рецидива коарктации аорты после оперативного вмешательства редки, значительное число детей, оперированных в возрасте до 1 года, требуют последующего наблюдения на предмет повторного развития стеноза. Всех пациентов следует наблюдать, учитывая возможность развития повторной коарктации аорты или ее аневризмы. В случае повторного развития коарктации аорты методом выбора служит баллонная ангиопластика. Рубцовая ткань, образованная в зоне предыдущей операции, затрудняет повторное оперативное вмешательство; более высокая безопасность баллонной ангиопластики связана с низкой частотой формирования аневризм. Результаты лечения с помощью этого метода обычно очень хорошие. Большинству пациентов в настоящее время устанавливают стенты.

Синдром, развивающийся после устранения коарктации аорты. Острая гипертония в раннем послеоперационном периоде может привести к мезентериальному артерииту с болью в животе. Тяжесть болевого синдрома варьирует; возможно его

сочетание с анорексией, тошнотой, рвотой, лейкоцитозом, кишечным кровотечением, некрозом кишки, тонкокишечной непроходимостью. Положительный эффект дают антигипертензивные препараты (нитропруссид, эсмолол, каптоприл) и декомпрессия тонкой кишки. При кишечной непроходимости или инфаркте показано хирургическое лечение.

521.7. КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Коарктация аорты в присутствии дефекта межжелудочковой перегородки приводит к увеличению как пред-, так и постнагрузки на левый желудочек; диагностируют этот порок сразу после рождения либо на первом месяце жизни ребенка. У большинства больных развивается стойкая сердечная недостаточность. Объем сброса крови слева направо через дефект межжелудочковой перегородки зависит от соотношения легочного и системного сосудистого сопротивления. При наличии коарктации аорты сопротивление системному кровотоку усиливается под действием обструкции, и объем сброса крови также заметно увеличивается. Клиническая картина ребенка в тяжелом состоянии включает тахипноэ, задержку роста, а также типичные проявления сердечной недостаточности. Часто различия АД на верхних и нижних конечностях не очень заметны из-за низкого сердечного выброса. Несмотря на некоторый эффект в начале консервативной терапии, необходимо раннее оперативное вмешательство.

В большинстве случаев коарктация – ведущий порок, вызывающий тяжелую симптоматику; резекция суженного сегмента аорты приводит к существенному улучшению. В ряде случаев хирургическое лечение коарктации проводят путем левосторонней торакотомии; одновременно перевязывают легочную артерию для снижения объема сброса крови на уровне желудочков. Некоторые специалисты предпочитают не проводить перевязку легочной артерии, поскольку у ряда пациентов наблюдается существенное улучшение состояния, которое не требует дополнительного хирургического вмешательства в раннем детском возрасте. Если выраженная сердечная недостаточность усложняет течение послеоперационного периода, показана повторная от-

крытая операция — закрытие дефекта межжелудочковой перегородки. Другие авторы предпочитают одновременное хирургическое лечение коарктации аорты и дефекта межжелудочковой перегородки путем срединной стернотомии. При осложненном дефекте межжелудочковой перегородки (множественные дефекты межжелудочковой перегородки, ее верхушечный мышечный дефект) в момент хирургического лечения коарктации возможна перевязка легочной артерии. Это позволяет избежать открытой операции на сердце по поводу этих сложных дефектов в период новорожденности.

521.8. КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ С ИНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА И ПРЕРВАННОЙ ДУГОЙ АОРТЫ

Коарктация аорты у детей младшего возраста часто сочетается с иными серьезными пороками сердца — гипоплазией левых отделов сердца, тяжелым поражением митрального или аортального клапана, транспозицией магистральных артерий, различными вариантами отхождения аорты и легочной артерии от правого желудочка, а также единым желудочком. Тяжелая коарктация может сочетаться с фиброэластозом эндокарда. Клинические проявления зависят от сопутствующих аномалий и варианта самой коарктации.

Коарктация аорты в сочетании с тяжелым поражением митрального и аортального клапана может лечиться в рамках синдрома гипоплазии левых отделов сердца (см. п. 525.10) даже при отсутствии выраженной гипоплазии. У этих пациентов обычно обнаруживают длинный фрагмент суженной дуги аорты с наличием или отсутствием изолированной коарктации в области артериального протока. Оперативное вмешательство по поводу коарктации аорты в сочетании с транспозицией крупных сосудов или единым желудочком может быть проведено изолированно либо в сочетании с другими паллиативными мероприятиями.

Полный перерыв дуги аорты — самая тяжелая форма коарктации, которая обычно сочетается с иными внутрисердечными пороками. Перерыв возможен на любом уровне, хотя чаще всего его отмечают между отхождением левой подключичной артерией и местом впадения артериального протока. У новорожденных с прерванной дугой аорты

артериальный проток служит единственной магистралью крови для нисходящей аорты, что сопровождается различными показателями насыщения крови в верхних (нормальные значения) и нижних (сниженные показатели насыщения) конечностях. С началом закрытия протока у детей развивается тяжелая сердечная недостаточность, гипоперфузия нижних конечностей, анурия и шок. Поэтому для предотвращения закрытия протока перед хирургическим вмешательством пациентам назначают простагландины. По аналогии с иными конусостволовыми пороками прерванная дуга аорты может сочетаться с целым рядом пороков — CATCN22 (Cardiac defects — дефекты сердца, Abnormal facies — патология лицевого черепа, Thymic hypoplasia — гипоплазия тимуса, Cleft palate — расщелина нёба, Hypocalcemia — гипокальциемия). CATCN22 включает пациентов с клиническими проявлениями синдрома Ди Джорджи (гипокальциемия, гипоплазия тимуса и легкие аномалии лицевого черепа), а также велокардиофациального синдрома (аномалии лицевого черепа, расщелина нёба). Цитогенетический анализ с помощью FISH определяет делецию участка 22q11, известную как критическая область Ди Джорджи.

521.9. ВРОЖДЕННЫЙ МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Врожденный митральный стеноз — редкая аномалия, которая может быть изолированной либо сочетаться с другими дефектами (чаще — со стенозом или коарктацией аорты). Митральный клапан может иметь форму воронки с утолщенными створками и хордами, последние укорачиваются и деформируются. Иные аномалии митрального клапана, которые сочетаются со стенозом, включают *митральный клапан по типу парашюта*, обусловленный наличием единой сосочковой мышцы, и *митральный клапан с двумя отверстиями*.

Симптоматика порока обычно развивается в первые 2 года жизни. Чаще всего имеет место задержка развития и одышка, обусловленная сердечной недостаточностью, а также цианоз и бледность. У некоторых пациентов с наличием хрипов в легких диагностируют бронхоспазм. Довольно часто удается обнаружить увеличение сердца как результат дилатации и гипертрофии правого желудочка и левого предсердия. У большинства пациентов отмечается громкий диастолический шум

на верхушке, за которым следует громкий I тон, однако в ряде случаев аускультативные признаки отсутствуют. II тон сердца обычно громкий и расщепленный. У некоторых больных удается выслушать щелчок открытия митрального клапана. По данным ЭКГ отмечают гипертрофию правого желудочка с нормальными, двугорбыми или заостренными зубцами P, свидетельствующими об увеличении правого предсердия. По данным рентгенологического исследования обнаруживают увеличение левого предсердия и правого желудочка, а также признаки застоя в легких. Эхокардиография определяет характерные признаки в виде утолщения створок митрального клапана, уплощения сегмента E-F в M-режиме в проекции митрального клапана, а также увеличения левого предсердия и нормального либо уменьшенного левого желудочка. По данным двухмерной эхокардиографии отмечают уменьшение размеров отверстия митрального клапана в фазу диастолы. Допплеровское исследование отражает средний градиент давления по обе стороны митрального клапана. В процессе катетеризации сердца отмечают увеличение давления в правом желудочке и легочной артерии, а также давления заклинивания легочной артерии. Кроме того, удается обнаружить сопутствующие пороки — аортальный стеноз и коарктацию аорты. Вентрикулография показывает замедление эвакуации содержимого из левого предсердия и малую площадь отверстия митрального клапана.

Прогноз при отсутствии лечения неблагоприятный. В большинстве случаев в процессе хирургического лечения устанавливают протез митрального клапана, хотя по мере роста ребенка может потребоваться его замена. Пациентам назначают антикоагулянтную терапию с варфарином, однако осложнения избыточной, либо недостаточной антикоагулянтной терапии у детей младшего возраста весьма распространены. В зависимости от анатомии клапана и сосочковых мышц эндovasкулярная баллонная вальвулопластика, используемая в качестве паллиативной процедуры в ряде центров, дает различные результаты.

521.10. ЛЕГОЧНАЯ ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

При ряде пороков развивается хроническая легочная венозная гипертензия, крайняя степень которой вызывает легочную артериальную гипертензию

и правожелудочковую недостаточность. К таким порокам относят врожденный митральный стеноз, митральную недостаточность, полное аномальное впадение легочных вен с их обструкцией, миксому левого предсердия, трехпредсердное сердце (стеноз общей легочной вены), стеноз отдельной легочной вены, а также перепончатый и циркулярный стеноз над митральным клапаном. На ранней стадии симптоматика напоминает хронические легочные заболевания (например, бронхиальную астму) из-за отсутствия характерных признаков поражения сердца по данным физикального обследования. Могут присутствовать скрытые признаки легочной гипертензии. По данным ЭКГ отмечают гипертрофию правого желудочка и заостренные зубцы P. На рентгенограмме грудной клетки — увеличение сердца за счет правого желудочка и предсердия, расширение корня легких и легочного ствола; левое предсердие имеет нормальный размер или слегка увеличено.

Эхокардиография может выявить миксому левого предсердия, трехпредсердное сердце либо аномалию митрального клапана. Катетеризация сердца позволяет исключить сброс крови и обнаружить легочную гипертензию с повышенным давлением заклинивания в легочной артерии. При поражении на уровне легочных вен давление в левом предсердии обычно не изменено; при поражении на уровне митрального клапана этот показатель повышен. Селективная легочная ангиография обычно позволяет оценить анатомическую структуру порока. У пациентов с трехпредсердным сердцем, миксомой левого предсердия и перепончатым надклапаным митральным стенозом с успехом применяют хирургическое лечение.

Дифференциальную диагностику проводят с веноокклюзионной болезнью легких — идиопатическим процессом с обструкцией легочных вен у детей, подростков и людей молодого возраста. Причина его неясна. В начале диагностического поиска у пациентов предполагают левожелудочковую недостаточность из-за отека легких. Характерны одышка, утомляемость и выпот в плевральную полость; реже встречаются цианоз, симптом барабанных палочек, обмороки и кровохарканье. Давление в левом предсердии обычно не изменено, давление заклинивания легочной артерии несколько повышено. Нормальные значения последнего показателя могут отмечаться при формировании коллатералей либо записи давления заклинивания в

непораженном сегменте. По данным ангиографии возврат крови из легочных вен в левое предсердие не изменен, однако в одной или нескольких легочных венах имеется местное или диффузное сужение.

По результатам биопсии легкого удается обнаружить поражение вен и/или артерий. В легочных венах и венах отмечают фиброзное сужение или окклюзию; возможны тромбы легочных артерий. Лечение неэффективно, поэтому выживаемость детей составляет от недели до нескольких месяцев, у взрослых — от месяца до нескольких лет. Попытки хирургического лечения, баллонной дилатации и эндоваскулярного стентирования не позволили существенно улучшить прогноз у этих пациентов. Единственной возможностью с умеренной эффективностью служит трансплантация комплекса сердце—легкие (см. п. 536.2).

ЛИТЕРАТУРА

Стеноз клапана легочной артерии

- Benson L. N., Freedom R. M.* Interventional cardiac catheterization. *Curr Opin Pediatr* 1989; 1: 106.
- Crosnier C., Lykavieris P., Meunier-Rotival M., Hadchouel M.* Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 765–78.
- Krantz I. D., Smith R., Colliton R. P.* et al. *Jagged1* mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Gen* 1999; 84: 56–60.
- Moller J. H.* Exercise responses in pulmonary stenosis. *Prog Pediatr Cardiol* 1993; 2: 8.
- Phoon C. K.* Estimation of pressure gradients by auscultation: An innovative and accurate physical examination technique. *Am Heart J* 2001; 141: 500–6.

Аортальный стеноз

- Doyle E. F., Arumugham P., Lara E.* et al. Sudden death in young patients with congenital aortic stenosis. *Pediatrics* 1974; 53: 481.
- Francke U.* Williams-Beuren syndrome: Genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1947–54.
- Freed M. D.* Recreational and sports recommendations for the child with heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 1307.
- Jahangiri M., Nicholson I. A., del Nido P. J.* et al. Surgical management of complex and tunnel-like subaortic stenosis. *Bur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 637–42.
- Laudito A., Brook M. M., Suleman S.* et al. The Ross procedure in children and young adults: A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 147–53.

- Leichter D. A., Sullivan I., Gersony W. M.* «Acquired» discrete subvalvular aortic stenosis: Natural history and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1539.
- Marino B. S., Bridges N. D., Paridon S. M.* Aortic insufficiency: Indications for surgery in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1998; 1: 147–56.
- Ohye R. G., Gomez C. A., Ohye B. J.* et al. The Ross/Konno procedure in neonates and infants: Intermediate-term survival and autograft function. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 823–30.
- Pessotto R., Wells W. J., Baker C. J.* et al. Midterm results of the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5 Suppl.): S336–9.
- Rocchini A., Beekman R. H., Ben Shachar G.* et al. Balloon aortic valvuloplasty: Results of the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990; 65: 784.
- Williams J. C. P., Barrat-Boyes B. G., Lowe J. B.* Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311.

Коарктация аорты

- Daniels S. R.* Repair of coarctation of the aorta and hypertension: Does age matter? *Lancet* 2001; 358: 89.
- Hamdan M. A., Maheshwari S., Fahey J. T.* Endovascular stents for coarctation of the aorta: Initial results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1518–23.
- Ing F. F., Stare T. J., Griffiths S. P.* et al. Early diagnosis of coarctation of the aorta in children: A continuing dilemma. *Pediatrics* 1996; 98: 378.
- Metry D. W., Dowd C. F., Barkovich J.* et al. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 117–23.
- Rothman A.* Coarctation of the aorta: An update. *Curr Probl Pediatr* 1998; 28: 37.
- Shaddy R. E., Boucek M. M., Sturtevant J. E.* et al. Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993; 87: 793.
- Shone J. D., Sellers R. D., Anderson R. C.* et al. The developmental complex of «parachute mitral valve», supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1963; 11: 714.

Митральный стеноз

- Moore P., Adatia I., Spevak P. J.* et al. Severe congenital mitral stenosis in infants. *Circulation* 1994; 89: 2099.
- Spevak P. J., Bass J. L., Ben-Shachar G.* et al. Balloon angioplasty for congenital mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 66: 472.

Глава 522

Нецианотические врожденные пороки сердца: недостаточность клапанов

522.1. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ЕГО ВРОЖДЕННОЕ ОТСУТСТВИЕ

Недостаточность клапана легочной артерии чаще всего сопровождается иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы либо может развиваться вторично из-за тяжелой легочной гипертензии. Несостоятельность клапана — ожидаемый результат после оперативного вмешательства при обструкции выносящего тракта правого желудочка, например после вальвулотомии у пациентов с клапанным стенозом легочной артерии либо после вальвулотомии с резекцией инфундибулярного отдела правого желудочка у пациентов с тетрадой Фалло. Изолированная врожденная недостаточность легочного клапана встречается редко, симптоматика обычно отсутствует, поскольку степень недостаточности мала.

Важным физикальным признаком служит убывающий диастолический шум в верхней и средней трети по левому краю грудины, имеющий более низкую частоту по сравнению с шумом аортальной недостаточности из-за более низкого давления. На рентгенограмме грудной клетки отмечают выступающий легочный ствол, при тяжелой недостаточности — увеличение правого желудочка. ЭКГ в пределах нормы либо обнаруживаются минимальные признаки гипертрофии правого желудочка. По данным импульсного или цветного доплеровского исследования отмечают ретроградный кровоток из легочной артерии в правый желудочек в фазу диастолы. При необходимости проводят катетеризацию сердца. Диастолическое давление в легочной артерии обычно низкое. Селективная легочная ангиография определяет недостаточность клапана, однако в легких случаях ее диагностика затруднена (катетер, проходящий через клапан, обычно вызывает его ятрогенную недостаточность).

Изолированная недостаточность клапана легочной артерии обычно хорошо переносится и не требует хирургического лечения. При тяжелой ее недостаточности, особенно при сопутствующей трикуспидальной недостаточности, возможна его замена аллотрансплантатом с целью сохранения функции правого желудочка.

Врожденное отсутствие клапана легочной артерии обычно сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки либо входит в состав тетрады Фалло (см. п. 524.1). У большинства таких новорожденных отмечается выраженное расширение легочных артерий со сдавлением бронхиол, что в итоге приводит к эпизодам влажных хрипов, спадению легкого и пневмониту. Цианоз, при его наличии, имеет различную выраженность. Значительная недостаточность легочного клапана обычно плохо переносится пациентами, а причиной смерти может стать сдавление бронхов с гипоксемией и сердечной недостаточностью. Лечение включает пликацию расширенных легочных артерий, закрытие дефекта межжелудочковой перегородки и аллотрансплантацию клапана легочной артерии.

522.2. ВРОЖДЕННАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Врожденная митральная недостаточность может быть изолированной, но значительно чаще она сочетается с иными аномалиями, включая открытый артериальный проток, коарктацию аорты, дефект межжелудочковой перегородки, корригированную транспозицию магистральных артерий, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии либо синдром Марфана. Митральная недостаточность распространена у пациентов с дефектом по типу АВ-канала (см. п. 520.5), может наблюдаться у пациентов с кардиомиопатией и тяжелой дисфункцией левого желудочка вследствие дилатации клапанного кольца.

При изолированной митральной недостаточности кольцо митрального клапана обычно расширено, хорды укорочены, с возможным аномальным началом, а створки клапана деформированы. Если степень митральной недостаточности настолько велика, что у пациента развивается соответствующая клиническая симптоматика, левое предсердие увеличивается вследствие регургитации, отмечается гипертрофия и дилатация левого желудочка.

Легочное венозное давление повышено, что в итоге влечет легочную гипертензию, гипертрофию и дилатацию правого желудочка. Легкое поражение не имеет клинической симптоматики; единственным признаком порока в этом случае будет голосистолический шум митральной недостаточности. Тяжелая недостаточность проявляется в любом возрасте, включая задержку физического развития, частые респираторные инфекции, быструю утомляемость, а также эпизоды отека легкого и сердечной недостаточности. Часто диагноз бронхоспазма ставят на основании сходных симптомов со стороны легких.

Характерным аускультативным проявлением митральной недостаточности служит высокочастотный «воркующий» голосистолический шум на верхушке сердца. При умеренной либо выраженной недостаточности этот шум часто сопровождается громким низкочастотным мезодиастолическим шумом на верхушке, который отражает повышенный кровоток через митральный клапан в фазу диастолы. При наличии легочной гипертензии легочный компонент II тона сердца будет усилен. По данным ЭКГ обычно отмечают расщепленный зубец P, признаки гипертрофии левого, а иногда и правого желудочка. При рентгенологическом исследовании грудной клетки отмечают увеличение левого предсердия, иногда весьма существенное. Левый желудочек также увеличен, легочный рисунок усилен либо не изменен. По данным эхокардиографии отмечают увеличение левого предсердия и желудочка. Цветное доплеровское исследование отражает степень недостаточности, а импульсное исследование легочных вен — ретроградный кровоток при тяжелой митральной недостаточности. Катетеризация сердца выявляет повышенное давление в левом предсердии. Возможна легочная гипертензия различной степени. Селективная вентрикулография левого желудочка позволяет оценить тяжесть митральной недостаточности.

Митральная вальвулопластика способна заметно улучшить симптоматику и размеры сердца, некоторым пациентам может потребоваться установка искусственного механического митрального клапана. До оперативного вмешательства необходимо исключить сопутствующие аномалии. У детей старше 3–4 лет исключить ревматизм как причину митральной недостаточности бывает затруднительно.

522.3. ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Пролапс митрального клапана — выпячивание одной или обеих створок клапана (особенно часто — задней) в просвет левого предсердия в конце систолы. Эта патология бывает преимущественно врожденной, однако может оставаться недиагностированной до подросткового или взрослого возраста. Пролапс митрального клапана более распространен у девочек и может наследоваться по аутосомно-доминантному типу с различной степенью экспрессии. Эта аномалия распространена у пациентов с синдромом Марфана, синдромом прямой спины, воронкообразной грудью и сколиозом. Основные патологические признаки удается обнаружить при аускультации, хотя иногда бывают боль в грудной клетке и сердцебиение. Верхушечному шуму в конце систолы может предшествовать щелчок, однако эти признаки могут варьировать у одного и того же пациента (временами может выслушиваться только щелчок). В положении стоя или сидя щелчок может смещаться в начало систолы, а шум становится более выраженным в конце систолы. Возможны аритмии, наиболее часто моно- или политопные желудочковые экстрасистолы.

Данные ЭКГ обычно не отличаются от нормы, однако в ряде случаев бывает двухфазный зубец T, особенно в отведениях II, III, aVF и V₆. Патология зубца T может варьировать у одного и того же пациента. Рентгенограмма грудной клетки обычно в пределах нормы. По данным эхокардиографии отмечают характерное движение задней створки митрального клапана кзади в середине или конце систолы либо пансистолический пролапс обеих створок митрального клапана. Данные исследования в M-режиме необходимо интерпретировать с особой осторожностью, поскольку появление минимального пролапса митрального клапана может быть вариантом нормы. В процессе двухмерной эхокардиографии в реальном времени удается установить, что свободные стороны и тела створок митрального клапана смещаются в фазу систолы кзади, в левое предсердие. Наличие и степень митральной недостаточности можно оценить с помощью доплеровского исследования.

В детском возрасте это состояние не прогрессирует, особая терапия не показана. У пациентов повышен риск инфекционного эндокардита, поэтому при стоматологических процедурах или хирургии

ческих вмешательствах необходима антибактериальная терапия (см. гл. 530).

У взрослых (преимущественно мужчин, а не женщин) с пролапсом митрального клапана повышен риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (внезапная смерть, аритмия, инсульт, прогрессирующая дилатация клапанного отверстия, сердечная недостаточность, эндокардит) при чрезмерном утолщении створок митрального клапана.

Нередко в процессе диагностики пролапса митрального клапана возникают сомнения. Частый легкий пролапс по данным эхокардиографии без клинической симптоматики свидетельствует о том, что в действительности синдром пролапса митрального клапана у этих лиц отсутствует, их родителей следует убедить, что нет необходимости лечения и частого лабораторного обследования. Профилактика эндокардита показана только в тяжелых случаях, обычно при сопутствующей митральной недостаточности.

522.4. ТРИКУСПИДАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Изолированная трикуспидальная недостаточность обычно сочетается с аномалией Эбштейна трехстворчатого клапана. Аномалия Эбштейна может быть как без цианоза, так и с различной степенью цианоза в зависимости от тяжести трикуспидальной недостаточности и наличия соустьев на уровне предсердий (открытое овальное окно или дефект межжелудочковой перегородки). У детей более старшего возраста обычно бывают нецианотичные формы, в период новорожденности аномалия Эбштейна обычно сопровождается выраженным цианозом (см. п. 524.7).

Трикуспидальная недостаточность часто сопровождает дисфункцию правого желудочка. При дилатации правого желудочка из-за перегрузки объемом и/или исходного поражения миокарда кольцо трехстворчатого клапана также расширяется, что приводит к клапанной недостаточности. Обратное развитие указанной формы недостаточности может отмечаться при устранении причины дилатации правого желудочка; в ряде случаев необходима хирургическая пластика клапанного кольца. Трикуспидальная недостаточность также встречается у новорожденных с перинатальной асфиксией. В качестве возможных причин может выступать повышенная восприимчивость сосоч-

ковых мышц к ишемическому повреждению и их последующая транзиторная дисфункция.

ЛИТЕРАТУРА

Отсутствие клапана легочной артерии

McDonnell B. E., Raff G. W., Gaynor J. W. et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1391–5.

Pinsky W. W. Absent pulmonary valve syndrome. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* / A. Garson, J. T. Bricker, D. J. Fisher, S. R. Neish (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. — P. 1413–9.

Дефекты митрального клапана

Bouknight D. P., O'Rourke R. A. Current management of mitral valve prolapse. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3343–50, 3353–4.

Jacobs W., Chamoun A., Stouffer G. A. Mitral valve prolapse: A review of the literature. *Am J Med Sci* 2001; 321: 401–10.

Mitral valve prolapse and athletic competition of children and adolescents. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. *Pediatrics* 1995; 95: 789.

Глава 523

Цианотические врожденные пороки сердца: обследование новорожденного в критическом состоянии с цианозом и угнетением дыхания

См. также т. 1, гл. 41.

Новорожденный в тяжелом состоянии с угнетением функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также с цианозом весьма сложен в диагностическом плане. Врач должен провести быстрое обследование для решения принципиального вопроса, является ли врожденный порок сердца причиной столь тяжелого поражения сердца, которое требует реанимационных мероприятий. Дифференциальная диагностика цианоза у новорожденного представлена в табл. 41.1 (т. 1).

Поражения сердца. Врожденные пороки сердца сопровождаются цианозом в том случае, если обструкция кровотока из правого желудочка вызывает внутрисердечный сброс крови справа налево либо если сложные анатомические дефекты сердца с отсутствием стеноза легочной артерии служат причиной смешения крови большого и малого круга кровообращения. У пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной сбросом крови слева направо, причиной цианоза может служить отек легких, хотя степень такого цианоза обычно менее выражена. Кроме того, цианоз может развиваться в результате сохранения кровообращения плода; примером может служить сброс крови справа налево через овальное окно и артериальный проток при обструкции легочного ствола либо стойкой легочной гипертензии новорожденного (см. т. 1, п. 44.7).

Дифференциальная диагностика. Первоначальное обследование ребенка с цианозом начинается с наблюдения за характером дыхания. Слабое или неравномерное дыхание часто сочетается со слабостью сосательного рефлекса и поражением ЦНС. Судороги и угнетение сознания служат веским признаком мозговой причины указанных проявлений. В свою очередь, у ребенка с заболеванием легких или сердца отмечается затрудненное дыхание и тахипноэ.

Тест на гипероксию — метод дифференциальной диагностики цианотического врожденного порока сердца и легочного заболевания. У новорожденных с цианотическим врожденным пороком сердца обычно не отмечается значительного подъема показателя PO_2 артериальной крови в ответ на ингаляцию 100% кислорода. Если указанный показатель превышает 150 мм рт. ст. на фоне ингаляции 100% кислорода, внутрисердечный шунт крови можно исключить, хотя в ряде случаев у таких пациентов отмечается транзиторное повышение насыщения кислородом артериальной крови из-за особенностей внутрисердечного потока крови. Ингаляция кислорода у пациента с заболеванием легких позволяет преодолеть вентиляционно-перфузионное несоответствие, что сопровождается резким подъемом показателя PO_2 . У детей с поражением ЦНС полная нормализация насыщения кислородом артериальной крови происходит при переводе на ИВЛ. При многих заболеваниях сердца гипоксия глубокая и постоянная, тогда как при заболеваниях легких и первичной легочной гипертензии у новорожденных PO_2 артериальной крови не столь

низкое и часто варьирует в течение короткого срока (в том числе и при изменении параметров вентиляции). Гипервентиляция позволяет бороться с гипоксией у новорожденных с первичной легочной гипертензией; при цианотических пороках сердца этот метод менее эффективен.

Несмотря на то что выраженные шумы сердца часто свидетельствуют о сердечной причине цианоза, некоторые тяжелые пороки сердца (например, транспозиция крупных сосудов) первоначально могут не сопровождаться шумом. В дифференциальной диагностике поражения легких и сердца может помочь рентгенография грудной клетки; при заболеваниях сердца этот метод также позволяет оценить характер легочного кровотока (повышен, не изменен либо снижен).

Двухмерная эхокардиография — неинвазивный метод исследования, позволяющий поставить окончательный диагноз при наличии врожденного порока сердца. Полученная информация позволяет отказаться от излишней катетеризации сердца и ангиографии при отсутствии дефекта сердца, а в ряде случаев — поставить точный диагноз. При отсутствии возможности немедленного эхокардиографического исследования новорожденного с возможным цианотическим пороком сердца необходимо сразу же назначить инфузию простагландинов (предполагая возможное наличие протокзависимых пороков). Из-за риска гиповентиляции, связанной с назначением простагландинов, в бригаду медицинского персонала должен быть включен специалист, обученный технике интубации трахеи у новорожденных.

Глава 524

Цианотические врожденные пороки сердца, связанные со сниженным легочным кровотоком

524.1. ТЕТРАДА ФАЛЛО

Тетрада Фалло включает: 1) обструкцию выносящего тракта правого желудочка (стеноз устья легочного ствола); 2) дефект межжелудочковой

перегородки; 3) декстропозицию аорты с расположением над межжелудочковой перегородкой; 4) гипертрофию правого желудочка (рис. 524.1). Обструкция кровотока в легочной артерии обычно наблюдается как на уровне выносящего тракта правого желудочка (подклапанная зона), так и клапана легочной артерии. Легочный ствол обычно малый; возможен стеноз ветвей легочной артерии различной степени. Полную обструкцию выносящего отдела правого желудочка (*атрезия легочного ствола с дефектом межжелудочковой перегородки*) относят к крайней форме тетрады Фалло.

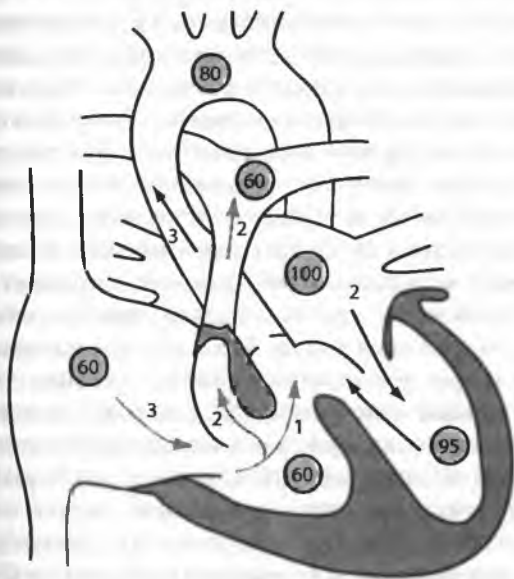


Рис. 524.1. Патофизиология тетрады Фалло. Цифры в кружках — показатели насыщения кислородом, цифры рядом со стрелками — объем кровотока (л/мин/м²). Насыщение кислородом крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии большого круга кровообращения. 3 л обедненной кислородом крови поступают в правое предсердие, а затем минуя трехстворчатый клапан, 2 л поступают через выносящий тракт правого желудочка, 1 л шунтируется в левый желудочек через дефект межжелудочковой перегородки, а затем поступает в восходящую часть аорты. Таким образом, легочный кровоток составляет $\frac{2}{3}$ нормы ($Q_p/Q_s = 0,7:1$). Кровь, возвращающаяся в левое предсердие, полностью насыщена кислородом. Только 2 л этой крови проходят через митральный клапан. Насыщение кислородом в левом желудочке несколько снижено из-за сброса крови справа налево через дефект межжелудочковой перегородки. 2 л насыщенной кислородом крови левого желудочка смешиваются с 1 л обедненной кислородом крови из правого желудочка и поступают в восходящую часть аорты. Насыщение кислородом аортальной крови снижено, а сердечный выброс — в пределах нормы

Патофизиология. Кольцо клапана легочной артерии может иметь практически нормальный размер либо быть существенно сужено. Сам клапан часто имеет две створки и иногда представляет собой единственную область стеноза. Более часто встречается гипертрофия наджелудочкового гребня, что способствует стенозу инфундибулярного отдела выносящего тракта правого желудочка и приводит к формированию инфундибулярной камеры различных размеров и границ. При полной обструкции выносящего отдела правого желудочка (атрезия легочного ствола) анатомия ветвей легочной артерии может быть весьма вариабельной; сегмент легочного ствола может служить продолжением выносящего отдела правого желудочка с разделением фиброзным неперфорированным легочным клапаном; в ряде случаев может отсутствовать целый сегмент легочного ствола. Иногда отмечается обрыв ветви легочной артерии. В таких тяжелых случаях легкие кровоснабжаются через открытый артериальный проток и крупные *аортотьюмональные коллатеральные артерии*, которые отходят от аорты.

Дефект межжелудочковой перегородки обычно имеет большие размеры и нерестриктивный характер, располагаясь чуть ниже аортального клапана и распространяясь на его переднюю и заднюю створки. Реже дефект межжелудочковой перегородки располагается в ее начальной части (дефект по типу АВ-канала). Нормальная соединительнотканная целостность митрального и аортального клапанов обычно сохранена. Аортальная дуга в 20 % случаев имеет правостороннее расположение; корень аорты довольно крупный и в различной степени смещен вверх дефекта межжелудочковой перегородки. Если аорта расположена вверх дефекта межжелудочковой перегородки более чем на 50 %, а также в случае существенного разделения мышцами аортального клапана и кольца митрального клапана (субаортального конуса), этот дефект обычно относят к разновидности *отхождения аорты и легочной артерии от правого желудочка*; патофизиология такого порока аналогична тетраде Фалло.

Венозный возврат из большого круга кровообращения в правое предсердие и правый желудочек обычно в норме. Сокращение правого желудочка в условиях выраженного стеноза легочного ствола приводит к сбросу крови через дефект межжелудочковой перегородки в аорту. Это обуславливает стойкое снижение насыщения кисло-

родом артериальной крови и цианозу. Легочный кровоток в условиях выраженной обструкции выносящего отдела правого желудочка может дополняться кровоснабжением из аортопульмональных коллатеральных артерий, а у новорожденных — из открытого артериального протока. Пиковое систолическое и диастолическое давление в каждом желудочке примерно равно и соответствует системному уровню. В области обструкции выносящего тракта отмечается высокий градиент давления, а давление в легочной артерии не изменено или снижено. Степень обструкции выносящего тракта определяет срок появления симптоматики, тяжесть цианоза и гипертрофию правого желудочка. При легкой или умеренной обструкции выносящего тракта и сбалансированном сбросе крови через дефект межжелудочковой перегородки цианоз может отсутствовать (*нецианотическая, или «розовая», тетрада Фалло*).

Клинические проявления. На начальном этапе у детей с легкой обструкцией выносящего тракта правого желудочка может наблюдаться сердечная недостаточность, обусловленная сбросом крови слева направо на уровне желудочков. Часто цианоз при рождении отсутствует, однако по мере увеличения гипертрофии инфундибулярного отдела и роста пациента цианоз развивается позднее, на первом году жизни. Наиболее выражен цианоз на слизистой оболочке губ и ротовой полости, а также на ногтевом ложе пальцев рук и ног. При тяжелой обструкции выносящего тракта цианоз у новорожденного появляется сразу. В этом случае легочный кровоток может зависеть от объема крови через артериальный проток. С момента закрытия артериального протока через несколько часов или дней после рождения могут развиваться выраженный цианоз и угнетение кровообращения. У детей более старшего возраста, которым не проводилось хирургическое вмешательство, длительный цианоз характеризуется синюшной окраской кожных покровов, серыми склерами с полнокровными сосудами, а также *симптомом барабанных палочек*. Экстракардиальные проявления длительного течения цианотического врожденного порока сердца описаны в гл. 528.

Одышка возникает при физической нагрузке. Дети младшего или среднего возраста начинают кратковременные активные игры, но затем вынуждены принимать положение сидя или лежа. В более старшем возрасте дети способны пройти около

квартала до появления необходимости в отдыхе. Характерным признаком порока служит переход ребенка в положение *сидя на корточках*, которое позволяет быстро справиться с одышкой в результате физической нагрузки. Чаще всего по прошествии нескольких минут ребенок способен вновь приступить к играм. Описанные признаки наиболее часто развиваются у пациентов с выраженным цианозом в покое.

Пароксизмальные цианотические приступы (гипоксические приступы) представляют собой отдельную сложную клиническую ситуацию, которая развивается у детей в возрасте от 1 до 2 лет. У ребенка развивается гиперпноэ и беспокойство; цианоз нарастает, появляются агональные вдохи с возможным последующим обмороком. Чаще всего приступы возникают при пробуждении по утрам либо после эпизодов сильного плача. Для приступа характерно временное исчезновение или снижение интенсивности систолического шума по мере снижения объема кровотока через выносящий тракт правого желудочка. Приступ может длиться от нескольких минут до часов, однако смертельный исход наблюдается редко. За короткими эпизодами приступов следуют общая слабость ребенка и сон. Длительные приступы могут сопровождаться потерей сознания, судорогами, а иногда и гемипарезом. Начало обычно спонтанно и непредсказуемо. Приступ характеризуется снижением и без того недостаточного легочного кровотока; при длительном течении развиваются тяжелая гипоксемия в большом круге кровообращения и метаболический ацидоз. Дети с легким цианозом в покое более склонны к гипоксическим приступам из-за отсутствия гомеостатических механизмов для компенсации быстрого снижения насыщения кислородом артериальной крови (пример такого механизма — эритроцитоз).

В зависимости от частоты и тяжести гиперцианотических приступов необходимо провести одну или несколько процедур в следующей последовательности: 1) перевести ребенка в положение на животе с поджатыми к груди коленями, убедившись при этом, что одежда не стесняет его движений; 2) начать ингаляцию кислородом (хотя повышение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе не приведет к исчезновению цианоза, обусловленного внутрисердечным сбросом крови); 3) ввести подкожно морфин в дозе, не превышающей 0,2 мг/кг. Успокоив и зажав ребенка в положении на животе с поджатыми к груди коленями, можно добиться

прекращения развития приступа на раннем этапе. Преждевременные попытки взять кровь могут вызвать дополнительное возбуждение, причиняя тем самым вред ребенку.

В результате метаболического ацидоза при снижении PO_2 артериальной крови до 40 мм рт. ст. и ниже развитие у ребенка необычно тяжелого приступа с неэффективностью описанных выше мероприятий требует быстрого (в течение нескольких минут) внутривенного введения раствора бикарбоната натрия. Как только рН крови возвращается к норме, приступ обычно сразу же завершается. Из-за возможного быстрого развития рецидива ацидоза может потребоваться повторное измерение рН крови. При неэффективности описанных выше мероприятий назначают препараты, которые повышают системное сосудистое сопротивление (например, метоксамин или фенилэфрин для внутривенного введения), повышают кровоток из правого желудочка и снижают сброс крови справа налево, нормализуя тем самым симптоматику. Эффективно и внутривенное введение β -блокаторов (например, медленное введение пропранолола в дозе 0,1 мг/кг; максимальная доза — 0,2 мг/кг).

У детей с тяжелым течением тетрады Фалло может наблюдаться задержка *роста и развития*, особенно при хроническом снижении насыщения кислорода артериальной крови до 70 %. Без оперативного вмешательства отмечают позднее половое созревание.

Показатели артериального и венозного пульса обычно в пределах нормы. В результате гипертрофии правого желудочка в левой половине грудной клетки возможно выпячивание. Размеры сердца обычно не изменены; в ряде случаев определяется *субстернальная пульсация, обусловленная правым желудочком*. Примерно в 50 % случаев определяется *систолическое дрожание* в третьем и четвертом межреберье по левому краю грудины. *Систолический шум* обычно громкий и грубый, широко распространяющийся преимущественно на легкие, максимально интенсивный по левому краю грудины. У верхнего края грудины шум имеет характеристики тона изгнания или щелчка, однако по мере смещения к нижнему краю продолжительность шума возрастает. В ряде случаев перед началом шума удается выслушать щелчок. Причиной шума служит турбулентный кровоток через выносящий тракт правого желудочка. По мере увеличения стеноза легочной артерии от легкого к умеренно-

му шум становится громче, продолжительнее и грубее. Вместе с тем при тяжелой обструкции интенсивность шума может действительно снизиться, особенно во время гиперцианотического приступа. Может выслушиваться одиночный II тон сердца либо его мягкий второй компонент. Редко встречается непрерывный шум, особенно при большом количестве коллатеральных сосудов.

Диагностика. По результатам *рентгенографии* грудной клетки в прямой проекции удастся обнаружить типичную конфигурацию сердца с узким основанием и западением по левому контуру границе в области легочного ствола. При этом размер сердца обычно нормальный. Гипертрофированный правый желудочек обеспечивает смещение округлой верхушечной тени таким образом, что она обнаруживается значительно выше над диафрагмой по сравнению с нормой. Форма сердца напоминает башмак или деревянную туфлю (рис. 524.2). Область корня легких и легочные поля сравнительно прозрачны из-за сниженного легочного кровотока и/или мелких легочных артерий. В прямой проекции аорта обычно расширена, а в 20 % случаев ее дуга следует направо, что приводит к формированию выреза в расположенной слева тени трахеобронхиального дерева, заполненного воздухом.



Рис. 524.2. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции мальчика 8 лет с тетрадой Фалло. Нормальные размеры сердца, некоторый подъем верхушки сердца, вогнутая поверхность в области легочного ствола, правостороннее расположение дуги аорты, обедненный легочный рисунок

По данным ЭКГ отмечают отклонение оси сердца вправо и признаки гипертрофий правого желудочка. В правых грудных отведениях определяется высокий зубец *R* (комплексы *QRS* имеют вид *R_s*, *R*, *qR*, *qRs*, а иногда и *RSR'*). В некоторых случаях единственным признаком гипертрофии правого желудочка может первоначально быть положительный зубец *T* в отведениях *V₃R* и *V₁*. Зубцы *P* — высокие, остроконечные, а иногда расщепленные (см. рис. 517.8).

По данным *двухмерной эхокардиографии* удается в большинстве случаев установить диагноз (рис. 524.3) и получить информацию относительно смещения аорты поверх перегородки, локализации и степени обструкции выносящего тракта правого желудочка, размеров проксимальных ветвей легочных артерий, а также стороны расположения дуги аорты. Эхокардиография также эффективна при оценке поступления определенного объема крови в малый круг кровообращения через открытый артериальный проток. В ряде случаев эхокардиография позволяет избежать катетеризации сердца.



Рис. 524.3. Эхокардиограмма пациента с тетрадой Фалло. Двухмерное исследование сердца вдоль короткой оси с доступом из-под мечевидного отростка, смещение межжелудочковой перегородки в области выносящего тракта вперед и вверх, что приводит к стенозу этого тракта и соответствующего переднего дефекта межжелудочковой перегородки:

RV — правый желудочек; *VSD* — дефект межжелудочковой перегородки; *AO* — аортальный клапан, расположенный над межжелудочковой перегородкой; *LV* — левый желудочек

Катетеризация сердца отражает систолическое давление в правом желудочке, которое равно давлению в большом круге кровообращения. Проникновение катетера в легочную артерию приво-

дит к существенному снижению давления; вместе с тем прохождение через выносящий тракт правого желудочка, особенно в тяжелых случаях, может спровоцировать цианотический приступ. Давление в легочной артерии обычно ниже нормы (примерно на 5–10 мм рт. ст.). Уровень насыщения кислородом артериальной крови зависит от выраженности сброса крови справа налево. При «розовых приступах» насыщение кислорода в большом круге кровообращения может быть нормальным; у больных с легким цианозом в покое данный показатель обычно составляет 75–85 %.

Селективная вентрикулография правого желудочка позволяет точно оценить анатомию изменений при тетраде Фалло. Контрастное вещество заполняет внутреннюю поверхность покрытого трабекулами правого желудочка. Стеноз инфундибулярного отдела выносящего тракта правого желудочка варьирует по длине, ширине, границам и растяжимости (рис. 524.4). Легочный клапан обычно утолщен, а кольцо может быть сужено. У пациентов с атрезией легочного ствола и дефектом меж-



Рис. 524.4. Селективная вентрикулография правого желудочка у пациента с тетрадой Фалло, боковая проекция. Стрелками указан инфундибулярный стеноз, расположенный ниже инфундибулярной камеры (С). В дистальном отделе инфундибулярной камеры отмечается сужение отверстия клапана легочной артерии

желудочковой перегородки анатомия легочных сосудов может оказаться крайне сложной (к примеру, возможно отсутствие сообщения между правой и левой легочными артериями). При обследовании этих детей в качестве кандидатов на оперативное лечение важно получить полную и точную информацию относительно анатомии легочных артерий.

Вентрикулография левого желудочка позволяет определить размер левого желудочка, расположение дефекта межжелудочковой перегородки и степень смещения аорты. Данный метод исследования также подтверждает митрально-аортальную сопряженность, исключая тем самым отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка. *Аортография или коронарография* позволяет оценить ход коронарных артерий. У 5–10 % пациентов с тетрадой Фалло имеет место aberrантная крупная коронарная артерия, которая пересекает выносящий тракт правого желудочка; в процессе оперативного вмешательства необходимо сохранить указанную артерию. При рассмотрении вопроса хирургического лечения детей младшего возраста с возможностью пластики клапана легочной артерии необходимо подтвердить нормальную структуру венечных артерий. Эхокардиография дает возможность оценить анатомию коронарных артерий; ангиографию используют лишь в сомнительных случаях.

Прогноз и осложнения. До хирургической коррекции пациенты с тетрадой Фалло имеют высокий риск серьезных осложнений. К счастью, большей части детей удастся провести паллиативную либо радикальную операцию в младшем возрасте, поэтому данные осложнения встречаются нечасто. *Тромбоз сосудов головного мозга* обычно развивается в венах или синусах твердой мозговой оболочки, реже — в артериях. Это осложнение особенно распространено у лиц с высоким эритроцитозом или дегидратацией. Тромбоз обычно развивается у детей до 2 лет. Кроме того, у подобных пациентов может наблюдаться железодефицитная анемия; при этом уровень гемоглобина или гематокрита сохраняется в пределах нормальных значений. Терапия включает адекватную регидратацию и поддерживающие мероприятия. Пациентам с крайней степенью эритремии делают кровопускание с последующим введением свежемороженой плазмы. Гепарин малоэффективен и противопоказан у пациентов с геморрагическим инфарктом головного мозга. Как можно раньше следует назначать физиотерапию.

Абсцесс мозга встречается реже по сравнению с инсультом и крайне редко при своевременном хирургическом лечении порока. Дети с абсцессом мозга обычно старше 2 лет. Заболевание обычно имеет постепенное начало и характеризуется легкой лихорадкой и/или постепенным изменением поведения ребенка. В ряде случаев возможно внезапное развитие симптоматики с таких проявлений, как головная боль, тошнота и рвота. Иногда отмечаются судороги либо очаговая неврологическая симптоматика в зависимости от локализации и размера абсцесса, а также наличия повышенного внутричерепного давления. КТ или МРТ позволяет подтвердить диагноз. Антибиотикотерапия препятствует распространению инфекции, однако основным методом лечения инфекции служит его дренирование (см. т. 5, гл. 625).

Веgetации *бактериального эндокардита* могут развиваться в инфундибулярном отделе выносящего тракта правого желудочка, а также на клапане легочной артерии, аортальном и, реже, трехстворчатом клапанах. Эндокардит может осложнять течение заболевания после наложения паллиативных соустьев. Кроме того, это осложнение наблюдается у пациентов после радикального хирургического лечения с остаточным стенозом легочной артерии или дефектом межжелудочковой перегородки. Антибиотикопрофилактика обязательна как до, так и после стоматологических процедур и иных манипуляций, связанных с высоким риском бактериемии (см. гл. 530).

Сердечная недостаточность — довольно редкое осложнение у пациентов с тетрадой Фалло. Она может развиваться у детей младшего возраста с «розовым» или нецианотическим вариантом тетрады Фалло. Поскольку с годами степень обструкции клапана легочной артерии усиливается, симптомы сердечной недостаточности разрешаются, в итоге у пациента появляется цианоз, часто к 6–12 мес. жизни. Указанные пациенты в этот момент имеют повышенный риск цианотического криза.

Сопутствующие аномалии. У пациентов с тетрадой Фалло возможен сопутствующий открытый артериальный проток, иногда — дефект межпредсердной перегородки. Правостороннее расположение дуги аорты встречается у 20 % пациентов; реже обнаруживают иные аномалии легочной артерии и аортальной дуги. Иногда отмечают добавочную левую верхнюю полую вену, которая открывается в венечный синус. У некоторых пациентов обнару-

живают множественные дефекты межжелудочковой перегородки до начала оперативного вмешательства. Тетрада Фалло может также сочетаться с дефектом по типу АВ-канала либо синдромом Дауна.

Врожденное отсутствие клапана легочной артерии представляет собой отдельный синдром, обычно с признаками обструкции верхних дыхательных путей (см. п. 522.1). Цианоз может отсутствовать, быть легким либо умеренным; сердце увеличено, при аускультации определяется систолодиастолический шум. Выраженная аневризматическая дилатация легочного ствола и его ветвей приводит к сдавлению бронхов, способствуя появлению стридора или свистящего дыхания, а также рецидивирующей пневмонии. При тяжелой обструкции дыхательных путей наряду с оперативным вмешательством на сердце проводят реконструкцию трахеи.

Отсутствие ветви легочной артерии, чаще слева, следует заподозрить, если рентгенологическая картина сосудистого рисунка легких различается с обеих сторон. Отсутствие легочной артерии часто сочетается с гипоплазией легкого соответствующей стороны. Важно обнаружить отсутствие легочной артерии до операции, поскольку окклюзия оставшейся легочной артерии в процессе хирургического вмешательства способна серьезно ограничить и без того нарушенный легочный кровоток.

По аналогии с иными конусостволовыми пороками тетрада Фалло может сочетаться с пороками, известными как САТСН22, синдромом *Ди Джорджи* и *велокардиофациальным синдромом*. Цитогенетический анализ с помощью FISH выявляет делецию участка 22q11, известную как критическая область Ди Джорджи.

Лечение. Лечение тетрады Фалло зависит от тяжести обструкции выносящего тракта правого желудочка. Дети с тяжелой тетрадой Фалло требуют консервативного лечения и хирургического вмешательства в периоде новорожденности. Лечение направлено на обеспечение немедленного повышения легочного кровотока и профилактики последствий тяжелой гипоксии. Ребенка следует перевести в медицинский центр с соответствующим набором оборудования для обследования и лечения новорожденных с врожденными пороками сердца. Крайне важно, чтобы в процессе транспортировки у ребенка поддерживалась адекватная оксигенация и нормальная температура тела.

Длительная тяжелая гипоксия способна привести к шоку, дыхательной недостаточности, тяжелому ацидозу, существенно снижая тем самым показатели выживаемости даже при наличии операбельного варианта порока. Холод усиливает потребление кислорода, дополнительно неблагоприятно воздействуя на организм ребенка, доставка кислорода у которого и без того ограничена. Кроме того, важно контролировать уровень глюкозы крови, поскольку у пациентов с цианотическими пороками сердца более распространены случаи гипогликемии.

У детей с выраженной обструкцией выносящего тракта правого желудочка возможно быстрое ухудшение состояния из-за закрытия артериального протока, что, в свою очередь, отрицательно воздействует на легочный кровоток. Внутривенное введение простагландина E₁ (со скоростью 0,05–0,2 мкг/кг/мин) оказывает сильное расслабляющее действие на гладкую мускулатуру протока, вызывая его расширение и обеспечивая адекватный легочный кровоток до момента хирургического вмешательства. Препарат следует вводить как можно раньше при подозрении на цианотический врожденный порок сердца и продолжать введение на протяжении всего предоперационного периода, а также в ходе катетеризации сердца. В послеоперационном периоде возможно кратковременное продолжение инфузии простагландина в качестве вазодилататора легочных сосудов для усиления кровотока через анастомоз либо канал после вальвулотомии.

Дети с менее тяжелой обструкцией выносящего тракта правого желудочка в стабильном состоянии требуют тщательного наблюдения до оперативного вмешательства. Для того чтобы избежать гемоконцентрации и возможных тромботических осложнений, необходимо обеспечить профилактику и своевременную коррекцию дегидратации. Приступы одышки у новорожденного или ребенка младшего возраста могут быть спровоцированы относительным дефицитом железа. Препараты железа способны снизить частоту приступов, улучшить переносимость физической нагрузки и общее самочувствие. Показатели эритроцитов должны поддерживаться в диапазоне нормоцитов. Пропранолол при назначении внутрь (в дозе 0,5–1 мг/кг каждые 6 ч) позволяет снизить частоту и выраженность цианотических приступов, однако при возможности выполнения хирургического вмешательства он показан с момента первого приступа.

Если у новорожденного появляются выраженная симптоматика и тяжелый цианоз в первый месяц жизни, следует сделать вывод о тяжелой обструкции выносящего тракта правого желудочка либо об атрезии легочного ствола. В подобных случаях существует два варианта лечения. Один из них сводится к наложению анастомоза между большим и малым кругом кровообращения для увеличения легочного кровотока. Целью этого метода, который в прежние годы был единственным, являются снижение уровня гипоксии и активация физического развития ребенка, а также усиление роста ветвей легочной артерии. Второй вариант — открытая операция на сердце, выполняемая в раннем детском возрасте или даже периоде новорожденности пациентам в критическом состоянии. Этот подход получил более широкое распространение в качестве метода с прекрасным кратко- и среднесрочным результатом. Преимущества окончательного вмешательства в раннем детском возрасте и паллиативного метода, связанного с наложением анастомоза, до настоящего времени продолжают обсуждаться. Детям с менее выраженным цианозом, нормальной динамикой физического развития и отсутствием цианотических приступов показано оперативное вмешательство в плановом порядке в возрасте от 4 до 12 мес.

В настоящее время наиболее распространенной операцией по наложению анастомоза между малым и большим кругом кровообращения служит модифицированный *метод Блелока–Тауссиг*. Суть операции сводится к образованию анастомоза бок-в-бок между подключичной артерией и гомолатеральной ветвью легочной артерии с помощью синтетического материала тефлона (рис. 524.5). Иногда соустье образуют между восходящей частью аорты и легочным стволом (так называемый *центральный шунт*). Операция Блелока–Тауссиг может быть с успехом выполнена в периоде новорожденности, а также у недоношенных новорожденных с помощью шунтов диаметром 3–4 мм.

Послеоперационный период после успешной операции по наложению анастомоза протекает в большинстве случаев гладко. К осложнениям после боковой торакотомии относят хилоторакс, паралич диафрагмы, синдром Горнера. **Хилоторакс** может потребовать проведения повторного торакцентеза, а иногда и реоперации для перевязки грудного протока. **Паралич диафрагмы** в результате повреждения диафрагмального нерва может при-

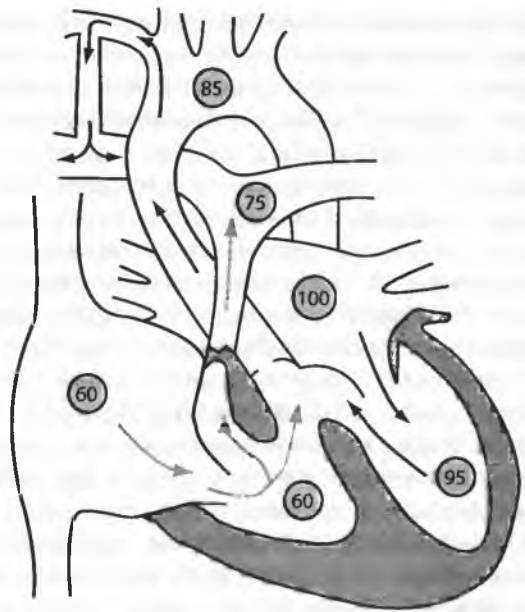


Рис. 524.5. Физиология шунта Блелока–Тауссиг у пациента с тетрадой Фалло. Цифры в кружке — показатели насыщения кислородом. Внутрисердечный характер сброса крови описан на рис. 524.1. Кровь сбрасывается слева направо через шунт из правой подключичной артерии в правую легочную артерию, повышая общий легочный кровоток и увеличивая насыщение кислородом артериальной крови по сравнению с больными без анастомоза (см. рис. 524.1)

вести к более тяжелому послеоперационному периоду. В ряде случаев требуется длительная ИВЛ и энергичная физиотерапия; при отсутствии полного разделения диафрагмального нерва функция диафрагмы обычно восстанавливается по прошествии 1–2 мес. **Синдром Горнера** обычно имеет временный характер и не требует лечения. Послеоперационная *сердечная недостаточность* может быть обусловлена большим объемом сброса крови; лечение описано в гл. 535. Другие сосудистые нарушения на верхних конечностях при использовании подключичной артерии для анастомоза, помимо снижения пульса на лучевой артерии и иногда продолжительного сохранения несоответствия длины одной руки по сравнению с другой, встречаются редко.

После успешного оперативного вмешательства по наложению анастомоза интенсивность цианоза снижается. Наличие непрерывного шума над всеми полями легких после операции свидетельствует о функционально активном анастомозе. При успешном наложении анастомоза шум может отсутствовать на протяжении нескольких дней после опера-

ции. Продолжительность снижения симптоматики порока весьма вариабельна. По мере роста ребенка потребность в легочном кровотоке повышается, что в итоге приводит к недостаточности анастомоза. При повторном развитии цианоза и наличии соответствующих анатомических возможностей показано оперативное вмешательство по коррекции порока. При отсутствии подобной возможности (например, при гипоплазии ветви легочной артерии) либо краткосрочном функционировании первого анастомоза необходимо наложение второго анастомоза между большим и малым кругом кровообращения с противоположной стороны. Ряд авторов сообщили об успешной паллиативной процедуре при тетраде Фалло у детей — баллонной вальвулопластике клапана легочной артерии.

Оперативное вмешательство по коррекции порока включает устранение обструкции выносящего тракта правого желудочка путем удаления избыточных мышечных пучков и закрытие дефекта межжелудочковой перегородки. При клапанном стенозе легочной артерии выполняют вальвулотомию. Если кольцо клапана легочной артерии мало либо клапан крайне утолщен, можно выполнить вальвэктомия: кольцо клапана легочной артерии рассекают, проводя через него *специальную заплату*. Перед радикальной операцией все предыдущие анастомозы между малым и большим кругом кровообращения должны быть облитерированы. Риск оперативного вмешательства, связанного с радикальной коррекцией порока, составляет менее 5%. Ранее стандартным методом лечения считалась вентрикулотомия правого желудочка; в настоящее время для снижения риска этой методики используют чреспредсердно-чрезжелудочковый доступ. В раннем послеоперационном периоде у пациентов с выраженным эритроцитозом может развиваться осложнение в виде повышенной кровоточивости.

После успешного хирургического вмешательства симптоматика исчезает и пациенты получают возможность вести нормальный образ жизни. К ранним послеоперационным осложнениям относят правожелудочковую недостаточность, преходящую АВ-блокаду, инфаркт миокарда вследствие пересечения aberrантной коронарной артерии, диспропорциональное увеличение давления в левом предсердии из-за остаточных коллатеральных артерий. Послеоперационная сердечная недостаточность (особенно у пациентов с установленной заплатой выносящего тракта через кольцо клапана) требует

назначения препаратов с инотропным эффектом, например дигоксина. Долгосрочные последствия изолированной недостаточности клапана легочной артерии, обусловленной оперативным вмешательством, до конца не установлены; однако такая недостаточность обычно хорошо переносится больными. У большинства пациентов после хирургической коррекции тетрады Фалло, а также у всех больных с установленной заплатой выносящего тракта через кольцо клапана возникает систолодиастолический шум по левому краю грудины, который в большинстве случаев свидетельствует о легкой обструкции кровотоку и о легкой либо умеренной недостаточности клапана легочной артерии. У пациентов с более выраженной недостаточностью этого клапана умеренно либо значительно увеличено сердце. Больным с тяжелым остаточным градиентом давления в выносящем тракте правого желудочка может потребоваться повторная операция; вместе с тем к показаниям для такого вмешательства не относится легкая или умеренная обструкция, которая сохраняется в большинстве случаев.

Последующее наблюдение за пациентами 5–20 лет после перенесенного оперативного вмешательства свидетельствует в большинстве случаев о заметном снижении симптоматики. В бессимптомных случаях у пациентов все же отмечается сниженная переносимость физической нагрузки, а также максимальные показатели ЧСС и сердечного выброса. Указанные проявления более характерны для пациентов, которым наложили заплату выносящего тракта через кольцо клапана, по сравнению с теми, кому было выполнено оперативное вмешательство в самом раннем возрасте.

После операции могут развиваться нарушения проводимости. АВ-узел и пучок Гиса, а также его ветви находятся в непосредственной близости от дефекта межжелудочковой перегородки, а потому могут быть повреждены в процессе хирургического вмешательства. Стойкая полная АВ-блокада развивается очень редко. Вместе с тем в подобных случаях требуется установка постоянного электрокардиостимулятора. В раннем послеоперационном периоде у больных с тетрадой Фалло редко встречается даже временная полная АВ-блокада. В то же время у них повышен риск поздней полной АВ-блокады и внезапной смерти. По данным электрокардиографии в послеоперационном периоде довольно часто обнаруживают блокаду правой ножки пучка Гиса. Продолжительность комплекса

QRS позволяет оценить как наличие остаточных гемодинамических нарушений, так и долгосрочный риск внезапного смертельного исхода.

После хирургического лечения тетрады Фалло возможна желудочковая экстрасистолия, что имеет особое значение у пациентов с остаточными гемодинамическими нарушениями; для исключения скрытых кратких эпизодов желудочковой тахикардии необходимо суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Пробы с физической нагрузкой могут быть полезны в качестве провокации аритмий, которые не возникают в покое. При сложных желудочковых аритмиях или тяжелых остаточных гемодинамических нарушениях необходимо профилактическое назначение антиаритмических средств. В случае выраженной остаточной обструкции выносящего тракта правого желудочка или тяжелой недостаточности клапана легочной артерии показано повторное оперативное вмешательство.

524.2. АТРЕЗИЯ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Патофизиология. Атрезия ствола легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки представляет собой крайнюю форму тетрады Фалло. Отмечается атрезия клапана легочной артерии, его рудиментарное перерождение либо полное отсутствие. Возможна атрезия или гипоплазия легочного ствола. Весь объем содержимого правого желудочка поступает в аорту. В подобных случаях легочный кровоток зависит от наличия открытого артериального протока либо аортопультмональных коллатеральных сосудов. Окончательный прогноз зависит от степени развития ветвей легочной артерии, для оценки чего необходима катетеризация сердца. При достаточном развитии этих артерий возможно хирургическое лечение путем установки соустья из аллотрансплантата между правым желудочком и легочными артериями. При умеренной гипоплазии легочных артерий единственным методом лечения может быть трансплантация комплекса сердце–легкие (см. п. 536.2). Атрезия ствола легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки может также сочетаться с САТСН22, синдромом Ди Джорджи либо велокардиофациальным синдромом. Сочетание выраженной трахео-

или бронхомаляции с описанными выше тяжелыми формами тетрады/атрезии легочного ствола может осложнять течение послеоперационного периода.

Клинические проявления. У пациентов с атрезией ствола легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки клиническая картина напоминает тяжелые формы тетрады Фалло. Цианоз обычно появляется в течение первых нескольких часов или дней после рождения. Громкий систолический шум, характерный для тетрады, обычно отсутствует, а за I тоном сердца часто следует тон изгнания, обусловленный расширенным корнем аорты; II тон имеет умеренную громкость и не расщеплен. Непрерывный шум открытого артериального протока или аортопультмональных коллатеральных артерий может выслушиваться в области сердца как спереди, так и сзади. У большинства пациентов имеет место выраженный цианоз, при котором показаны срочная инфузия простагландина E₁ и паллиативное хирургическое вмешательство. В ряде случаев имеет место сердечная недостаточность, обусловленная повышенным легочным кровотоком через аортопультмональные коллатеральные артерии; у других пациентов отмечается адекватный легочный кровоток, который лечится по аналогии со случаями неосложненной тетрады Фалло.

Диагностика. На рентгенограмме грудной клетки небольшое либо увеличенное сердце (в зависимости от объема легочного кровотока), западение в области сегмента легочного ствола, а иногда — сетчатые аортопультмональные коллатеральные артерии. По данным ЭКГ отмечают гипертрофию правого желудочка. Эхокардиография позволяет выявить декстрапозицию аорты, утолщение стенки правого желудочка и атрезия легочного клапана. Импульсное и цветное доплеровское исследование определяет отсутствие тока крови через легочный клапан, при этом малый круг кровообращения пополняется через открытый артериальный проток или аортопультмональные коллатеральные артерии. В процессе катетеризации сердца *вентрикулография правого желудочка* позволяет обнаружить увеличенную аорту, которая быстро заполняется контрастным материалом через дефект межжелудочковой перегородки (при этом контраст в легкие через выносящий отдел правого желудочка не поступает). Хорошо виден путь крови из аорты в легкие (через открытый артериальный проток либо коллатерали). Для оценки возможности хирургического вмешательства необходимо точное опреде-

ление анатомии легочных артерий и коллатералей путем селективного рентгеноконтрастного исследования.

Лечение. Выбор хирургического метода лечения зависит от размеров сегмента легочного ствола и ветвей легочных артерий. У пациентов с мелкими ветвями легочных артерий хирургическое лечение направлено на повышение легочного кровотока в надежде на стимуляцию роста легочных артерий. На сегодняшний день существует два варианта вмешательства: наложение аортопульмонального шунта (*операция Блелока–Таусси*) либо наложение прямого соустья между правым желудочком и легочной артерией (рассечение выносящего тракта правого желудочка с наложением заплаты или использование аллотрансплантата). В настоящее время обсуждается вопрос о том, какой из этих вариантов операции по наложению анастомоза в большей степени стимулирует рост легочных артерий по сравнению со стандартной операцией шунтирования.

Для полной хирургической операции необходимым условием является достаточный размер легочных артерий, позволяющий принять весь объем крови из правого желудочка. Полная операция включает закрытие дефекта межжелудочковой перегородки и создание анастомоза между правым желудочком и легочным стволом с помощью аллотрансплантата. При проведении такого вмешательства предыдущие шунты перевязывают. Вследствие пролиферации интимы в ряде случаев возникает потребность в замене анастомоза на более поздних стадиях. Часто у пациентов отмечаются аномалии первичного деления легочных артерий в виде гипоплазии, множественного стеноза ветвей, отсутствия легочного ствола, большого количества коллатералей. В подобных случаях хирургическая реконструкция затруднена. Некоторым пациентам требуются повторная эндоваскулярная баллонная дилатация и стентирование многочисленных стенозированных ветвей легочного ствола.

Приобретенная полная атрезия выносящего тракта правого желудочка возможна после наложения аортопульмонального анастомоза при тетраде Фалло. В подобных случаях систолический шум из-за стеноза легочного ствола постепенно ослабевает, а затем исчезает. Полноту обструкции может подтвердить эхокардиография либо вентрикулография правого желудочка. Радикальную операцию по коррекции выносящего тракта правого

желудочка выполняют аналогично случаям врожденной атрезии легочного ствола.

524.3. АТРЕЗИЯ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА БЕЗ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Патофизиология. При атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки створки клапана легочной артерии срастаются полностью, образуя мембрану; таким образом формируется атрезия выносящего тракта правого желудочка. При отсутствии дефекта межжелудочковой перегородки выхода крови из правого желудочка не происходит. Давление в правом желудочке повышается, что провоцирует сброс крови через овальное окно в левое предсердие, где происходит смешение с венозной кровью из легких. Затем этот объем крови поступает в левый желудочек (рис. 524.6). В итоге комбинированный выброс из правого и левого желудочков поступает в аорту. У новорожденных с атрезией легочного ствола единственным источником легочного кровообращения служит открытый аортальный проток. В правом желудочке обычно развивается гипоплазия, хотя ее степень может варьировать в широких пределах. У пациентов с небольшой полостью правого желудочка имеет место и небольшое кольцо трехстворчатого клапана, которое ограничивает поступление крови в правый желудочек. У этих пациентов возможно развитие в толще стенки правого желудочка коронарных извитых каналов, которые имеют непосредственное сообщение с системой коронарного кровотока. Высокое давление в правом желудочке приводит к ретроградному току обедненной кислородом крови через коллатерали в коронарные артерии и в аорту. Прогноз у пациентов с такими синусоидами неясен. У больных со средней или большой полостью желудочка может развиваться трикуспидальная недостаточность, которая обеспечивает декомпрессию правого желудочка.

Клинические проявления. Поскольку артериальный проток закрывается по прошествии нескольких ч или дней после рождения, у детей с атрезией легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки развивается выраженный цианоз. При отсутствии лечения эти пациенты гибнут в течение первых недель жизни. При физи-

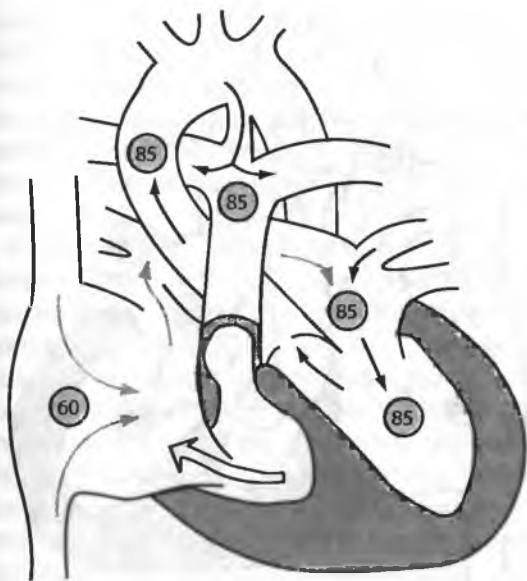


Рис. 524.6. Физиология атриезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки. Цифры в кружке — показатели насыщения кислородом. Насыщение кислородом крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии большого круга кровообращения. Небольшое количество крови поступает в правое предсердие и минует трехстворчатый клапан, который часто также стенозирован. Полость правого желудочка гипертрофирована; может отмечаться ее гипоплазия. Атриезия клапана легочной аорты приводит к отсутствию выносящего тракта из правого желудочка. Таким образом, вся кровь, которая поступает в правый желудочек, возвращается обратно в правое предсердие из-за недостаточности трехстворчатого клапана. Большая часть обедненной кислородом крови сбрасывается справа налево через овальное окно; в левом предсердии она смешивается с полностью насыщенной кислородом кровью из легких. Единственный источник легочного кровообращения — открытый артериальный проток. Насыщение кислорода в крови аорты и легочных артерий одинаково (отражение полного смешения крови)

кальном обследовании отмечают выраженный цианоз и угнетение дыхания. П тон сердца обычно не расщеплен и достаточно громок. Часто не удается выслушать каких-либо шумов, хотя как следствие прохождения крови через артериальный проток возможен систолический либо непрерывный шум.

Диагностика. При ЭКГ-исследовании фронтальная ось сердца в диапазоне от 0 до +90°; смещение данной оси влево отражает степень гипоплазии правого желудочка. Высокие заостренные зубцы P отражают увеличение правого предсердия. Воль-

таж зубцов комплекса QRS отражает преобладание или гипертрофию левого желудочка; сила сокращения правого желудочка снижается в соответствии с ограничением полости правого желудочка. У большинства пациентов с небольшим правым желудочком сила его сокращения также снижена, но иногда у больных с большой полостью правого желудочка могут определяться признаки гипертрофии его стенки. На рентгенограмме грудной клетки обычно отмечают обеднение легочного рисунка, степень которого зависит от размеров ветвей легочных артерий и проходимости артериального протока либо размеров коллатералей. Размеры сердца могут быть различными. Двухмерная эхокардиография информативна при определении размеров правого желудочка и кольца трехстворчатого клапана (указанные показатели имеют большое значение для прогноза). Кроме того, этот метод позволяет обнаружить извитые каналы, особенно при их больших размерах. При катетеризации сердца удается определить гипертензию правого предсердия и желудочка. Вентрикулография позволяет выявить размер полости правого желудочка, атриезию его выносящего тракта, степень трикуспидальной недостаточности, а также наличие или отсутствие интрамиокардиальных извитых синусоид коронарных сосудов. В результате аортографии можно подтвердить заполнение легочных артерий через открытый артериальный проток, а также оценить размер и характер ветвления артериального русла малого круга кровообращения. Кроме того, этот метод предоставляет возможность оценить стеноз коронарных артерий, поскольку эти изменения оказывают отрицательное воздействие на прогноз.

Лечение. Для поддержания проходимости артериального протока перед выполнением оперативного вмешательства пациентам назначают инфузию простагландина E₁; это снижает гипоксемию и ацидемию в предоперационном периоде. При наличии соответствующей возможности проводят вальвулотомию клапана легочной артерии для устранения обструкции кровотоку. С целью сохранения адекватного легочного кровотока в ходе той же процедуры устанавливают аортолегочный шунт. Ряд авторов сообщают об успешном применении метода вскрытия (рассечения) выносящего тракта правого желудочка и наложения лоскутной заплаты. Некоторые медицинские центры информируют об успешной инвазивной катетеризации сердца, в ходе которой сначала

проникают через атретичный клапан легочной артерии с помощью проволоки или радиочастотной деструкции, а затем выполняют баллонную вальвулопластику. Цель хирургического вмешательства или инвазивной процедуры — стимулировать рост правых камер сердца путем создания условий для кровотока через устье легочной артерии; при этом адекватный кровоток в малом круге кровообращения осуществляется благодаря наличию шунта. Позже, при условии достаточных размеров кольца трехстворчатого клапана и полости правого желудочка, выполняют более широкую вальвулотомию и удаляют шунт. Если гипоплазия правого желудочка сохраняется, применяют модифицированную операцию Фонтена (см. п. 524.4): создают анастомозы вен большого круга (полых вен) с легочными артериями. При стенозе коронарных артерий и осуществлении ретроградной коронарной перфузии посредством извитых каналов из правого желудочка прогноз может быть неблагоприятным, что связано с риском развития аритмий, ишемии миокарда или внезапной смерти. В ряде случаев эффективна трансплантация сердца.

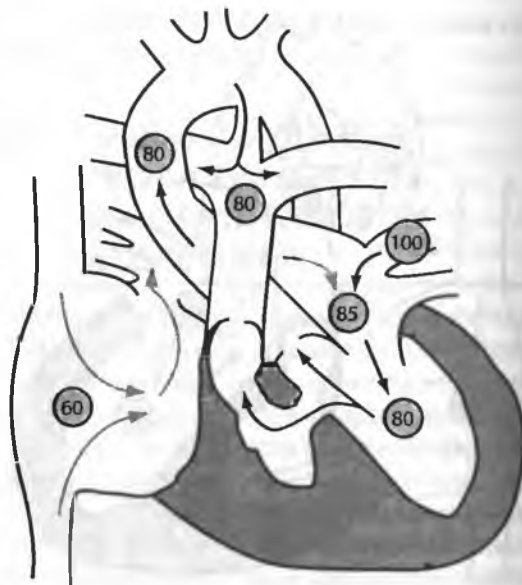


Рис. 524.7. Физиология атрезии трехстворчатого клапана с нормальным расположением магистральных сосудов. Цифры в кружке — показатели насыщения кислородом. Насыщение кислородом крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии большого круга кровообращения. Трехстворчатый клапан непроходим, и в правом желудочке может развиваться гипоплазия различной степени. Единственный отток крови из правого предсердия — это ее сброс справа налево через дефект межпредсердной перегородки или овальное окно. Таким образом, обедненная кислородом кровь смешивается с насыщенной кислородом кровью, поступающей из легких. Кровь поступает в левый желудочек и выбрасывается в аорту, а также через дефект межжелудочковой перегородки в правый желудочек. В данном случае некоторая доля легочного кровотока обеспечивается кровью из правого желудочка, а остальная часть — из открытого артериального протока. У пациентов с атрезией трехстворчатого клапана артериальный проток может закрываться, а дефект межжелудочковой перегородки — уменьшаться, что приводит к заметному снижению насыщения кислородом крови в большом круге кровообращения

524.4. АТРЕЗИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

Патофизиология. При атрезии трехстворчатого клапана сообщение между правым предсердием и правым желудочком отсутствует; вся кровь из вен большого круга посредством овального окна или сопутствующих дефектов межпредсердной перегородки поступает в левые отделы сердца (рис. 524.7). Кровь из левого желудочка обычно поступает в правый через дефект межжелудочковой перегородки. Легочный кровоток и степень цианоза будут зависеть от размера дефекта межжелудочковой перегородки, а также наличия и тяжести стеноза легочного ствола. Легочный кровоток может усиливаться либо всецело зависеть от проходимости артериального протока. Зона притока правого желудочка у этих пациентов всегда отсутствует, однако зона оттока может иметь разнообразные размеры. При отсутствии дефекта межжелудочковой перегородки отмечается полная гипоплазия правого желудочка с атрезией легочного ствола (см. п. 524.3). Диагноз атрезии трехстворчатого клапана удается установить у большинства пациентов на протяжении первых месяцев жизни по таким признакам, как снижение легочного кровотока и цианоз. Реже

крупный дефект межжелудочковой перегородки и отсутствие обструкции выносящего тракта правого желудочка способствуют поддержанию высокого легочного кровотока; у пациентов отмечается легкий цианоз и сердечная недостаточность. Дополнительным вариантом атрезии трехстворчатого клапана служит ее сочетание с транспозицией магистральных артерий. В подобных случаях весь объем крови из левого желудочка поступает в легочный ствол, тогда как кровь из большого кру-

га, минуя дефект межжелудочковой перегородки, поступает в правый желудочек и аорту. Легочный кровоток обычно существенно повышен, а сердечная недостаточность развивается довольно рано. При наличии дефекта межжелудочковой перегородки рестриктивного типа кровотоков в аорте может быть ослаблен.

Клинические проявления. Цианоз обычно обнаруживают сразу после рождения, причем его выраженность зависит от степени ограничения легочного кровотока. В отличие от большинства иных причин цианоза при пороках сердца с усиленным толчком правого желудочка, в данном случае может отмечаться усиленный толчок левого желудочка. У большинства пациентов выслушивается пансистолический шум вдоль левого края грудины; II тон сердца обычно не расщеплен. Заподозрить эту патологию в первые 2 мес. жизни удается у 85 % больных. В более старшем возрасте из-за недостаточного легочного кровотока развиваются цианоз, эритроцитоз, быстрая утомляемость, одышка при физической нагрузке, а иногда и эпизоды гипоксии. У пациентов с атрезией трехстворчатого клапана имеется риск внезапного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки, которое может быстро привести к заметному усилению кровотока.

Диагностика. По данным рентгенологического исследования удается установить снижение кровотока в легких (обычно у пациентов без транспозиции магистральных артерий) либо его чрезмерное повышение (при наличии транспозиции). По данным ЭКГ отмечают отклонение электрической оси сердца влево и гипертрофию левого желудочка (за исключением случаев транспозиции магистральных артерий); этот признак позволяет провести дифференциальную диагностику атрезии трехстворчатого клапана и большей части других цианотических пороков сердца. Комбинация таких признаков, как цианоз и отклонение электрической оси влево, является характерным признаком атрезии трехстворчатого клапана. В правых грудных отведениях зубцы *R* замещаются на комплексы *rS*. В левых грудных отведениях определяются комплексы *qR*, за которыми следуют нормальные, уплощенные, двухфазные или отрицательные зубцы *T*. Зубец *R* в отведении V_6 — нормальный или высокий; зубец *S* в отведении V_1 — обычно глубокий. Зубцы *P* обычно двухфазны; при этом первый компонент в отведении II — высокий и заостренный. *Двухмерная эхокардиография* определяет на-

личие фиброзно-мышечной перепонки на месте трехстворчатого клапана, различный по размерам, но чаще уменьшенный правый желудочек, дефект межжелудочковой перегородки, а также большой левый желудочек и аорту. Степень обструкции на уровне дефекта межжелудочковой перегородки или выносящего тракта правого желудочка может быть определена прямым измерением либо при доплеровском исследовании. Кроме того, возможно оценить расположение магистральных артерий (обнаружить их возможную транспозицию). Кровоток через открытый артериальный проток оценивают в процессе цветного или импульсного доплеровского исследования.

Катетеризацию сердца проводят при сохранении сомнений относительно диагноза после эхокардиографии; у больных с атрезией трехстворчатого клапана обнаруживают нормальное или увеличенное давление в правом предсердии и выраженную *a*-волну. Если кровь в правый желудочек поступает через дефект межжелудочковой перегородки, давление слева может оказаться ниже из-за рестриктивного характера дефекта межжелудочковой перегородки. Ангиография правого предсердия демонстрирует немедленное заполнение контрастом левого предсердия, левого желудочка и аорты. Отсутствие непосредственного кровотока в камеру правого желудочка приводит к заполнению контрастом дефекта между правым предсердием и левым желудочком.

Лечение. Лечение пациентов с атрезией трехстворчатого клапана зависит от объема легочного кровотока. Новорожденным с выраженным цианозом показана инфузия простагландина E_1 до момента наложения аортолегочного шунта, направленного на повышение легочного кровотока. Предпочтительной методикой такого вмешательства служит операция Блелока–Тауссиг либо ее модификация (см. п. 524.1). Некоторым пациентам с рестриктивными соустьями на уровне предсердий проводят баллонную предсердную септостомию по Рашкинду (см. п. 525.2) либо оперативную септостомию.

Новорожденным с повышенным легочным кровотоком при отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка (чаще всего, вследствие транспозиции магистральных артерий) необходима перевязка легочного ствола для снижения проявлений сердечной недостаточности и защиты легочного сосудистого русла от развития после-

дующего поражения. Тактика ведения новорожденных с достаточным легочным кровотоком и удовлетворительным балансом между цианозом и легочной гиперциркуляцией сводится к тщательному наблюдению на предмет развития цианоза. Последний признак способен развиться после самостоятельного уменьшения размера дефекта межжелудочковой перегородки, а потому служит показанием к оперативному вмешательству.

Следующий этап паллиативного лечения у пациентов с атрезией трехстворчатого клапана сводится к наложению анастомоза между верхней полую вену и легочными артериями (*двусторонний шунт Гленна*; рис. 524.8, А). Эта процедура выполняется после появления признаков недостаточности шунта вследствие роста ребенка, чаще всего в возрасте 4–12 мес. Преимущество шунта Гленна заключается в том, что он снижает нагрузку объемом на левый желудочек и риск его недостаточности в более поздние сроки. Некоторые медицинские центры пропагандируют наложение анастомоза Гленна даже раньше (2–4 мес.), однако преимущества та-

кого подхода пока не получили достаточного подтверждения.

На более поздних этапах предпочтительным методом хирургического лечения служит модифицированная операция Фонтена. Она часто выполняется в возрасте 1,5–3 лет, и после нее пациент обычно лечится амбулаторно. В прошлом суть данной процедуры сводилась к наложению анастомоза между правым предсердием или его ушком и легочным стволом. Модифицированная операция Фонтена, известная как *процедура кавопульмональной изоляции*, сводится к наложению анастомоза между нижней полую вену и легочными артериями путем установки перегородки вдоль латеральной стенки правого предсердия (рис. 524.8, Б) либо трубки из аллотрансплантата или тефлона за пределами сердца. Преимущества данного метода заключаются в том, что кровь получает прямой путь в легочные артерии, что снижает вероятность дилатации правого предсердия и существенно ограничивает частоту послеоперационного выпота в плевральную полость, распространенного при использовании

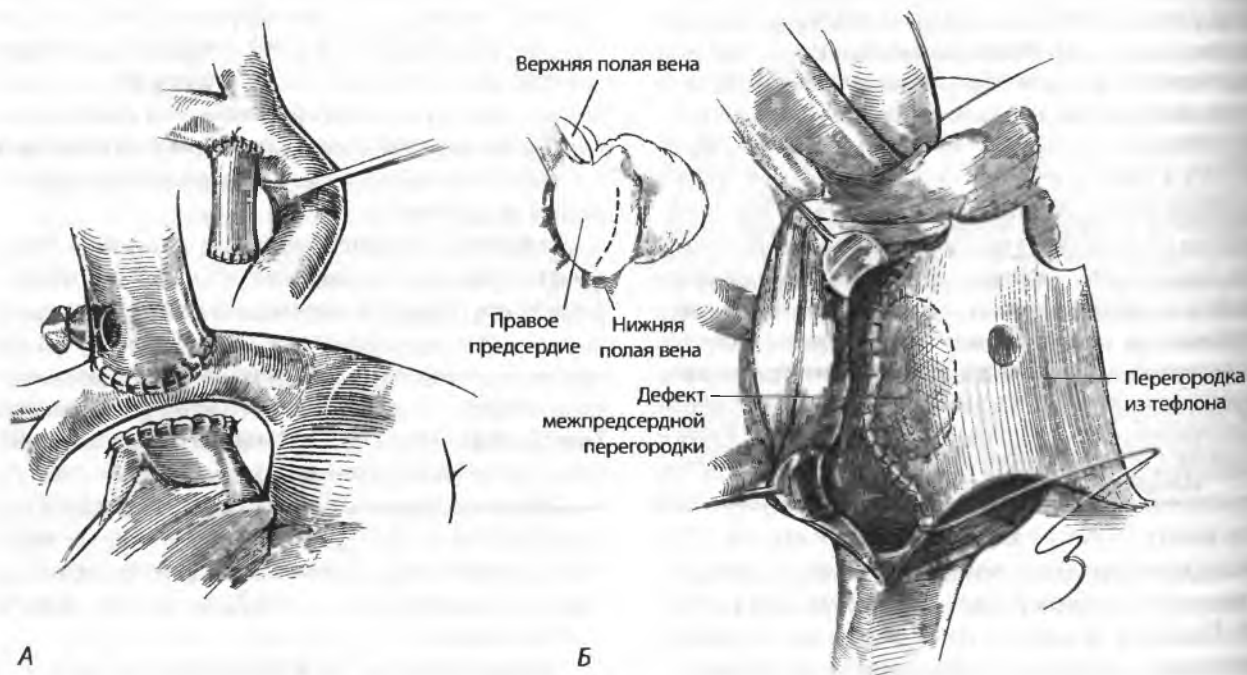


Рис. 524.8. (А) Двухнаправленный шунт Гленна: анастомоз между верхней полую вену и правой легочной артерией. (Б) Проведена модифицированная операция Фонтена с установкой перегородки с целью перенаправить кровь из нижней полую вены вдоль латеральной стенки правого предсердия к отверстию верхней полую вены. На медиальной стенке перегородки из политетрафторэтилена (тефлона) иногда выполняют фенестрацию диаметром 4 мм (Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr., Hanley F. L. Single-ventricle tricuspid atresia. In: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994)

старых методов. В итоге при успешном проведении операции бедная кислородом кровь начинает поступать из обеих полых вен прямо в легочные артерии. Оксигенированная кровь возвращается в левое предсердие, поступает в левый желудочек и оттуда в большой круг кровообращения. Левый желудочек лишается избыточной нагрузки объемом, и сброс крови справа налево исчезает. Из-за итогового пассивного наполнения сосудов малого круга операция Фонтена противопоказана в случаях повышенного легочного сосудистого сопротивления, а также при гипоплазии легочного ствола и дисфункции левого желудочка. У пациента должен иметь место синусовый ритм и отсутствовать выраженная митральная недостаточность.

Послеоперационные осложнения после процедуры Фонтена включают выраженное повышение венозного давления в большом круге кровообращения, задержку жидкости, выпот в полость плевры или перикарда. Ранее плевральный выпот развивался у 30–40 % больных, однако модифицированная операция Фонтена позволила снизить этот риск до 5 %. К поздним осложнениям относят обструкцию в области перегородки с развитием синдрома верхней или нижней полой вены, тромбозом полой вены или легочной артерии, экссудативную энтеропатию, наджелудочковые аритмии (мерцательная аритмия, пароксизмальная предсердная тахикардия), которые иногда сопровождаются внезапной смертью. На позднем этапе — в подростковом или молодом возрасте — может развиваться сердечная недостаточность. При неэффективности операции Фонтена осуществляют трансплантацию сердца.

524.5. ОТХОЖДЕНИЕ АОРТЫ И ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СО СТЕНОЗОМ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА

Выносящим трактом левого желудочка при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка со стенозом легочного ствола служит дефект межжелудочковой перегородки; при этом кровь поступает в правый желудочек. Аортальный и митральный клапаны разделены гладкомышечным конусом, сходным с тем, который располагается под клапаном легочной артерии в норме. Отме-

чается различная степень декстропозиции аорты, однако по крайней мере 50 % ее просвета смещено в сторону правого желудочка. Этот дефект может рассматриваться как вариант тетрады Фалло в зависимости от степени декстропозиции аорты. Патофизиология, а также анамнез, результаты физического обследования, данные ЭКГ и рентгенографии напоминают таковые для тетрады Фалло (см. п. 524.1). По данным *двухмерной эхокардиографии* отмечают, что аорта и легочный ствол берут начало от правого желудочка, а также разрыв между митральным и аортальным клапанами. Во время *катетеризации сердца* ангиография выявляет, что аортальный клапан и клапан легочной артерии располагаются в одной и той же горизонтальной плоскости и что смещенная вперед аорта берет начало преимущественно либо исключительно из правого желудочка. Хирургическое лечение включает создание внутрижелудочкового тоннеля таким образом, чтобы кровь из левого желудочка поступала непосредственно через дефект межжелудочковой перегородки, а затем через тоннель и в аорту. Обструкцию легочного ствола устраняют наложением заплата на выносящий тракт правого желудочка либо созданием анастомоза из аллотрансплантата с клапаном между левым желудочком и легочным стволом (*операция Раствелли*). У детей младшего возраста наложение аортолегочного шунта позволяет снизить симптоматику и способствует нормализации роста до окончательной операции.

524.6. ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ И СТЕНОЗОМ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Эта комбинация дефектов может напоминать по своим клиническим проявлениям тетраду Фалло (см. п. 524.1). Вместе с тем вследствие транспозиции место обструкции расположено слева в противоположность правому желудочку. Обструкция может развиваться на уровне клапана либо ниже. Последний тип может быть динамическим, связанным с межжелудочковой перегородкой или тканью АВ-клапана либо приобретенным (например, у пациентов с транспозицией и дефектом межжелудочковой перегородки после перевязки легочного ствола).

Возраст, в котором развивается *клиническая картина*, варьирует от нескольких дней после рождения до позднего периода новорожденности, что зависит от степени стеноза легочного ствола. К клиническим признакам относят цианоз, снижение переносимости физической нагрузки и задержку физического развития — указанные проявления напоминают признаки тетрады Фалло; вместе с тем увеличение сердца может быть выражено более значительно. Состояние сосудов малого круга кровообращения по данным *рентгенографии грудной клетки* зависит от степени обструкции легочного ствола, но чаще всего не отличается от нормы. На *ЭКГ* удается обнаружить отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого и левого желудочка, а иногда — высокие заостренные зубцы *P*. *Эхокардиография* позволяет подтвердить диагноз, а также весьма информативна при последовательной оценке прогрессирования степени обструкции выносящего тракта левого желудочка. При *катетеризации сердца* удается выяс-

нить, что давление в легочной артерии снижено, а показатель насыщения кислорода в ней превышает таковой у аорты. Селективная вентрикулография правого и левого желудочков определяет начало аорты из правого желудочка, начало легочной артерии из левого, наличие дефекта межжелудочковой перегородки, а также локализацию и степень стеноза легочного ствола.

Инфузию простагландина E_1 следует начинать у новорожденных с цианозом. Предпочтительным методом хирургического лечения у новорожденных с гипоксемией служит аортолегочное шунтирование (см. п. 524.1). При необходимости для оптимизации процесса смешения крови на уровне предсердий и для декомпрессии левого предсердия проводят баллонную предсердную септостомию (см. п. 525.2). Затем пациента наблюдают до того возраста, когда предпочтительным хирургическим вмешательством становится операция Раstellли. Она обеспечивает физиологическую и анатомическую коррекцию порока следующими приемами:

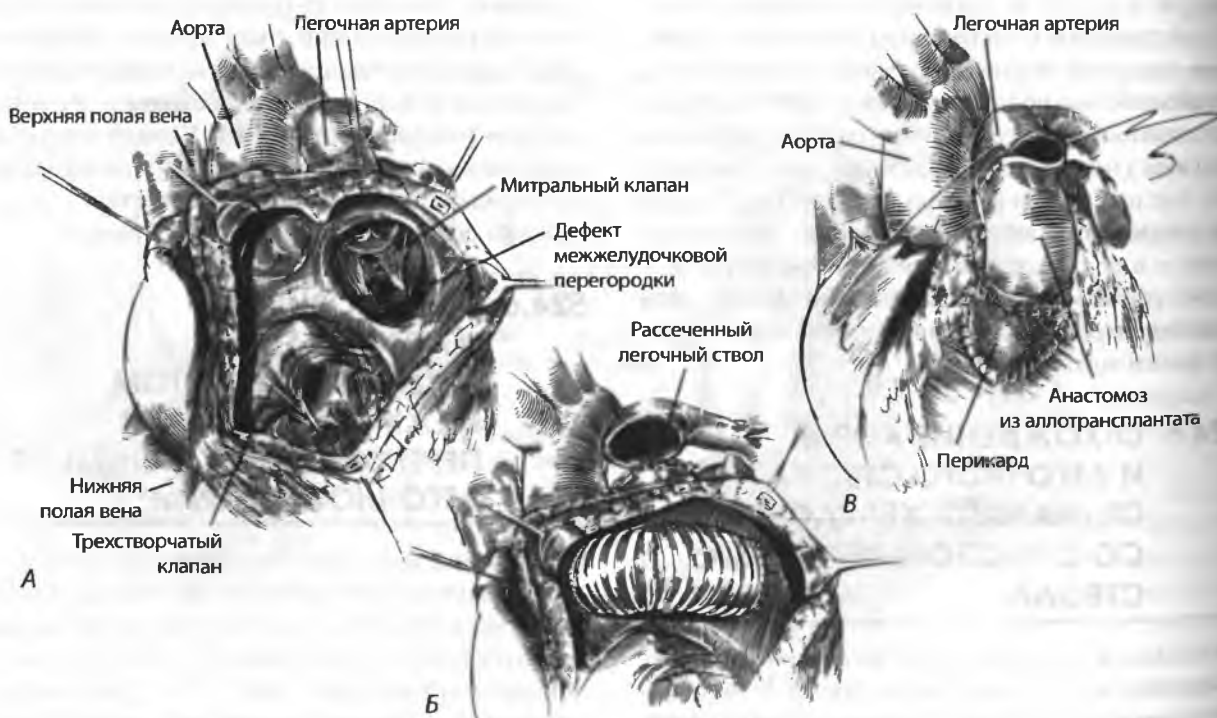


Рис. 524.9. (А) Отхождение аорты и легочного ствола от правого желудочка по типу Тауссиг–Бинга с подклапанным стенозом легочного ствола и необходимостью выполнения операции Раstellли. (Б) Легочный ствол пересечен, проксимальный участок ушит. Клапан легочной артерии находится в пределах зоны перегородки. (В) Завершение операции Раstellли — наложение анастомоза между правым желудочком и легочной артерией (Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr., Hanley F. L. Single-ventricle tricuspid atresia. In: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994)

1) закрытие дефекта межжелудочковой перегородки с помощью заплаты, что позволяет направить кровотоки из желудочка в аорту; 2) наложение соустья между правым желудочком и легочной артерией. Для этого перевязывают легочную артерию в проксимальном отделе и накладывают экстракардиальный анастомоз из аллотрансплантата между правым желудочком и дистальным отделом легочной артерии (рис. 524.9). По мере роста пациента анастомоз может стенозироваться и становится недостаточным, что требует его ревизии. Если расположение дефекта межжелудочковой перегородки не позволяет выполнить операцию Раstellли, осуществляют альтернативную операцию Мастарда (см. п. 525.2) — одновременное закрытие дефекта межжелудочковой перегородки и коррекция обструкции выносящего тракта левого желудочка. При легком стенозе легочной артерии с хорошим эффектом от вальвулотомии возможна полная коррекция порока (операция переключения артерий) (см. п. 525.2).

524.7. АНОМАЛИЯ ЭБШТЕЙНА ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

Патофизиология. Аномалия Эбштейна — смещение патологически измененного трехстворчатого клапана в полость правого желудочка. Причиной этого дефекта может служить нарушение нормального процесса разделения трехстворчатого клапана и миокарда правого желудочка (см. гл. 514). Передняя створка клапана сохраняет некоторую фиксацию к клапанному кольцу, остальные створки фиксированы к стенке правого желудочка. Таким образом, желудочек становится разделенным патологическим трехстворчатым клапаном на две части: тонкостенную *предсердную* (напоминающую предсердие), которая служит продолжением правого предсердия, и меньшую по размерам *истинно желудочковую*, стенки которой представлены нормальным миокардом желудочков. Правое предсердие приобретает огромные размеры, определяется недостаточность трехстворчатого клапана, степень которой может варьировать в широких пределах. Эффективный выброс из правых отделов сердца снижен из-за малого объема желудочка, недостаточности трехстворчатого клапана и различной степени обструкции выносящего тракта правого желудочка, которая обусловлена большой парусообразной передней створкой трехстворчатого кла-

пана. Временами наблюдается выраженное угнетение функции правого желудочка из-за неспособности клапана легочной артерии открываться в фазу систолы; таким образом, развивается функциональная атрезия клапана легочной артерии. У некоторых детей отмечается истинная анатомическая атрезия легочного ствола. Большой объем крови из правого предсердия шунтируется через овальное окно в левое предсердие, что обуславливает развитие цианоза (рис. 524.10).

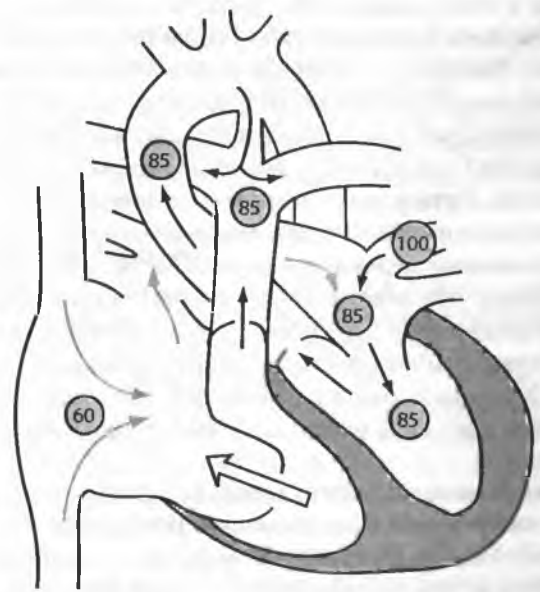


Рис. 524.10. Патофизиология аномалии Эбштейна трехстворчатого клапана. Цифры в кружках — показатели насыщения кислородом. Смещение створок трехстворчатого клапана вниз привело к образованию тонкостенного сегмента правого желудочка с низким давлением, который напоминает по структуре предсердие. Выраженная недостаточность трехстворчатого клапана (прозрачная стрелка). Кровь из правого предсердия шунтируется через дефект межпредсердной перегородки или открытое овальное окно в левое предсердие. Некоторый объем крови может проникать в правый желудочек, а оттуда — в легочную артерию. В тяжелых случаях правый желудочек не способен достаточно сокращаться для открытия клапана легочной артерии, что приводит к его функциональной атрезии. В левом предсердии обедненная кислородом кровь смешивается с кровью из легочных вен, проступает в левый желудочек и выбрасывается в аорту. В данном примере некоторый объем крови из правого желудочка поступает в малый круг, однако основной объем легочного кровотока связан с открытым артериальным протоком. Закрытие артериального протока у новорожденного с тяжелой аномалией Эбштейна приводит к выраженному цианозу

Клинические проявления. Тяжесть симптомов и степень цианоза в значительной мере зависят от выраженности смещения трехстворчатого клапана и степени обструкции выносящего тракта правого желудочка. В большинстве случаев симптоматика мало выражена, появляясь лишь в подростковом возрасте или у молодых. На первом этапе возможна аритмия с утомляемостью или сердцебиением. Причиной цианоза и эритроцитоза служит сброс крови справа налево через овальное окно. ЦВД обычно в норме либо повышено, особенно у больных с трикуспидальной недостаточностью. При пальпации прекардиальной области патологических симптомов не определяется. Пансистолический шум, обусловленный трикуспидальной недостаточностью, выслушивается над большей частью передней поверхности левой половины грудной клетки. Ритм галопа встречается довольно часто и в большинстве случаев сопровождается многочисленными щелчками в нижней части левого края грудины. По левому краю грудины может также выслушиваться скребущий диастолический шум, который напоминает шум трения перикарда.

У новорожденных с тяжелыми формами аномалии Эбштейна отмечаются выраженный цианоз, кардиомегалия и продолжительный систолический шум. Причиной смерти может быть сердечная недостаточность и гипоксемия. Внезапное улучшение, которое может наблюдаться у некоторых новорожденных, объясняется снижением легочного сосудистого сопротивления до нормальных значений и повышением сократительной функции правого желудочка, которое обеспечивает адекватный легочный кровоток. В большинстве случаев легочный кровоток зависит от наличия открытого артериального протока.

Диагностика. На ЭКГ обычно обнаруживают блокаду правой ножки пучка Гиса без увеличения вольтажа зубцов в правых грудных отведениях, а также нормальные или высокие и расширенные зубцы *P*, а также нормальный или увеличенный интервал *P*–*R*. Возможны синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) (см. гл. 529), эпизоды наджелудочковой тахикардии. При рентгенологическом исследовании отмечают нормальные или увеличенные размеры сердца. Кардиомегалия по типу короба обусловлена увеличением правого предсердия и желудочка. Легочный сосудистый рисунок может быть в норме либо ослабленным. Эхокардиография определяет степень смещения створок трехствор-

чатого клапана, а также расширение правого предсердия и любую обструкцию выносящего тракта правого желудочка. Допплеровское исследование в цветном или импульсном режиме отражает степень трикуспидальной недостаточности. В тяжелых случаях клапан легочной артерии может казаться неподвижным, а легочный кровоток обеспечиваться исключительно через артериальный проток. В ряде случаев возникают сложности в дифференциальной диагностике истинной и функциональной атрезии клапана легочной артерии. Катетеризация сердца, которая необходима лишь в ряде случаев, подтверждает наличие большого объема правого предсердия, патологически измененного трехстворчатого клапана и сброса крови справа налево на уровне предсердий. В процессе катетеризации и ангиографии существенно возрастает риск аритмий сердца.

Прогноз и осложнения. Прогноз при аномалии Эбштейна варьирует в широких пределах и зависит от ее тяжести. У новорожденных или детей младшего возраста со стойкой симптоматикой и цианозом прогноз обычно неблагоприятный. При более легкой степени аномалии Эбштейна дети доживают до взрослого возраста.

Лечение. Новорожденных с тяжелой гипоксией и необходимостью инфузий простагландина лечили наложением одиночного аортолегочного шунта или закрытием трехстворчатого клапана заплатой, септэктомией предсердия с последующей установкой аортолегочного шунта (*операция Старнса*). Указанная операция обеспечивает создание функциональной атрезии трехстворчатого клапана, которую корректируют сначала с помощью операции Гленна, а затем — Фонтена (см. п. 524.4). У детей более старшего возраста с легким или умеренным поражением основная задача лечения сводится к контролю наджелудочковых аритмий; при этом необходимость в хирургической коррекции обычно отсутствует до подросткового или молодого возраста. У пациентов с тяжелой трикуспидальной недостаточностью на следующем этапе выполняют пластику или замену патологически измененного трехстворчатого клапана в комплексе с закрытием дефекта межпредсердной перегородки. В ряде случаев накладывают двусторонний шунт Гленна между верхней полой и легочной артерией. Эта операция снижает объем крови, который должны выкачивать правые отделы сердца с нарушенной функцией. Так создается модифицированный «полуторный» желудочек.

ЛИТЕРАТУРА

Тетрада Фалло, атрезия ствола легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка

Boudjemline Y., Ferniont L., Le Bidois J. et al. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: A 6-year prospective study. *J Pediatr* 2001; 138: 520–4.

Hanley F. L. Management of the congenitally abnormal right ventricular outflow tract — what is the right approach? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1–3.

McCaughan B. C., Danielson G. K., Driscoll D. J. et al. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: Early and late results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 280.

Oku H., Shirohata H., Sumakawa A. et al. Postoperative long term results in total correction of tetralogy of Fallot: Hemodynamics and cardiac function. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 413.

Pacifico A. O., Saro M. E., Bargeron L. M. Jr. et al. Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 74: 382.

Parry A. J., McElhinney D. B., Kung G. C. et al. Elective primary repair of acyanotic tetralogy of Fallot in early infancy: Overall outcome and impact on the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2279–83.

Reddy V. M., McElhinney D. B., Amin Z. et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: Experience with 85 patients. *Circulation* 2000; 101: 1826–32.

Shlysmans T., Neven B., Rubay J. et al. Early balloon dilatation of the pulmonary valve in infants with tetralogy of Fallot. Risks and benefits. *Circulation* 1995; 91: 1506.

Атрезия ствола легочной артерии без дефекта межжелудочковой перегородки

Hanley F. L., Sade R. M., Blackstone E. H. et al. Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 406.

Latson L. A. Nonsurgical treatment of a neonate with pulmonary atresia and intact ventricular septum by transcatheter puncture and balloon dilatation of the atretic valve membrane. *Am J Cardiol* 1991; 68: 277.

L'Ecuyer T. J., Poulik J. M., Vincent J. A. Myocardial infarction due to coronary abnormalities in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 68–70.

Атрезия трехстворчатого клапана

Donnelly J. P., Rosenthal A., Castle V. P. et al. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130: 474.

Freedom R. M., Hamilton R., Yoo S. J. et al. The Fontan procedure: Analysis of cohorts and late complications. *Cardiol Young* 2000; 10: 307–31.

Gelatt M., Hamilton R., McCrindle W. et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1735.

Hess J. Long-term problems after cavopulmonary anastomosis: Diagnosis and management. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 98–100.

Mair D. D., Puga F. J., Danielson G. K. The Fontan procedure for tricuspid atresia: Early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 933–9.

Petrosian E., Reddy V. M., McElhinney D. B. et al. Early results of the extracardiac conduit Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 688–96.

Shirai L. K., Rosenthal D. N., Reitz B. A. et al. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 499–505.

Аномалия Эбштейна

Kiziltan H. T., Theodoro D. A., Warnes C. A. et al. Late results of bioprosthetic tricuspid valve replacement in Ebstein's anomaly. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1539–45.

Marianeschi S. M., McElhinney D. B., Reddy V. M. et al. Alternative approach to the repair of Ebstein's malformation: Intracardiac repair with ventricular unloading. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1546–50.

Schreiber C., Cook A., Ho S. Y. et al. Morphologic spectrum of Ebstein's malformation: Revisitation relative to surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 148–55.

Starnes V. A., Pitlick P. T., Bernstein D. et al. Ebstein's anomaly appearing in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1082.

Глава 525

Цианотические врожденные пороки сердца, сопровождающиеся повышением легочного кровотока

525.1. d-ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

На долю транспозиции магистральных артерий, распространенного цианотического порока сердца, приходится до 5 % всех врожденных пороков серд-

ца. При этой патологии венозная кровь из большого круга возвращается в правое предсердие, а из легочных вен — в левое предсердие. Сообщения между предсердиями и желудочками не изменены (*атриовентрикулярное соответствие*). Однако аорта берет начало из правого желудочка, а легочный ствол — из левого желудочка (рис. 525.1). При нормальном расположении магистральных сосудов

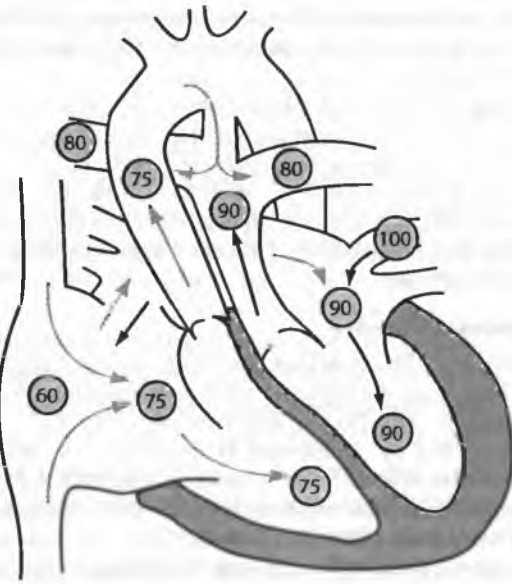


Рис. 525.1. Патофизиология d-транспозиции магистральных артерий. Цифры в кружке — показатели насыщения кислорода. Насыщение крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии в большом круге кровообращения. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие, а затем через трехстворчатый клапан в правый желудочек. Из правого желудочка кровь выбрасывается в транспонированную аорту. Насыщенная кислородом кровь из легочных вен попадает в левое предсердие, а оттуда через митральный клапан — в левый желудочек, транспонированный легочный ствол и легкие. Таким образом, насыщение кислородом крови в легочной артерии повышено. Этот порок несовместим с жизнью, если у ребенка не сохранены пути кровообращения плода — овальное окно и открытый артериальный проток. Через открытое овальное окно может происходить сброс крови слева направо либо в обоих направлениях. Поскольку ОПСС в большом круге выше по сравнению с легочным сосудистым сопротивлением, основное направление сброса крови через открытый артериальный проток — из аорты в легочную артерию. Снижение легочного сосудистого сопротивления в первые несколько недель жизни приводит к тому, что легочный кровоток у пациентов с d-транспозицией магистральных сосудов постепенно растет

аорта определяется *сзади* и справа по отношению к легочному стволу; при d-транспозиции она расположена *спереди* и справа от легочного ствола (буква «d» отражает декстропозицию аорты). Обедненная кислородом кровь, которая возвращается из большого круга кровообращения в правые отделы сердца, поступает вновь в большой круг, тогда как насыщенная кислородом венозная кровь возвращается в левые отделы сердца, а оттуда опять в легкие. Таким образом, большой и малый круг приобретают параллельное расположение. Выжить новорожденным позволяют овальное окно и артериальный проток, обеспечивающие некоторую степень смешения богатой и бедной кислородом крови. У 50 % пациентов с транспозицией магистральных сосудов имеется также дефект межжелудочковой перегородки, обеспечивающий больший объем смешения крови. Клинические признаки порока и гемодинамика варьируют в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих дефектов. Транспозиция магистральных артерий встречается более часто у детей, чьи матери страдают сахарным диабетом, а также у мальчиков (в соотношении 3:1). При транспозиции магистральных артерий, особенно в сочетании с иными пороками (например, стеноз легочного ствола или правосторонняя дуга аорты), может быть делеция хромосомы 22q11 (синдром СATCH22, синдром Ди Джорджи). До разработки современных методов паллиативных и радикальных хирургических вмешательств смертность детей до 1 года жизни составляла более 90 %.

525.2. d-ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ БЕЗ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

d-транспозиция магистральных артерий без дефекта межжелудочковой перегородки называется также *простой*, или *изолированной*, транспозицией магистральных артерий. Оксигенация крови на внутриутробном этапе развития сохраняется в пределах нормы, однако после рождения, по мере закрытия артериального протока, смешение крови через овальное окно становится недостаточным, что служит причиной развития тяжелой гипоксемии обычно в течение первых нескольких дней жизни.

Клинические проявления. Цианоз и тахипноэ чаще всего развиваются в течение первых нескольких часов или суток жизни. Без лечения подавляющее число пациентов не выживают более 1 мес. Гипоксемия обычно значительно выражена, сердечная недостаточность встречается реже. Данное состояние требует неотложной помощи, поэтому лишь своевременная диагностика и лечение способны предотвратить развитие продолжительной тяжелой гипоксемии и ацидоза, которые в свою очередь влекут неминуемую смерть. Физикальные признаки, помимо цианоза, не имеют определенной специфичности. Верхушечный толчок не изменен; иногда отмечается видимая парастеральная пульсация. II тон сердца обычно громкий и нерасщепленный, реже отмечают его расщепление. Шумы обычно отсутствуют; иногда в средней части по левому краю грудины может выслушиваться нежный мезосистолический шум.

Диагностика. На ЭКГ характерные для новорожденных признаки преобладания правых отделов сердца. На рентгенограмме грудной клетки незначительное увеличение размеров сердца, сужение средостения, а также нормальный или усиленный легочный рисунок. В период ранней новорожденности рентгенограмма не отличается от нормы. По мере снижения легочного сосудистого сопротивления в течение 1–2 нед. жизни появляются признаки повышенного легочного кровотока. Показатели PO_2 артериальной крови низкие и не повышаются даже при ингаляции 100% кислорода (*тест на гипероксию*), хотя степень достоверности этого теста не очень высока. Эхокардиография подтверждает транспозицию магистральных артерий, обструкцию выносящего тракта левого желудочка, визуализирует дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки и артериальный проток. Степень смешения крови оценивается по результатам цветного и импульсного доплеровского исследования. Часто удается определить место отхождения коронарных артерий, хотя эхокардиография менее точный метод по сравнению с *катетеризацией сердца*. Последняя выполняется при невозможности окончательного заключения по результатам неинвазивных методов исследования, а также при необходимости баллонной предсердной септостомии по неотложным показаниям. С помощью катетеризации можно определить давление в правом предсердии, обычно равное таковому в большом

круге кровообращения. Насыщение кислорода в крови левого желудочка и легочной артерии выше по сравнению с аортой. В зависимости от возраста пациента при проведении катетеризации давление в левом желудочке и легочном стволе может варьировать от 50 до 100 % АД в большом круге кровообращения. *Вентрикулография правого желудочка* выявляет аорту, которая берет начало из правого желудочка и следует вперед и вправо, а также отсутствие дефекта межжелудочковой перегородки. Аномальные коронарные артерии определяются у 10–15 % пациентов. *Вентрикулография левого желудочка* свидетельствует, что легочный ствол берет начало из левого желудочка.

Лечение. При подозрении на транспозицию магистральных сосудов необходимо немедленно начать *инфузию простагландина E_1* для поддержания проходимости артериального протока и повышения PO_2 в крови (скорость введения 0,05–0,20 мкг/кг/мин). Из-за риска апноэ, связанного с введением простагландина, в лечебном центре должен быть специалист, обученный эндотрахеальной интубации новорожденного. Гипотермия усиливает метаболический ацидоз как следствие гипоксемии, поэтому следует избегать переохлаждения больных. В каждом случае важна своевременная коррекция ацидоза и гипогликемии.

Новорожденным, у которых сохраняется тяжелая гипоксия и ацидоз, несмотря на введение простагландина, показана *предсердная баллонная септостомия по Рашкинду* (рис. 525.2). Предсердная баллонная септостомия по Рашкинду выполняется всем пациентам при необходимости отложить хирургическое вмешательство. В большинстве медицинских центров в течение первых 2 нед. жизни выполняют операцию переключения артерий по Джантену.

Успешная предсердная баллонная септостомия по Рашкинду приводит к повышению уровня PO_2 до 35–50 мм рт. ст. и исчезновению градиента давления по обе стороны межпредсердной перегородки. Ряду пациентов с транспозицией магистральных артерий и дефектом межжелудочковой перегородки необходима предсердная баллонная септостомия по Рашкинду из-за недостаточного смешения крови даже при условии крупного дефекта межпредсердной перегородки. В иных случаях декомпрессия левого предсердия приводит к снижению симптоматики выраженного легочного кровотока и левожелудочковой недостаточности.

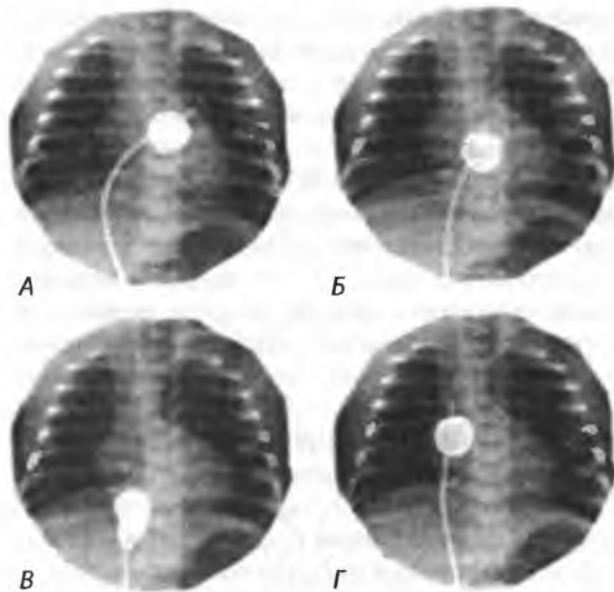


Рис. 525.2. Баллонная предсердная септостомия по Рашкинду. Четыре снимка, полученные в ходе непрерывной кинетоангиографии, показывают образование дефекта межпредсердной перегородки у новорожденного с гипоксемией, d-транспозицией магистральных сосудов и отсутствием дефекта межжелудочковой перегородки:

А — баллон раздут в левом предсердии; Б — резко дернули катетер, при этом баллон прорвал овальное окно; В — баллон расположен в нижней полой вене; Г — катетер достиг правого предсердия, баллон спущен; Время от позиций А до С менее 1 с

Операция переключения артерий по Джантону — хирургический метод выбора для новорожденных с d-транспозицией магистральных артерий без дефекта межжелудочковой перегородки; в большинстве случаев она выполняется в первые 2 нед. жизни. Причиной столь раннего выполнения операции служит снижение легочного сосудистого сопротивления и давления в левом желудочке (который сообщается с легочным сосудистым руслом) после рождения. Такое падение давления влечет снижение массы левого желудочка в первые несколько недель жизни. При запоздалом выполнении операции переключения артерий, когда давление в левом желудочке снижается слишком значительно, возникает ситуация, когда левый желудочек не способен обеспечить адекватное давление в большом круге кровообращения. Операция включает разделение аорты и легочного ствола чуть выше синусов с наложением новых анастомозов в правильной

анатомической позиции. На следующем этапе коронарные артерии вместе с устьями в стенке аорты удаляются из зоны прежнего корня аорты и пересекаются в зону прежнего корня легочного ствола (так называемую новую аорту). Используя свободную ткань стенки аорты, хирург избегает наложения шва непосредственно на коронарную артерию (рис. 525.3). Реже выполняют двухэтапную операцию переключения артерий; при этом первый этап по перевязке легочного ствола выполняют в возрасте старше 3–4 нед., когда давление и объем мышечной массы левого желудочка уже снизились.

Показатели выживаемости при операции по переключению артерий составляют 90–95 % случаев неосложненной d-транспозиции магистральных артерий. Данное вмешательство восстанавливает нормальное физиологическое соотношение кровотока в большом и малом круге, устраняя поздние осложнения процедуры по переключению предсердий (см. ниже).

В прошлом операции по поводу d-транспозиции магистральных артерий включали один из вариантов *переключения предсердий* (операция Ма-старда или Сеннинга). У детей в возрасте 1–3 мес. при этих операциях были хорошие показатели ранней выживаемости (около 85–90 %), но значительное число поздних осложнений. Операции по переключению предсердий изменяли показатели кровотока на уровне предсердий путем установки в процессе операции внутривенной перегородки, позволяющей направлять венозную кровь из большого круга в левое предсердие, затем в левый желудочек, а после того — через легочный ствол в легкие. Та же перегородка позволяла обогащенной кислородом венозной крови из легких поступать в правое предсердие, правый желудочек, а затем — в аорту. Операции по переключению предсердий подразумевают большой объем вмешательства, что в итоге приводит к позднему развитию нарушений проводимости на уровне предсердий, синдрома слабости синусового узла с бради- и тахикардией, мерцательной аритмии, синдрома верхней или нижней полой вены, отеков, асцита, экссудативной энтеропатии и внезапной смерти. Эти операции выполняют лишь тем пациентам, у которых невозможны вмешательства по типу переключения артерий (например, при транспозиции магистральных артерий с тяжелым стенозом легочного ствола).

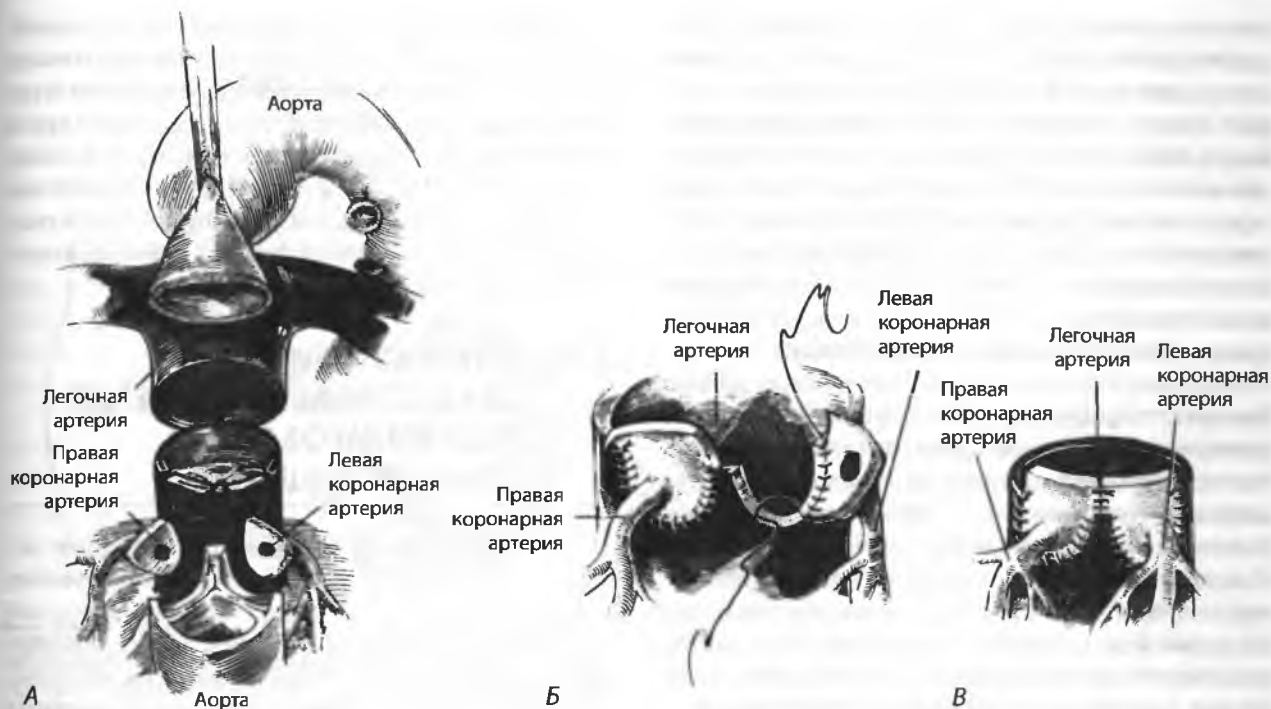


Рис. 525.3. Метод переноса коронарных артерий в ходе операции переключения магистральных артерий по Джантену (Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr., Hantley F. L. *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant*. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994):

А — аорта (спереди) и легочная артерия (сзади) пересечены с целью визуализации левой и правой коронарных артерий. Последние иссечены из соответствующих синусов с крупным лоскутом стенки аорты. Кроме того, удалены аналогичные сегменты в стенке легочной артерии (новой аорты); Б — лоскуты стенки аорты вшиваются в проксимальной части новой аорты. Эта методика позволяет избежать наложения швов непосредственно на стенку коронарных артерий; В — завершение формирования анастомоза левой и правой венечных артерий с аортой

525.3. ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Если транспозиция магистральных артерий сочетается с малым дефектом межжелудочковой перегородки, то клинические проявления, лабораторные данные и лечение аналогичны таковым у больных с транспозицией магистральных артерий без дефекта межжелудочковой перегородки. В нижней части левого края грудины выслушивается грубый систолический шум в результате прохождения крови через дефект. Многие малые дефекты закрываются спонтанно, а потому не требуют внимания при проведении основного хирургического вмешательства.

При большом дефекте межжелудочковой перегородки, который не ограничивает желудочковой выброс (нерестриктивный тип), наблюдается существенное смешение обогащенной и обедненной кислородом крови, что сопровождается *клиническими проявлениями* сердечной недостаточности. Цианоз может быть скрытым и часто отсроченным по времени, а его интенсивность нередко значительно варьирует. Чаще всего цианоз удается обнаружить на первом месяце жизни, однако в ряде случаев он может оставаться недиагностированным в течение нескольких месяцев. Пансистолический шум обычно не имеет существенных отличий от шума при крупном дефекте межжелудочковой перегородки и нормальном расположении магистральных артерий. Сердце в большинстве случаев значительно увеличено.

Кардиомегалия, суженное средостение и усиление легочного рисунка — вот основные признаки,

которые удается обнаружить на *рентгенограмме грудной клетки*. По данным ЭКГ отмечают повышенные амплитуды зубца Р и изолированную гипертрофию правого желудочка либо гипертрофию обоих желудочков. Иногда отмечается превалирование левого желудочка. Чаще всего электрическая ось сердца смещена вправо, реже она нормальна либо смещена влево. Диагноз подтверждают с помощью *эхокардиографии*, а степень легочного кровотока можно оценить по размеру увеличенного левого предсердия и желудочка. В сомнительных случаях диагноз подтверждают при *катетеризации сердца*. Вентрикулография правого и левого желудочков позволяет определить транспозицию артерий, а также локализацию и размер дефекта межжелудочковой перегородки. Пиковое систолическое давление имеет одинаковые показатели в обоих желудочках, аорте и легочном стволе. Давление в левом предсердии может быть существенно выше по сравнению с правым предсердием, что свидетельствует о рестриктивном характере соустья на уровне предсердий. При катетеризации сердца с целью декомпрессии левого предсердия даже при условии адекватного смещения крови на уровне желудочков возможна предсердная баллонная септостомия по Рашкинду.

Хирургическое лечение проводят вскоре после постановки диагноза — обычно в течение первых месяцев жизни. Причиной тому служит невозможность противостоять прогрессирующей сердечной недостаточности и задержке развития, а также быстрое развитие поражения сосудов малого круга кровообращения. Консервативное лечение включает сердечные гликозиды и диуретики для снижения сердечной недостаточности в предоперационном периоде.

Пациентам с транспозицией магистральных артерий, дефектом межжелудочковой перегородки и отсутствием стеноза легочного ствола возможно выполнение операции по переключению артерий в сочетании с закрытием дефекта межжелудочковой перегородки. Безопасное выполнение этой операции возможно после 2 нед. жизни, поскольку дефект межжелудочковой перегородки приводит к выравниванию давления в обоих желудочках и предотвращает регрессию мышечной массы левого желудочка.

При отсутствии лечения *прогноз* неблагоприятен; большая часть смертельных исходов отмечается в первый год жизни в связи с сердечной недоста-

точностью, гипоксемией и легочной гипертензией. В последнее время отмечаются случаи выживания пациентов с использованием консервативной терапии; тем не менее поражение сосудов малого круга кровообращения развивается очень часто. Клиническая картина и лечение пациентов аналогичны таковым при синдроме Эйзенменгера вследствие изолированного крупного дефекта межжелудочковой перегородки (см. п. 527.2).

525.4. I-ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ (КОРРИГИРОВАННАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ)

При I-транспозиции атриовентрикулярные соотношения характеризуются дискордантностью (несоответствием), поскольку правое предсердие соединяется с левым желудочком, а левое предсердие — с правым желудочком (*инверсия желудочков*). Наблюдается и транспозиция магистральных сосудов: аорта берет начало из правого желудочка, а легочный ствол — из левого. Аорта следует влево по отношению к легочному стволу (отсюда значение буквы «l» — левотранспозиция). Аорта может располагаться спереди от легочного ствола, обычно они следуют бок о бок. Обедненная кислородом венозная кровь из большого круга возвращается в нормально расположенное правое предсердие, а затем, минуя митральный (двухстворчатый) клапан, попадает в расположенный справа желудочек, который по своему строению и морфологическим особенностям стенки напоминает нормальный левый желудочек (рис. 525.4). Однако из-за транспозиции магистральных сосудов обедненная кислородом кровь, которая выбрасывается из левого желудочка, поступает в легочную артерию и в легкие. Обогащенная кислородом венозная кровь из малого круга возвращается в нормально расположенное левое предсердие, минуя трехстворчатый клапан и поступает в расположенный слева желудочек, имеющий трабекулярную морфологическую структуру, характерную для нормального правого желудочка; затем кровь поступает в аорту. Двойная инверсия предсердно-желудочковых и желудочково-предсердных взаимоотношений приводит к тому, что обедненная кислородом кровь из правого предсердия достигает легких, а обогащенная кислородом венозная кровь из легких поступает в аорту. Таким

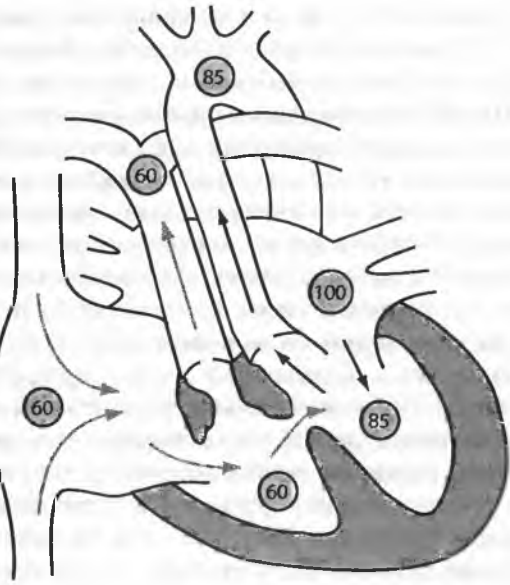


Рис. 525.4. Патофизиология I-транспозиции магистральных артерий (корригированной транспозиция) с дефектом клапана межжелудочковой перегородки и стенозом легочной артерии. Цифры в кружках — показатели насыщения кислорода. Насыщение крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии в большом круге кровообращения. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие, а затем через трехстворчатый клапан в инвертированный левый желудочек. Вместе с тем левый желудочек соединен с транспонированной легочной артерией. Таким образом, несмотря на аномалию, обедненная кислородом кровь все же поступает в систему малого круга кровообращения. Насыщенная кислородом кровь из легочных вен попадает в левое предсердие, а оттуда через митральный клапан в инвертированный правый желудочек и транспонированную аорту. Такой порок был бы полностью компенсирован, если бы не его частое сочетание с дефектом межжелудочковой перегородки и клапанным стенозом легочной артерии (как в данном случае). Клапанный стеноз легочной артерии приводит к тому, что некоторая часть крови из левого желудочка попадает через дефект межжелудочковой перегородки в правый желудочек и восходящую часть аорты. Это приводит к снижению насыщения кислородом крови в большом круге кровообращения

образом, наблюдается физиологически «скорректированное» кровообращение. При отсутствии иных дефектов гемодинамика практически не отличается от нормы. Однако в большинстве случаев имеют место сопутствующие пороки или патологические проявления: дефект межжелудочковой перегородки, аномалия расположенного слева АВ-клапана (трехстворчатого) по типу Эбштейна, клапанный

и/или подклапанный стеноз легочного ствола, нарушения АВ-проводимости (полная АВ-блокада).

Клинические проявления. Симптомы и признаки порока значительно варьируют, будучи обусловлены сопутствующими дефектами. При отсутствии обструкции легочного ствола клинические признаки аналогичны таковым при дефекте межжелудочковой перегородки. Если транспозиция магистральных сосудов сочетается со стенозом легочного ствола и дефектом межжелудочковой перегородки клиническая картина напоминает тетраду Фалло.

Диагностика. Рентгенография грудной клетки позволяет предположить аномальное положение магистральных артерий; восходящая аорта расположена по верхней левой границе силуэта сердца и имеет прямой профиль. Помимо нарушений АВ-проводимости, на ЭКГ измененные зубцы P, отсутствие зубцов Q в отведении V₆, измененные зубцы Q в отведениях III, aVR, aVF и V₁, а также положительные зубцы T во всех грудных отведениях.

Хирургическое лечение сопутствующих дефектов, преимущественно дефекта межжелудочковой перегородки, осложняется положением пучка Гиса, который можно повредить в ходе оперативного вмешательства с последующим развитием блокады. Создание карты проводящей системы с обычным расположением пучка Гиса при корригированной транспозиции (над дефектом) позволила бы хирургу избежать повреждения пучка в ходе открытой операции на сердце.

525.5. ОТХОЖДЕНИЕ АОРТЫ И ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА БЕЗ СТЕНОЗА ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА

При отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза ствола единственным выносящим трактом левого желудочка служит дефект межжелудочковой перегородки. **Клинические проявления** значительно напоминают таковые при неосложненном дефекте межжелудочковой перегородки со значительным сбросом крови слева направо, хотя вследствие смешения обогащенной и обедненной кислородом крови в правом желудочке возможен легкий цианоз. На ЭКГ обычно признаки гипертрофия обоих желудочков. Эхокардиография позволяет поставить точный диагноз, отражая на-

чало обоих магистральных сосудов от правого желудочка, а также их переднезаднее расположение и локализацию дефекта межжелудочковой перегородки. *Катетеризация сердца* выявляет близкое расположение дефекта межжелудочковой перегородки к аорте, что приводит к выбросу большей части крови из левого желудочка непосредственно в большой круг кровообращения. Результаты ангиографии подтверждают отсутствие соединительнотканного объединения митрального и аортального клапанов, а также смещение аортального клапана вверх, на уровень клапана легочной артерии. Этот признак важен в дифференциальной диагностике данного порока с простым дефектом межжелудочковой перегородки.

Хирургическое лечение включает создание внутрисердечного анастомоза. Из левого желудочка кровь выбрасывается через дефект межжелудочковой перегородки в аорту. В периоде новорожденности может потребоваться перевязка легочного ствола с последующим хирургическим вмешательством в более поздний срок. При сопутствующем стенозе легочного ствола цианоз выражен более значительно, а легочный кровоток снижен (см. гл. 524).

525.6. ОТХОЖДЕНИЕ АОРТЫ И ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ТРАНСПОЗИЦИЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ (АНОМАЛИЯ ТАУССИГ-БИНГА)

У больных с отхождением аорты и легочного ствола от правого желудочка и транспозицией магистральных сосудов дефект межжелудочковой перегородки расположен выше наджелудочкового гребня (субартериальный дефект межжелудочковой перегородки) либо сразу под легочным стволом, либо в непосредственной связи с клапанами легочного ствола и аорты. В раннем возрасте у больных развивается сердечная недостаточность; кроме того, они имеют высокий риск поражения сосудов легких и цианоза. Кардиомегалия весьма характерна; по левой парастеральной линии выслушивается мезосистолический шум, которому иногда предшествует тон изгнания и громкий тон закрытия клапана легочной артерии. Довольно часто встречается обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая коарктацию аорты,

прерванную дугу аорты и рестриктивный дефект межжелудочковой перегородки, который обуславливает обструкцию выброса из левого желудочка. На ЭКГ отклонение электрической оси сердца вправо и гипертрофия левого, правого или обоих желудочков. На *рентгенограмме грудной клетки* кардиомегалия, увеличение размеров левого предсердия, выступающий легочный ствол и усиление сосудистого рисунка легких. Анатомические особенности порока, а также сопутствующих дефектов хорошо видны по данным эхокардиографии в комплексе с селективной вентрикулографией правого и левого желудочков. В качестве паллиативной процедуры в период новорожденности выполняют перевязку легочного ствола с последующей хирургической коррекцией в более позднем возрасте (операция Раствелли — см. гл. 524 либо операция переключения артерий — см. п. 525.2).

525.7. ПОЛНОЕ АНОМАЛЬНОЕ ВПАДЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Патофизиология. Аномальное развитие легочных вен обуславливает их частичный или полный аномальный дренаж в системе большого круга кровообращения. Частичное аномальное впадение легочных вен является обычно нецианотическим пороком (см. п. 520.4). Полное аномальное впадение легочных вен допускает полное смешение системной венозной и легочной венозной крови в полости сердца, вызывая развитие цианоза.

При полном аномальном впадении легочных вен их непосредственного контакта с левым предсердием не происходит. Легочные вены могут следовать *над диафрагмой*, попадая непосредственно в правое предсердие, в коронарный синус либо в верхнюю полую вену через вертикальную вену. Кроме того, легочные вены могут следовать *под диафрагмой*, объединяясь с нисходящими венами и впадая в нижнюю полую вену или один из ее основных притоков (зачастую посредством венозного протока). Последний вариант чаще всего сочетается с обструкцией, которая развивается во время закрытия венозного протока, хотя аналогичная картина может иметь место и при расположении легочных вен над диафрагмой. В ряде случаев отмечают смешанное расположение легочных вен — над и под диафрагмой.

При всех вариантах полного аномального впадения легочных вен происходит смешение обога-

щенной и обелненной кислородом крови на уровне правого предсердия либо несколько выше. Кровь из правого предсердия следует в правый желудочек и легочную артерию либо через дефект межжелудочковой перегородки или овальное окно в левое предсердие. Правые предсердие и желудочек, а также легочный ствол обычно увеличены, левое предсердие и желудочек могут иметь нормальный размер либо уменьшенный. Клинические проявления полного аномального впадения легочных вен зависят от наличия или отсутствия их обструкции (табл. 525.1). При обструкции развиваются тяжелый отек легких и легочная гипертензия, нередко возникают неотложные состояния, поскольку введение простагландинов может оказаться неэффективным.

Таблица 525.1

Аномальное впадение легочных вен

Место впадения (%)	Тяжелая обструкция (%)
Выше уровня сердца (50)	
левая верхняя полая вена (40)	40
правая верхняя полая вена (10)	75
На уровне сердца (25)	
коронарный синус (20)	10
правое предсердие (5)	5
Ниже уровня сердца (20)	95–100
Смешанное (5)	

Клинические проявления. При полном аномальном впадении легочных вен клиническая картина может иметь три возможных варианта. При расположении легочных вен под диафрагмой (см. табл. 525.1) симптоматика появляется в период новорожденности в виде тяжелой обструкции легочного венозного возврата. Характерны выраженный цианоз, тахипноэ, однако шумы могут отсутствовать. Состояние пациентов очень тяжелое, а ИВЛ эффекта обычно не дает. Своевременная диагностика и хирургическое лечение — обязательные условия для выживания этих детей. В другой группе пациентов рано развивается сердечная недостаточность, однако у них наблюдается лишь легкая либо умеренная обструкция легочного венозного возврата и выраженного сброса крови слева направо. Из-за выраженной легочной гипертензии состояние пациентов весьма тяжелое. Вдоль левого края грудины выслушивается систолический шум,

иногда — ритм галопа. В верхней части левого края грудины над легочной артерией может выслушиваться непрерывный шум. Цианоз обычно выражен незначительно. В третьей группе пациентов с полным аномальным впадением легочных вен их обструкция отсутствует. У пациентов имеет место полное смешение крови большого и малого круга кровообращения, а также значительный сброс крови слева направо. Легочная гипертензия не возникает, поэтому тяжелая симптоматика в период новорожденности обычно не наблюдается. Цианоз легкий либо не бывает вовсе.

Диагностика. На ЭКГ гипертрофия правого желудочка (комплексы qR в отведениях V_3R и V_1 , а также высокие и заостренные зубцы P). Рентгенография позволяет определить патогномичные признаки порока у детей более старшего возраста при условии впадения легочных вен в плечеголовную ствол либо сохранный левую верхнюю полую вену (рис. 525.5). Определяется большая надсердечная тень, которая в комплексе с обычной сердечной тенью создает картину «снеговика». В раннем детском возрасте эта картина не позволяет установить диагноз из-за наличия вилочковой железы. У большинства пациентов без обструкции легочных вен сердце увеличено, чаще за счет легочной артерии и правого желудочка, а легочный рисунок усилен. У новорожденных с выраженной обструкцией легочных вен на рентгенограмме грудной клетки отмечают прикорневой отек легких и уменьшенное сердце. Эту картину первоначально можно расценить как первичное поражение легких. При дифференциальной диагностике следует исключить стойкую легочную гипертензию новорожденных, болезнь гиалиновых мембран, пневмонию (бактериальную либо аспирационную — аспирация мекония), легочную лимфангиэктазию и иные пороки сердца (например, синдром гипоплазии левых отделов сердца).

По данным эхокардиографии отмечают увеличенный правый желудочек, патологическое впадение легочных вен в него. Обнаружение вен в брюшной полости при доплеровском исследовании с кровотоком от сердца является патогномичным симптомом полного аномального впадения легочных вен с их расположением под диафрагмой. Сброс крови осуществляется только справа налево на уровне предсердий.

При катетеризации сердца удается установить, что насыщение крови кислородом примерно одина-

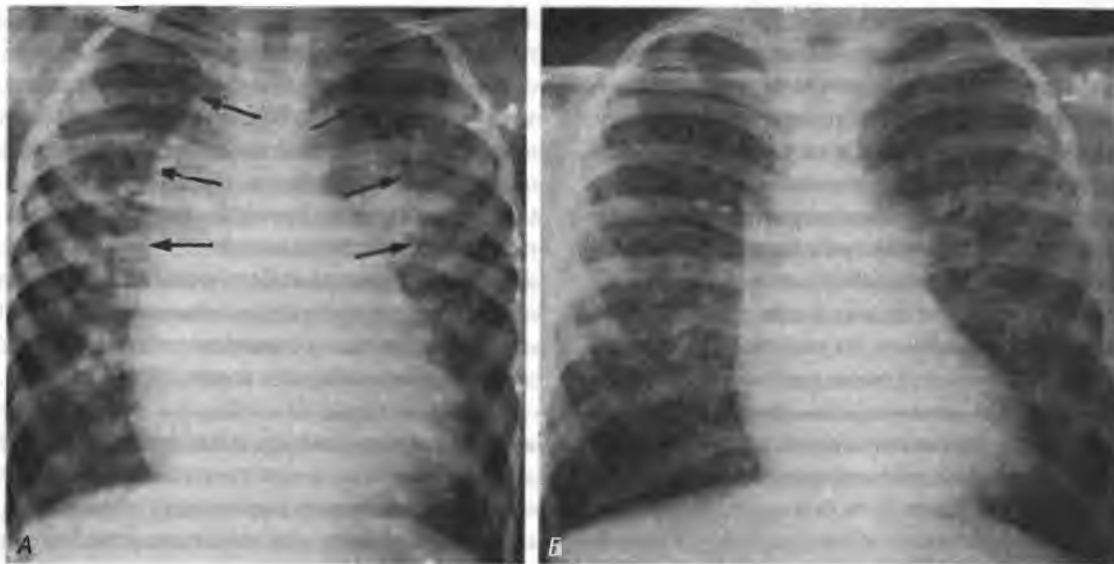


Рис. 525.5. Рентгенограммы грудной клетки пациента с полным anomальным впадением легочных вен в левую верхнюю полую вену:

А — до операции. Стрелками указана надсердечная тень, которая с обычной сердечной тенью создает картину «снеговика» или конфигурацию цифры 8. Кардиомегалия и усиленный легочный рисунок; *Б* — после операции. Размеры сердца и надсердечной тени уменьшились

ково в обоих предсердиях, обоих желудочках и в аорте; это свидетельствует о *полном смещении крови*. Повышенное насыщение кислородом венозной крови отмечается в месте впадения патологически измененного легочного венозного канала. У детей старшего возраста давление в легочной артерии и правом желудочке может быть лишь слегка повышено, однако у новорожденных с обструкцией легочных вен гипертензия малого круга — практически постоянный признак. По данным *селективной легочной ангиографии* удастся оценить анатомию легочных вен и место их впадения в системную венозную циркуляцию. Альтернативными методами подтверждения диагноза служат МРТ или КТ.

Лечение. Хирургическое лечение полного anomального впадения легочных вен показано в период новорожденности. В предоперационном периоде стабилизации состояния добиваются инфузией простагландина E₁ с целью расширения артериального и венозного протоков. В ряде случаев может потребоваться баллонная предсердная септостомия, однако при обструкции легочных вен эта процедура практически не дает эффекта. В процессе хирургического вмешательства накладывают анастомоз между легочным венозным стволом и левым предсердием, а также закрывают дефект

межжелудочковой перегородки, что приводит к прекращению смещения венозной крови большого и малого круга кровообращения. Результаты оперативного вмешательства обычно хорошие даже для новорожденных в критическом состоянии. При сохранении устойчивой гемодинамики в послеоперационном периоде прогноз благоприятен, вместе с тем возможны легочные гипертензивные кризы. У некоторых пациентов, особенно при запоздалой постановке диагноза, может развиться стойкая легочная гипертензия; при этом долгосрочный прогноз обычно неблагоприятен. Некоторым пациентам назначают ингаляции закиси азота, а также экстракорпоральную мембранную оксигенацию. К поздним осложнениям относят повторный стеноз соустья легочного венозного канала с левым предсердием. У пациентов со стенозом или гипоплазией отдельных легочных вен прогноз неблагоприятен.

525.8. ОБЩИЙ АОРТОЛЕГОЧНЫЙ СТОЛ

Патофизиология. При данном пороке общий аортолегочный ствол, который отходит от сердца, служит источником кровоснабжения для большого

и малого круга, а также для коронарных артерий. У всех больных имеется дефект межжелудочковой перегородки, однако общий аортолегочный ствол находится над ним, получая кровь из правого и из левого желудочков (рис. 525.6). Число створок клапана общего аортолегочного ствола варьирует от двух до шести. Общий легочный ствол может отходить от задней левой поверхности общего аортолегочного ствола, разделяясь впоследствии на правую и левую легочные артерии (I тип аортолегочного ствола). При II и III типах общий легочный ствол отсутствует, а правая и левая легочные артерии отдельно берут начало на задней (тип II) или латеральной (тип III) поверхности общего аортолегочного ствола. При пороке IV типа отчетливой связи между сердцем и легочными артериями

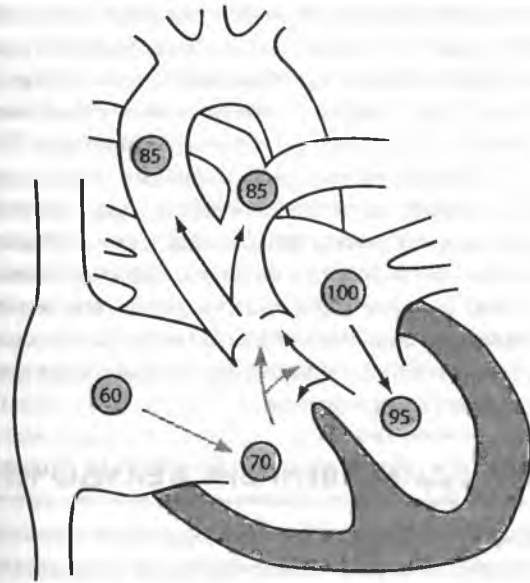


Рис. 525.6. Патофизиология общего аортолегочного ствола. Цифры в кружке — показатели насыщения кислородом. Насыщение крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии в большом круге кровообращения. Обедненная кислородом кровь поступает в правое предсердие, а затем в общий аортолегочный ствол. Насыщенная кислородом кровь из легочных вен попадает в левое предсердие, левый желудочек, а затем также выбрасывается в общий аортолегочный ствол. Последний дает начало восходящей аорте и легочному стволу (или его ветвям). Насыщение кислорода в аорте и легочном стволе обычно одинаково (что свидетельствует о полном смешении крови). По мере снижения легочного сосудистого сопротивления в первые недели жизни легочный кровоток существенно возрастает, что приводит к развитию легкого цианоза и сердечной недостаточности

нет; последние отходят от *крупных аортопульмональных коллатеральных артерий*, которые, в свою очередь, начинаются от дуги или нисходящей части аорты. Эта форма порока получила название *псевдоствола*, хотя по сути она является вариантом атрезии легочного ствола с дефектом межжелудочковой перегородки (см. п. 524.2).

В обоих желудочках давление равно таковому в большом круге кровообращения, и оба выбрасывают кровь в общий аортолегочный ствол. При относительно высоком легочном сосудистом сопротивлении сразу же после рождения легочный кровоток может быть в пределах нормы, однако по мере снижения легочного сопротивления на протяжении первого месяца жизни кровотоков в легких существенно повышается с последующим развитием сердечной недостаточности. Общий аортолегочный ствол — это порок с *полным смешением крови* большого и малого круга кровообращения. Из-за большого объема легочного кровотока клинические признаки цианоза выражены незначительно. Без лечения легочное сосудистое сопротивление в итоге повышается, легочный кровоток снижается, а цианоз становится более выраженным (реакция Эйзенменгера; см. п. 527.2). Иногда развивается недостаточность клапана общего аортолегочного ствола, которая существенно осложняет консервативное и хирургическое лечение пациентов.

Клинические проявления общего аортолегочного ствола варьируют по мере роста ребенка и зависят от уровня легочного сосудистого сопротивления. Сразу после рождения сердечная недостаточность обычно отсутствует, а первым проявлением порока служит шум и легкий цианоз. В более старшем возрасте легочный кровоток усиливается, а клиническая картина обусловлена в первую очередь сердечной недостаточностью. Цианоз выражен незначительно. Как следствие изгнания крови из общего аортолегочного ствола в малый круг отмечаются повышение пульсового давления и скачущий пульс. Они могут отягощаться при последующем присоединении недостаточности клапана общего аортолегочного ствола. Сердце обычно увеличено, в прекардиальной области отмечается видимая пульсация. II тон сердца обычно громкий и нерасщепленный. Мезосистолический шум, который иногда сопровождается дрожанием, обычно выслушивается вдоль левого края грудины. Шуму обычно предшествует тон изгнания в начале систолы. В случае недостаточности клапана обще-

го аортолегочного ствола может появляться высокочастотный ранний диастолический убывающий шум в середине по левому краю грудины. С помощью фонендоскопа удастся выслушать мезодиастолический шум на верхушке, обусловленный повышенным кровотоком через митральный клапан. У детей более старшего возраста с ограниченным легочным кровотоком вследствие окклюзии сосудов легких прогрессирует цианоз, появляется эритроцитоз и симптом барабанных палочек. Общий аортолегочный ствол может сочетаться с синдромом Ди Джорджи (см. т. 3, п. 183.1).

Диагностика. На ЭКГ гипертрофия правого, левого или обоих желудочков. На рентгенограмме грудной клетки разнообразные признаки. Увеличение сердца связано в первую очередь с расширением тени обоих желудочков. Общий аортолегочный ствол может также давать расширенную тень, которая продолжается в виде нормальной восходящей аорты и ее дуги. Правостороннее расположение дуги аорты определяется у 50 % пациентов. Иногда слева от дуги аорты может определяться крупное образование, представленное легочным стволом или левой легочной артерией. Легочный рисунок усиливается через несколько недель жизни. В процессе эхокардиографии отмечают крупный аортолегочный ствол над дефектом межжелудочковой перегородки, а также отхождение ветвей легочной артерии. Иногда определяются сопутствующие аномалии, например прерванная дуга аорты. Возможную недостаточность клапана общего аортолегочного ствола определяют при импульсном или цветном доплеровском исследовании. При необходимости выполняют катетеризацию сердца, которая показывает сброс крови слева направо на уровне желудочков и справа налево в области ствола. Систолическое давление в обоих желудочках и стволе примерно одинаково. При ангиографии удастся определить крупный общий аортолегочный проток и отхождение легочных артерий.

Прогноз и осложнения. Без хирургического вмешательства большинство детей погибает в периоде новорожденности либо в первые 1–2 года жизни. В случае ограничения легочного кровотока из-за поражения сосудистого русла пациенты доживают до молодого возраста. Начиная с конца 70-х годов XX в. удалось добиться хороших результатов хирургического лечения порока, многие пациенты доживали до молодого возраста. По аналогии с иными конусостоловыми пороками общий

аортолегочный ствол часто сочетается с делецией участка 22q11 (синдромы СATCH22, Ди Джорджи) и патологией эндокринной и иммунной систем, а также с аномалиями костей лицевого черепа и легких.

Лечение. В первые недели жизни лечение может быть направлено на устранение сердечной недостаточности. Вместе с тем по мере снижения легочного сосудистого сопротивления эта симптоматика ухудшается, что служит показанием к оперативному вмешательству (он обычно выполняется в первые недели жизни). Задержка операции на 4–8 нед. и более повышает вероятность поражения сосудов малого круга кровообращения. Некоторые медицинские центры предлагают хирургическое лечение новорожденных сразу же после постановки диагноза. В процессе хирургического вмешательства закрывают дефект межжелудочковой перегородки, отделяют легочные артерии от ствола и восстанавливают их нормальное анатомическое соотношение с правым желудочком с помощью анастомоза из аллотрансплантата (операция Растелли). Ранние результаты операции очень хорошие, однако по мере роста ребенка может потребоваться неоднократная замена анастомоза. Пациентам старшего возраста с развившейся обструкцией легочных сосудов плановое хирургическое лечение противопоказано; единственной возможностью лечения в подобных случаях служит трансплантация комплекса сердце–легкие.

525.9. ЕДИНСТВЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

Патофизиология. При наличии единственного желудочка в сердце оба предсердия открываются через общий предсердно-желудочковый клапан либо два отдельных клапана в общий желудочек, что сопровождается *полным смешением* венозной крови большого и малого круга. Указанная камера сердца может иметь характеристики правого, левого желудочка либо неопределенные анатомические характеристики. Аорта и легочный ствол берут начало от единственного желудочка, хотя один из этих магистральных сосудов может начинаться от рудиментарной выносящей камеры сердца. Аорта может быть расположена сзади, спереди (*неправильное положение*) либо сбоку по отношению к легочному стволу (справа или слева). Довольно часто встречаются стеноз или атрезия легочного ствола.

Клинические проявления. Клиническая картина порока вариабельна и зависит от сопутствующих внутрисердечных дефектов. При обструкции легочного ствола она напоминает тетраду Фалло — выраженный цианоз с сердечной недостаточностью. При отсутствии обструкции легочного ствола симптоматика аналогична таковой при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки — минимальный цианоз и выраженная сердечная недостаточность.

У пациентов со стенозом легочного ствола цианоз отмечается уже в периоде новорожденности и усиливается по мере роста ребенка; впоследствии присоединяется эритроцитоз и симптом барабанных палочек. К частым проявлениям относят одышку и утомляемость; сердце увеличивается от легкой до средней степени, отмечаются пульсация по левому краю грудины и систолическое дрожание. Мезосистолический шум обычно довольно громкий; может выслушиваться тон изгнания. При этом II тон сердца громкий, не расщеплен.

У пациентов без обструкции легочного оттока отмечается значительный легочный кровоток; в периоде ранней новорожденности у больных развиваются тахипноэ, одышка, задержка развития, а также рецидивирующие инфекции легких. Степень цианоза легкая или умеренная. Отмечается существенное увеличение сердца, при этом по левому краю грудины возможна заметная пульсация. Мезосистолический шум выражен незначительно; II тон сердца громкий, а интервал между компонентами II тона небольшой. III тон сердца встречается достаточно часто; иногда за ним следует громкий кратковременный мезодиастолический шум, обусловленный повышенным кровотоком через АВ-клапаны. Развитие в итоге поражения сосудов легких снижает легочный кровоток, что способствует усилению цианоза и сердечной недостаточности (реакция Эйзенменгера; см. п. 527.2).

Диагностика. Данные ЭКГ-исследования неспецифичны. Зубец P может быть нормальным, заостренным или расщепленным. В грудных отведениях определяют гипертрофию правого желудочка или обоих желудочков, реже — преобладание левого желудочка. На первом этапе порока электрическая ось сердца направлена влево и кпереди. Рентгенологическое исследование подтверждает степень кардиомегалии. При наличии рудиментарной выносящей камеры сердца определяется выпячивание в верхнелевой части силуэта сердца в пря-

мой проекции. При отсутствии стеноза легочного ствола легочный рисунок усилен, в обратном случае — обеднен. Полное или частичное отсутствие межжелудочковой перегородки — важный эхокардиографический признак порока. Данный метод определяет характеристики общего желудочка: он может напоминать правый, левый желудочек либо иметь смешанную структуру. Возможно обнаружение рудиментарной выносящей камеры сердца под одним из магистральных сосудов; импульсным доплеровским исследованием можно диагностировать обструкцию кровотока через *бульбовентрикулярное отверстие*.

При *катетеризации сердца* у больных с тяжелым стенозом легочного ствола или обструктивной легочной гипертензией определяется снижение насыщения кислородом артериальной крови; при сохранном легочном кровотоке этот показатель несущественно отличается от нормы. Давление в общем желудочке соответствует показателям в большом круге кровообращения; в области входа в рудиментарную выносящую камеру сердца может определяться градиент давления. По данным давления и ангиографии можно выявить наличие стеноза легочного ствола. У более старших пациентов с отсутствием стеноза легочного ствола можно определить тяжелую легочную гипертензию.

Прогноз и осложнения. Без хирургического лечения некоторые пациенты погибают в период новорожденности из-за сердечной недостаточности. Другие доживают до подросткового и даже раннего зрелого возраста, но в итоге все равно погибают из-за последствий хронической гипоксемии, а при отсутствии стеноза легочного ствола — из-за поражения сосудов легких. У пациентов с умеренным стенозом легочного ствола прогноз самый лучший, поскольку объем легочного кровотока, несмотря на его ограничение, вполне достаточен.

Лечение. При тяжелом стенозе легочного ствола показано наложение аортолегочного шунта. При отсутствии ограничения легочного кровотока перевязывают легочную артерию с целью контроля сердечной недостаточности и профилактики прогрессирующего поражения легочных сосудов. Методом выбора считается наложение *шунта Гленна* с последующей модифицированной *операцией Фонтена* (см. п. 524.4). В случае субаортального стеноза из-за ограниченного сообщения с рудиментарной выносящей камерой сердца осуществляют наложение анастомоза проксимальной легочной артерии

с боковой поверхностью восходящей аорты (*операция Дамю–Стансиль–Кайе*).

525.10. СИНДРОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Патофизиология. Термин «*синдром гипоплазии левых отделов сердца*» используется для описания группы родственных аномалий, которые включают недостаточное развитие левых отделов сердца (например, атрезия аортального или митрального клапана) либо гипоплазию восходящей части аорты. Левый желудочек может быть небольшим и нефункциональным; иногда отмечается его полная атрезия. При этом правый желудочек обеспечивает кровообращение как в большом, так и малом круге (рис. 525.7). Венозная кровь из легких проходит через дефект межжелудочковой перегородки или расширенное овальное окно из левого в правые отделы сердца, где происходит смешение с венозной кровью из большого круга (порок с *полным смешением крови*). При отсутствии дефекта межжелудочковой перегородки вся кровь из правого желудочка выбрасывается в легочный ствол. Кровоснабжение нисходящей аорты и коронарных артерий (в ретроградном режиме) осуществляется посредством артериального протока. В присутствии дефекта межжелудочковой перегородки и проходимого, но ограниченного отверстия аортального клапана кровь из правого желудочка выбрасывается в малый левый желудочек и восходящую аорту, а также в легочный ствол. К основным гемодинамическим нарушениям относят недостаточный кровоток в большом круге, а также, в зависимости от размеров сообщения на предсердно-желудочковом уровне, легочную венозную гипертензию (ограниченное овальное окно) либо избыточное кровообращение в малом круге (умеренный или крупный дефект межпредсердной перегородки).

Клинические проявления. Несмотря на обязательное наличие цианоза в первые 48 ч жизни, в скором времени возникает серовато-синюшный оттенок кожных покровов, представляя собой одновременное проявление цианоза и синдрома гипоперфузии. Диагностируют это состояние у большинства новорожденных в первые несколько часов или дней жизни. При частичном закрытии артериального протока на первый план выходят признаки гипоперфузии в большом круге кровообращения и шока. Сердечная недостаточность

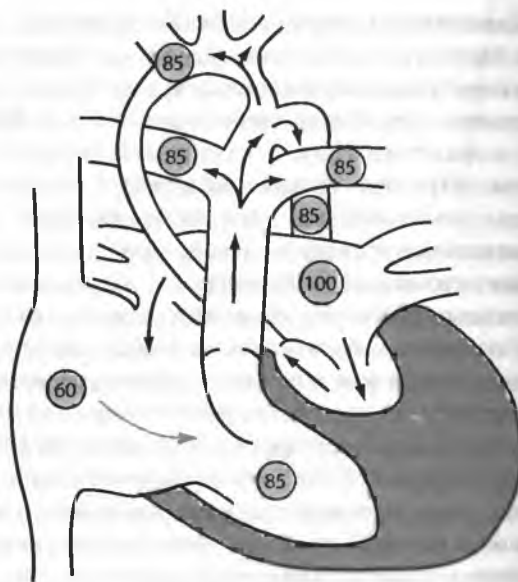


Рис. 525.7. Патофизиология синдрома гипоплазии левых отделов сердца. Цифры в кружках — показатели насыщения кислорода. Гипоплазия левых отделов сердца — это не один порок, а сочетание гипоплазии структур левых отделов сердца различной степени. На рисунке проходимый митральный клапан, уменьшенная полость левого желудочка и восходящая аорта. Насыщение крови в правом предсердии (смешанная венозная кровь) снижено из-за гипоксемии в большом круге кровообращения. Обогащенная кислородом кровь поступает в правое предсердие, затем через трехстворчатый клапан в правый желудочек, откуда выбрасывается в легочную артерию. Из-за существенного снижения податливости левого желудочка большая часть крови из легочных вен возвращается в левое предсердие. На уровне предсердий происходит сброс крови слева направо. Небольшое количество крови из левого предсердия попадает через митральный клапан в левый желудочек, а оттуда выбрасывается в уменьшенную восходящую аорту. Насыщение кислорода в крови правого желудочка отражает смешение обедненной кислородом венозной крови большого круга и обогащенной кислородом крови из легочных вен. Кровь из легочного ствола поступает как в легочные артерии, так и в открытый артериальный проток, а из него — в аорту. В аорте кровь, поступающая из артериального протока, приобретает два направления: антеградное в нисходящей части и ретроградное — в восходящей. В последнем случае обеспечивается снабжение кровью сосудов головы и шеи, а также венечных артерий, которые берут начало от уменьшенной восходящей аорты. Закрытие артериального протока приводит к выраженной гипоксии и шоку

обычно возникает в течение первых нескольких недель или дней жизни, включая одышку, гепатомегалию и снижение сердечного выброса. Пульс

на периферических артериях может быть ослаблен либо вовсе отсутствовать. Характерно увеличение сердца, при пальпации прекордиальной области определяется парастернальная пульсация, обусловленная левым желудочком. В большинстве случаев выслушивается неотчетливый систолический шум. Иногда отмечаются экстракардиальные аномалии, преимущественно почек или ЦНС.

Диагностика. На рентгенограмме грудной клетки в первые дни жизни сердце может иметь различные размеры, однако кардиомегалия развивается быстро и сопровождается усилением легочного рисунка. На ЭКГ определяются нормальное преобладание правого желудочка и низкая амплитуда зубцов. Позже амплитуда зубцов *P* повышается и появляются признаки гипертрофии правого желудочка. Эхокардиография позволяет установить окончательный диагноз; при синдроме гипоплазии левых отделов сердца гипоплазия митрального клапана и корня аорты отсутствует, однако отмечаются уменьшенные в размерах левое предсердие и левый желудочек, а также крупные правые камеры сердца. Размер дефекта межпредсердной перегородки, по которому кровь поступает из левого предсердия, оценивается непосредственно в ходе эхокардиографии, а также цветного или импульсного доплеровского исследования. При исследовании из яремной ямки удается оценить малую восходящую аорту и дугу аорты либо коарктацию аорты в юкстадуктальной области. Доплеровское эхокардиографическое исследование выявляет отсутствие антероградного кровотока в восходящей части аорты и ретроградного движения крови через артериальный проток. Эти признаки настолько специфичны, что диагноз гипоплазии левых отделов сердца можно установить и без катетеризации сердца. При необходимости катетеризации гипоплазию восходящей аорты определяют в ходе ангиографии.

Прогноз и осложнения. Обычно пациенты погибают в первые месяцы жизни, чаще всего в первые 1–2 нед. Иногда без операции пациенты могут прожить несколько месяцев, реже — несколько лет. У $1/3$ новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца сопутствуют серьезные либо легкие аномалии ЦНС. Другие пороки развития встречаются у 40 % таких больных. Таким образом, при рассмотрении вопроса о стандартной операции либо трансплантации сердца необходимо комплексное обследование, включая консультацию невролога и офтальмолога.

Лечение. По данным различных клинических центров, при хирургическом лечении синдрома гипоплазии левых отделов сердца с помощью 1-й стадии операции Норвуда показатели выживаемости равны 80–90 %. Варианты лечения включают паллиативные хирургические вмешательства (операция Норвуда; рис. 525.8), трансплантацию сердца и лишь у малой части больных — поддерживающее лечение с выжидательной тактикой. Существуют значительные разногласия относительно выбора метода хирургического лечения и принятия решения о выжидательной тактике.

При выборе операции Норвуда в предоперационном периоде проводят коррекцию ацидоза и гипогликемии, обеспечивают проходимость артериального протока инфузией простагландина E_1 , а также предотвращают развитие гипотермии. У больных перед операцией следует избегать повышения легочного кровотока; при этом дыхание осуществляется атмосферным воздухом либо смесью азота и кислорода с содержанием последнего 18 %. Баллонная дилатация предсердной перегородки может быть показана при отложенном оперативном вмешательстве.

Операцию Норвуда обычно проводят в три стадии. 1-я стадия (см. рис. 525.8) включает предсердную септэктомия с пересечением и перевязкой легочного ствола в дистальном сегменте. Проксимальную часть ствола соединяют с поперечно пересеченной гипопластической дугой аорты; одновременно проводят коррекцию сегмента ее коарктации. Аортолегочным шунтом из искусственного материала соединяют аорту с легочным стволом с целью контроля легочного кровотока. Риск вмешательства при операции Норвуда 1-й стадии довольно высок и существенно варьирует в различных центрах; по некоторым сведениям, выживаемость может превышать распространенный показатель 85–90 %.

Вторая стадия включает наложение анастомоза Гленна между верхней полую вену и легочными артериями (см. п. 524.4), за которым следует модифицированная операция Фонтена, соединяющая нижнюю полую вену и легочные артерии посредством внутрисердечного либо наружного анастомоза. По завершении 3-й стадии весь венозный возврат из большого круга кровообращения поступает непосредственно в малый круг. Венозная кровь из легких поступает в левое предсердие, затем через дефект межпредсердной перегородки и через трех-

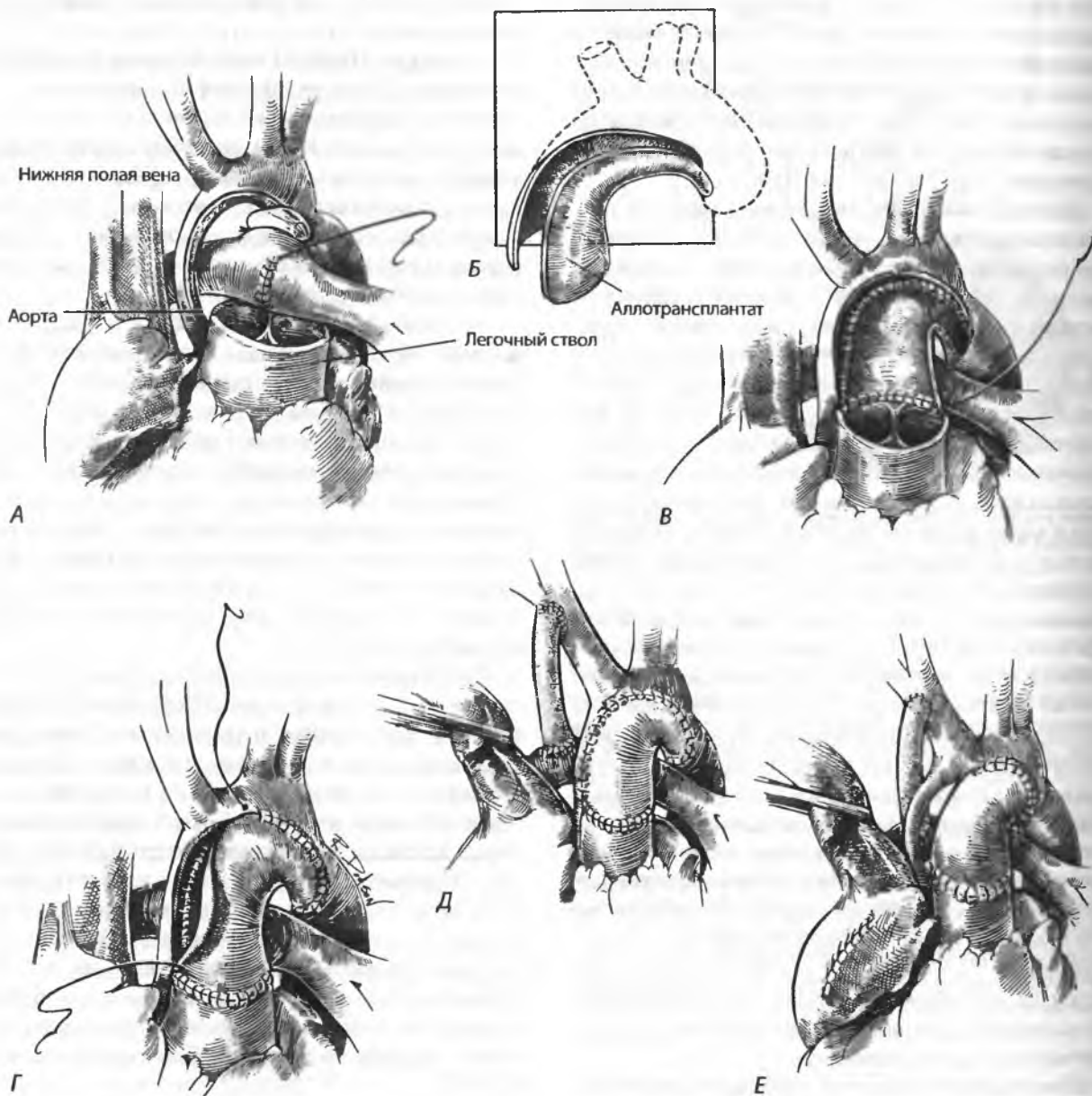


Рис. 525.8. Современная методика паллиативного хирургического вмешательства 1-й стадии при синдроме гипоплазии левых отделов сердца (Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr., Hanley F. L. Single-ventricle tricuspid atresia. In: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994):

А — разрезы, используемые в этой операции, проводятся также на манжете аллотрансплантата артериальной стенки. Дистальная часть отсеченного легочного ствола может быть закрыта непосредственным ушиванием либо с помощью заплаты; Б — размер манжеты аллотрансплантата артериальной стенки используется для создания анастомоза между проксимальной частью рассеченного легочного ствола и восходящей аортой, дугой аорты и проксимальной частью нисходящей аорты; В, Д — операция завершается септэктомией межпредсердной перегородки и наложением 3,5-мм модифицированного шунта Блелока справа; Е — когда восходящая часть аорты особенно мала, используют альтернативную процедуру — устанавливают аллотрансплантат в виде трубки, а не манжеты. Уменьшенную восходящую аорту можно оставить на месте, как показано в данном случае, либо переместить в сторону новой аорты

створчатый клапан в правый желудочек, который теперь включен в большой круг кровообращения. Кровь покидает правый желудочек через вновь сформированную аорту, а затем следует по большому кругу. Прежний корень аорты, который прилежит к новой аорте, обеспечивает коронарный кровоток. Риск операции Норвуда на 2-й и 3-й стадиях существенно меньше по сравнению с 1-й, однако долговременные результаты этой операции еще ожидают своей оценки.

Альтернативным методом лечения служит *трансплантация сердца*, которая выполняется в период ранней новорожденности, что исключает необходимость выполнения 1-й стадии операции Норвуда, либо после успешного завершения 1-й стадии в качестве переходной процедуры перед трансплантацией. После успешной пересадки сердца у пациента обычно отмечается его нормальная функция, отсутствуют симптомы сердечной недостаточности. Вместе с тем у больных сохраняется длительный риск отторжения трансплантата, что требует иммуносупрессивной терапии на протяжении всей жизни (см. п. 536.1). Отсутствие достаточного количества доноров, а также хорошие результаты операции Норвуда позволили большинству центров не рекомендовать трансплантацию сердца, за исключением тех случаев, когда сопутствующие пороки и заболевания существенно повышают риск операции Норвуда.

525.11. АНОМАЛЬНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ СЕРДЦА И СИНДРОМЫ ГЕТЕРОТАКСИИ (АСПЛЕНИЯ, ПОЛИСПЛЕНИЯ)

Классификацию и диагностику аномального положения сердца лучше всего проводить посредством сегментарного подхода. Сначала определяют расположение предсердий и внутренних органов, затем — желудочков и крупных сосудов. *Висцеро-атриальную ситуацию* оценивают с помощью рентгенографии (при этом ориентирами служат органы брюшной полости и область бифуркации трахеи) и *эхокардиографии*. Положение предсердия соотносят с легкими и органами брюшной полости. При положении, названном **situs solitus**, органы брюшной полости имеют нормальное расположение (же-

лудок и селезенка — слева, печень — справа), легкое имеет три доли справа и две доли слева; правое предсердие также находится справа, а левое — слева. Когда органы брюшной полости и легких имеют обратное расположение, говорят о **situs inversus**: при этом правое предсердие располагается слева, а левое — справа. Если локализацию предсердий и внутренних органов установить не представляется возможным, то такое положение называют **situs indeterminus** или **гетеротаксия**. Существует два известных варианта: 1) **синдром аспления** (правый изомеризм, или билатеральная правая сторона), для которого характерно центральное положение печени, отсутствие селезенки и морфология правого легкого в обоих легких; 2) **синдром полиспления** (левый изомеризм, или билатеральная левая сторона) характеризуется множеством малых селезенек, отсутствием внутривисцеральной части нижней полой вены и обнаружением морфологией левого легкого в обоих легких. Синдромы гетеротаксии часто сочетаются с иными тяжелыми врожденными пороками — дефектом межпредсердной или межжелудочковой перегородки, АВ-каналом, стенозом или атрезией легочного ствола, аномальным впадением вен в камеры сердца (табл. 525.2).

Следующий сегмент — это *локализация желудочков*, которая зависит от направления развития эмбриональной сердечной петли. Первоначальное выпячивание петли вправо (**d-петля**) обеспечивает смещение будущего желудочка вправо, тогда как левый желудочек остается слева. В таком случае при **situs solitus** обеспечивается нормальное соединение предсердий и желудочков (правое предсердие соединяется с правым желудочком, левое предсердие — с левым желудочком). Выпячивание петли влево (**l-петля**) перемещает будущий правый желудочек влево, а левый желудочек — вправо. В подобном случае в присутствии **situs solitus** правое предсердие соединяется с левым желудочком, а левое предсердие — с правым желудочком (**инверсия желудочков**).

Последним сегментом служат *магистральные артерии*. При каждом типе сердечной петли анатомическое соотношение желудочков и артерий может быть нормальным (правый желудочек — легочный ствол, левый желудочек — аорта) либо транспонированным (правый желудочек — аорта, левый желудочек — легочный ствол). Последующая классификация может быть основана на положении аорты по

Таблица 525.2

Синдромы гетеротаксии

Признак	Аспления (правый изомеризм)	Полиспления (левый изомеризм)
Селезенка	Отсутствует	Несколько
Изомеризм	Двусторонний правый	Двусторонний левый
Легкие	Двусторонние трехдолевые с бронхами, расположенными над артериями	Двусторонние двухдолевые с бронхами, расположенными под артериями
Пол	Мужской (65 %)	Женский \geq мужской
Правостороннее расположение желудка	Да	Менее часто
Симметричная печень	Да	Да
Незавершенный поворот кишечника	Да	Да
Декстрокардия (%)	30–40	30–40
Легочный кровоток	Снижен (обычно)	Повышен (обычно)
Тяжелый цианоз	Да	Нет
Транспозиция магистральных артерий (%)	60–75	15
Полное anomальное впадение легочных вен (%)	70–80	Редко
Общий АВ-клапан (%)	80–90	20–40
Едиственный желудочек (%)	40–50	10–15
Отсутствие нижней полой вены с продолжением непарной вены	Нет	Характерно
Двусторонняя верхняя полая вена	Да	Да
Иные распространенные дефекты	Атрезия легочного ствола, стеноз устья легочного ствола	Частичное anomальное впадение легочных вен, дефект межжелудочковой перегородки, удвоение выносящего тракта правого желудочка
Риск сепсиса	Да	Нет
Тельца Хауэлла–Жолли и Гейнца, зернистые эритроциты	Да	Нет
Отсутствие желчного пузыря, атрезия желчных протоков	Нет	Да
Летальность	Высокая	Умеренно высокая при наличии симптомов

отношению к легочному стволу (в норме она справа и сзади). При транспозиции аорта обычно расположена спереди и справа (**d-транспозиция**) либо слева (**l-транспозиция**). Указанные сегментарные взаимоотношения определяются по данным *эхокардиографии* и *ангиографии*. Клинические проявления синдромов anomального расположения сердца определяются в первую очередь сопутствующими пороками сердечно-сосудистой системы.

Декстрокардия характеризуется расположением сердца в правой половине грудной клетки; при **левокардии** (нормальная ситуация) сердце расположено в левой половине грудной клетки. *Декстрокардия без сопутствующего обратного расположения внутренних органов и левокардия с обрат-*

ным расположением внутренних органов чаще всего осложняются тяжелыми пороками: едиственный желудочек, транспозиция магистральных сосудов, стеноз легочного ствола, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, АВ-канал, anomальное впадение легочных вен, атрезия трехстворчатого клапана, гипоплазия или атрезия легочного ствола. Обследование детей старшего возраста и взрослых показало, что декстрокардия с обратным расположением внутренних органов и нормальным положением магистральных артерий (так называемая *зеркальная декстрокардия*) часто характеризуется нормальной функцией сердца, хотя менее тяжелые врожденные пороки сердца также весьма распространены.

Анатомическая или функциональная патология легких, диафрагмы и грудной клетки может приводит к смещению сердца вправо (**декстропозиция**). Однако в подобных случаях *верхушка сердца*, как и обычно, направлена влево. Такая анатомическая позиция реже сочетается с врожденными пороками сердца, хотя гипоплазия легких может сопутствовать аномальному впадению легочных вен (синдром ятагана).

Данные ЭКГ трудны в интерпретации при пороках с дискордантным положением предсердий, желудочков и крупных сосудов. Для постановки диагноза обычно требуются детальное *эхокардиографическое исследование* либо *катетеризация сердца*. Прогноз и лечение пациентов с одним из пороков аномального расположения сердца определяются конкретным дефектом. Аспления существенно повышает риск тяжелых инфекций, например бактериального сепсиса, и требует ежедневной антибиотикопрофилактики. Риск внезапной смерти вследствие аритмии после паллиативной операции также существенно повышается.

ЛИТЕРАТУРА

Транспозиция магистральных артерий

- Dearani J. A., Danielson G. K., Puga F. J.* et al. Late results of the Rastelli operation for transposition of the great arteries. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2001; 4: 3–15.
- Dunbar-Masterson C., Wypij D., Bellinger D. C.* et al. General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl. 1): 1138–42.
- Hayes C. J., Gersony W. M.* Arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries: A long-term study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 133.
- Losay J., Touchot A., Serraf A.* et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl. 1): 1121–6.
- Pretre R., Tamisier D., Bonhoeffer P.* et al. Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *Lancet* 2001; 357: 1826–30.
- Wetter J., Belli E., Sinzobahamvya N.* et al. Transposition of the great arteries associated with ventricular septal defect: Surgical results and long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 816–23.

Общий аортолегочный ствол

- Reddy V. M., Hanley F.* Late results of repair of truncus arteriosus. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1998; 1: 139–46.

Reddy V. M., McElhinney D. B., Sagrado T. et al. Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighing 700 to 2500 grams. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 324–31.

Thompson L. D., McElhinney D. B., Reddy M. et al. Neonatal repair of truncus arteriosus: Continuing improvement in outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 391–5.

Wilson D. I., Burn J., Scambler P. et al. DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852.

Полное аномальное впадение легочных вен

Choe Y. H., Lee H. J., Kim H. S. et al. MRI of total anomalous pulmonary venous connections. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 243.

Duff D. G., Nihill M. R., McNamara D. G. Infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous return. Review of clinical and pathological findings and results of operation in 28 cases. *Br Heart J* 1977; 39: 619.

Huhta J., Gutgesell H. P., Nihill M. R. Cross sectional echocardiographic diagnosis of total anomalous pulmonary venous connection. *Br Heart J* 1985; 53: 525.

Синдром гипоплазии левых отделов сердца

Bove E. L. Current status of staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 308–15.

Chiavarelli M., Gundry S. R., Razzouk A. J. et al. Cardiac transplantation for infants with hypoplastic left heart syndrome. *JAMA* 1993; 270: 2944.

Daebritz S. H., Nollert G. D., Zurakowski D. et al. Results of Norwood stage I operation: Comparison of hypoplastic left heart syndrome with other malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 358–67.

Forbess J. M., Visconti K. J., Bellinger D. C. et al. Neurodevelopmental outcomes in children after the Fontan operation. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl. 1): 1127–32.

Starnes V. A., Griffin M. L., Pitlick P. T. et al. Current approach to hypoplastic left heart syndrome: Palliation, transplantation or both? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 189.

Декстрокардия и левокардия

Britz-Cunningham S. H., Shah M. M., Zuppan C. W. et al. Mutation of the connexin 43 gap-junction gene in patients with heart malformations and defects of laterality. *N Engl J Med* 1995; 332: 1323.

Rose V., Izukawa T., Moes C. A. F. Syndromes of asplenia and polysplenia: A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975; 37: 840.

Wa M. H., Wang J. K., Lue H. C. Sudden death in patients with right isomerism (asplenisism) after palliation. *J Pediatr* 2002; 140: 93–6.

Глава 526

Другие врожденные пороки сердца и сосудов

526.1. АНОМАЛИИ ДУГИ АОРТЫ

Правосторонняя дуга аорты. При этом пороке дуга аорты расположена справа; если нисходящая часть аорты следует по правой стороне позвоночного столба, то у больного часто обнаруживаются сопутствующие дефекты сердца. Этот порок встречается у 20 % больных с тетрадой Фалло и довольно часто при общем аортолегочном стволе. Правосторонняя дуга аорты без сопутствующих пороков не сопровождается клинической симптоматикой. Аномальное расположение дуги аорты можно обнаружить на рентгенограмме грудной клетки. Трахея отклонена влево от срединной линии (в норме, при левосторонней дуге аорты, трахея смещается вправо). На рентгенограмме пищевода с контрастированием отмечается сужение пищевода с правой стороны на уровне дуги аорты.

Сосудистые кольца. Врожденные аномалии дуги аорты и ее главных ветвей ведут к образованию сосудистых колец вокруг трахеи и пищевода,

обуславливая их компрессию различной степени. К распространенным аномалиям относятся:

- 1) двойная дуга аорты (рис. 526.1, А);
- 2) правосторонняя дуга аорты с левой артериальной связкой;
- 3) аномальная плечеголовная артерия, которая берет начало от дуги аорты несколько левее и дальше, чем обычно;
- 4) аномальная левая сонная артерия, которая берет начало правее, чем обычно, и следует спереди от трахеи;
- 5) аномальная левая легочная артерия (сосудистая петля).

В последнем случае патологический сосуд берет начало от удлиненного легочного ствола или от правой легочной артерии. Он следует между трахеей и пищеводом, сдавливая их. В зависимости от сосудистой аномалии у 5–50 % больных могут быть сопутствующие врожденные пороки сердца.

Клинические проявления. Если сосудистое кольцо вызывает сдавление трахеи или пищевода, характерная симптоматика обычно появляется в период новорожденности. Постоянное свистящее дыхание усиливается при плаче, кормлении, сгибании шеи. Разгибание шеи облегчает шумное дыхание. Рвота бывает довольно часто. У детей с таким пороком возможны лающий кашель, пневмония или внезапная смерть вследствие аспирации.

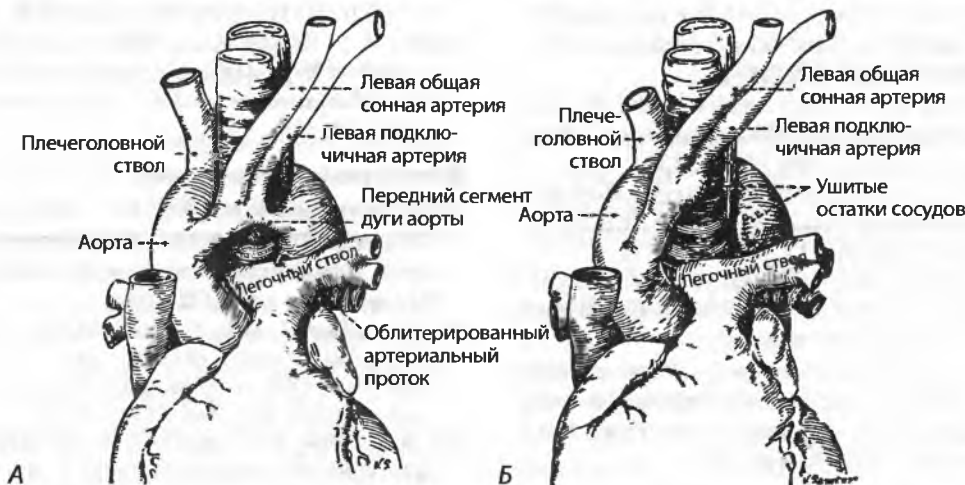


Рис. 526.1. Двойная дуга аорты:

А — малый передний сегмент двойной дуги аорты (наиболее распространенный тип);
 Б — хирургическая коррекция сосудистого кольца

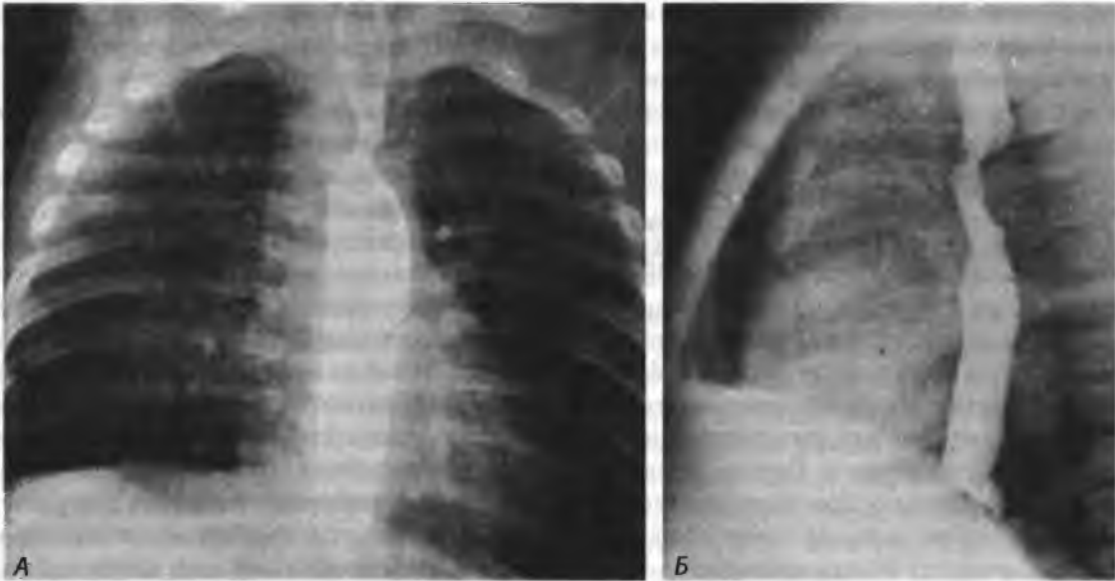


Рис. 526.2. Двойная дуга аорты у ребенка 5 мес.:

А — рентгенограмма пищевода с барием в прямой проекции. Сужение пищевода с обеих сторон; *Б* — боковая проекция. Пищевод смещен вперед. Передняя дуга меньшего размера, отделена в ходе оперативного вмешательства

Диагностика основана на данных рентгенографии пищевода с контрастированием (рис. 526.2), а также аортографии. Часто отмечается aberrantная правая подключичная артерия, которая, однако, не способна вызвать компрессию трахеи. Диагноз подтверждают по данным двухмерной эхокардиографии, МРТ, КТ или ангиографии в процессе катетеризации сердца. Для оценки степени сужения дыхательных путей может применяться бронхоскопия.

Лечение. При наличии симптоматики и признаков сдавления трахеи по данным рентгенографии показано хирургическое лечение. Передний сосуд обычно отделяют у пациентов с двойной дугой аорты (см. рис. 526.1, *Б*). Компрессию под действием правосторонней дуги аорты и левой артериальной связки корректируют путем отделения последней. Аномальный плечеголовный ствол либо сонная артерия не могут быть отделены; сдавление трахеи у таких больных корректируют, подшивая адвентиции этих сосудов к грудице. При аномальной левой легочной артерии проводят оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения: место начала артерии отделяют, а затем, переместив ее впереди от трахеи, формируют новый анастомоз с легочным стволом. У этих больных возможна тяжелая трахеомалация, которая требует реконструктивной операции на трахее.

526.2. АНОМАЛЬНОЕ НАЧАЛО КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола

При аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочного ствола кровоснабжение миокарда левого желудочка существенно нарушается. Вскоре после рождения по мере снижения давления в легочном стволе перфузионное давление в левой коронарной артерии становится недостаточным, что приводит к развитию ишемии, а затем — инфаркта миокарда и кардиосклероза. В некоторых случаях между правой и левой коронарной артерией развиваются коллатеральные анастомозы. Кровоток в левой коронарной артерии имеет обратное направление, что сопровождается стоком крови в легочный ствол (это состояние известно как синдром обкрадывания миокарда). Левый желудочек расширяется, а эффективность его работы снижается. Митральная недостаточность — частое осложнение вследствие расширения клапанного кольца или инфаркта сосочковой мышцы. В свободной стенке левого желудочка могут также образовыв-

ваться локальные аневризмы. У небольшого числа пациентов с адекватным кровотоком миокарда в детском и более старшем возрасте отмечается непрерывный шум и небольшой сброс крови слева направо через расширенные коронарные сосуды (из аорты в правую коронарную, затем в левую коронарную артерию и легочный ствол).

Клинические проявления. Признаки сердечной недостаточности появляются в течение первых нескольких месяцев жизни и часто провоцируются респираторными инфекциями. Развиваются повторные приступы боли в области сердца, беспокойства, раздражительности, потливости, одышки и бледности с наличием или отсутствием цианоза и возможной стенокардией. Сердце увеличено умеренно или значительно. Довольно часто выслушивается ритм галопа, который может сопровождаться мезосистолическим или пансистолическим шумом вследствие митральной недостаточности. У пациентов более старшего возраста с обильными анастомозами между коронарными артериями может выслушиваться систолодиастолический шум, возможна минимальная недостаточность левого желудочка. В подростковом возрасте у пациентов на фоне физической нагрузки может развиваться приступ стенокардии. И лишь у небольшого числа

пациентов с аномальным отхождением правой коронарной артерии может быть такая клиническая симптоматика.

Диагностика. Рентгенографическое исследование подтверждает увеличение сердца. На ЭКГ обнаруживают признаки, характерные для инфаркта миокарда боковой стенки у взрослых. Комплекс *QR* после инверсии зубца *T* определяется в отведениях I и aVL. В левожелудочковых отведениях (V_5 и V_6) также могут быть глубокие зубцы *Q* (рис. 526.3). У пациентов старшего возраста провокационная проба с физической нагрузкой может вызвать смещение сегмента *ST* или характерную клиническую симптоматику. Для уточнения диагноза проводят *двухмерную эхокардиографию*, однако этот метод не всегда достоверен. В процессе изолированного двухмерного исследования левая коронарная артерия может иметь такой вид, как будто она берет начало от аорты. Цветное доплеровское исследование повышает точность диагностики этого порока и может выявить ретроградный кровоток в левой коронарной артерии. *Катетеризация сердца аортографии* отмечается немедленное заполнение контрастом только правой коронарной артерии, которая обычно расширена и имеет извилистый

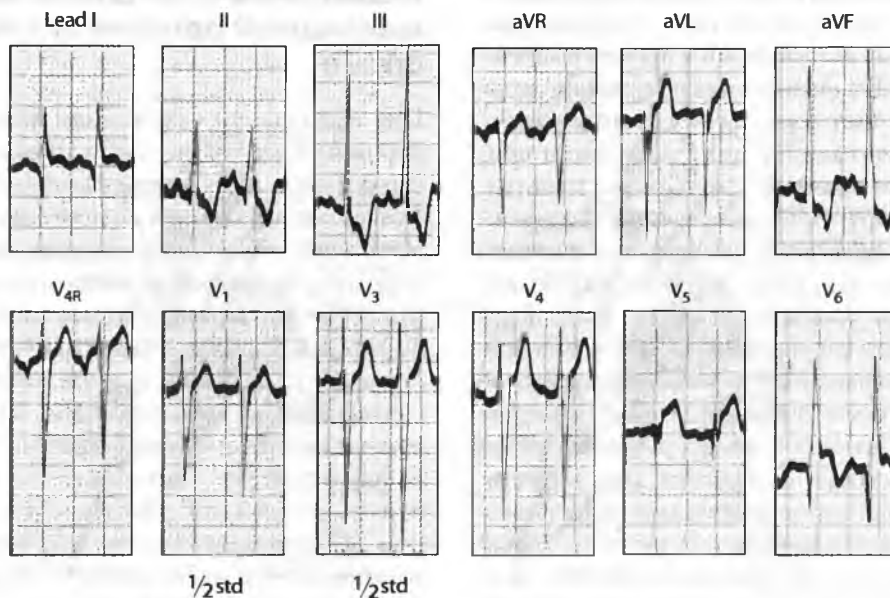


Рис. 526.3. Электрокардиограмма 3-месячного ребенка с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочного ствола. Патологическое углубление и расширение зубца *Q* в отведениях I, V_5 и V_6 , а также элевация сегмента *ST* в отведениях V_5 и V_6 и инверсия зубца *T* в отведении V_6 свидетельствуют об инфаркте миокарда боковой стенки

ход. После заполнения анастомозов отмечают поступление контраста в левую коронарную артерию, а затем и в легочный ствол. При ангиографии легочных сосудов можно также обнаружить место отхождения аномальной левой коронарной артерии. Селективная вентрикулография левого желудочка обычно демонстрирует расширение этого желудочка с медленным выходом контрастного вещества.

Лечение и прогноз. Без лечения смерть от сердечной недостаточности развивается в течение первых 6 мес. У выживших пациентов обычно присутствует густая сеть анастомозов между коронарными артериями. Консервативное лечение состоит из стандартной терапии сердечной недостаточности (диуретики, дигоксин, каптоприл) и препаратов для профилактики ишемии (нитраты, β -адреноблокаторы).

Хирургическое лечение включает отделение аномальной коронарной артерии от легочного ствола, наложение анастомоза между ней и аортой с целью нормализации кровоснабжения миокарда. У детей в тяжелом состоянии с небольшой левой коронарной артерией в процессе операции могут возникать технические сложности. Ранее выполнялась перевязка аномальной левой коронарной артерии в месте ее начала, чтобы предотвратить отток крови из кровообращения венечных сосудов и возможное повышение перфузии миокарда вследствие коллатерального кровотока. Иногда эта операция может потребоваться и в настоящее время. У пациентов, которые перенесли обширный инфаркт миокарда, трансплантация сердца служит другим вариантом лечения.

Аномальное отхождение правой коронарной артерии от легочного ствола

Аномальное отхождение правой коронарной артерии от легочного ствола редко проявляется в периоде новорожденности или раннем детском возрасте. При этом левая коронарная артерия увеличена, тогда как правая имеет тонкие стенки и лишь незначительно расширена. В периоде новорожденности кровь в правую коронарную артерию поступает из легочной артерии, но позднее источником кровоснабжения в этой зоне миокарда становятся коллатеральные сосуды из левой венечной артерии. В подростковом и взрослом возрасте у пациентов возможны приступы стенокардии или внезапная

коронарная смерть. При наличии этой аномалии необходимо хирургическое вмешательство с наложением анастомоза между правой коронарной артерией и аортой.

Эктопическое начало коронарной артерии из аорты с aberrантным направлением проксимальной части

Эктопическое начало коронарной артерии из аорты с aberrантным направлением проксимальной части может наблюдаться как в отношении левой и правой коронарной артерии, так и их крупных ветвей. Местом начала коронарных артерий может служить патологический синус Вальсальвы. Отверстие коронарных артерий может быть суженным, в виде щели либо неизменным. Aberrантные сосуды могут следовать вперед, назад или между аортой и выносящим трактом из правого желудочка; иногда они образуют тоннель в области инфундибулярной камеры либо в толще ткани межжелудочковой перегородки. Причиной обструкции могут служить гипоплазия отверстия коронарной артерии, образование тоннеля между аортой и выносящим трактом правого желудочка или межжелудочковой перегородкой либо резкое искривление хода сосуда; все эти причины вызывают очаговый миокардиосклероз или инфаркт миокарда. При обструкции коронарных артерий симптоматика отсутствует. Первыми проявлениями этих крайне редких аномалий служат тяжелый инфаркт миокарда, желудочковые аритмии, стенокардия либо обмороки. У лиц, занимающихся спортом, в подростковом или молодом взрослом возрасте возможна внезапная смерть.

Диагностика основана на данных ЭКГ, нагрузочных проб, двухмерной эхокардиографии, а также катетеризации сердца с селективной коронарной ангиографией.

Лечение показано при обструкции сосудов и включает аортопластику с наложением нового анастомоза aberrантных сосудов, а иногда — с коронарным шунтированием.

526.3. ЛЕГОЧНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ АНАСТОМОЗЫ

Легочные артериовенозные анастомозы (фистулы, свищи, соустья) могут быть крупными и локали-

зованными, либо множественными, рассеянными и мелкими. Наиболее распространенной формой этого малораспространенного состояния является **болезнь Ослера–Вебера–Рандю** (наследственная геморрагическая телеангиэктазия I типа), которая также сочетается с гемангиомами слизистой оболочки полости носа и щек, ЖКТ или печени. Этот синдром обусловлен мутацией гена эндоглина — компонента комплекса рецептора к трансформирующему фактору роста- β , расположенного на поверхности клетки. Чаще всего анастомозы образуются между легочной артерией и легочной веной, однако непосредственное соустье между легочной веной и левым предсердием встречается крайне редко. Обедненная кислородом кровь из легочной артерии шунтируется через фистулу в легочную вену, минуя таким образом мембрану газообмена в легких, а затем поступает в левые отделы сердца. Подобное направление тока крови приводит к снижению насыщения крови в большом круге кровообращения, а иногда — к клинически выраженному цианозу. Сброс крови через фистулу происходит под низким давлением, поэтому давление в легочной артерии обычно не изменено, а кардиомегалия и сердечная недостаточность отсутствуют.

Клинические проявления зависят от степени сброса крови. Крупные анастомозы сопровождаются одышкой, цианозом, симптомом барабанных палочек, непрерывным сердечным шумом и эритроцитозом. Кровохарканье встречается редко, но может быть значительным. Признаки болезни Ослера–Вебера–Рандю встречаются у 50 % пациентов (или иных членов семьи) и включают рецидивирующие кровотечения из носа и ЖКТ. Причиной преходящего головокружения, диплопии, афазии, слабости мышц или судорог могут служить тромбоз сосудов головного мозга, абсцесс мозга или парадоксальная эмболия. Над областью анастомоза может выслушиваться нежный систолический или непрерывный шум. ЭКГ в норме. Рентгенографическое исследование грудной клетки может демонстрировать малые затемнения, образуемые крупными фистулами; многочисленные мелкие анастомозы можно обнаружить при рентгеноскопии по аномальной пульсации, а также по данным МРТ или КТ. Селективная легочная ангиография определяет локализацию, размеры и распространение анастомозов.

Лечение — иссечение одиночного или локализованного поражения путем лобэктомии или клино-

видной резекции приводит к полному исчезновению симптоматики. В большинстве случаев анастомозы имеют столь широкое распространение, что оперативное вмешательство невозможно. В случае непосредственного соустья между легочной артерией и левым предсердием их разделяют с наложением швов.

Пациенты, которые перенесли *операцию Гленна по наложению кавопюльмонального анастомоза* с целью лечения цианотического врожденного порока сердца, имеют повышенный риск развития легочных артериовенозных анастомозов. В большинстве случаев анастомозы имеют множественный характер, а риск их возникновения повышается с течением времени после операции Гленна. Подобное патологическое состояние редко развивается после операции Фонтена у больного с врожденным пороком сердца. Для подавления развития легочных артериовенозных мальформаций в малом круге кровообращения требуется неизвестный пока печеночный фактор. Признаком наличия анастомозов служит снижение уровня насыщения кислородом крови. Диагноз может быть установлен на основании эхокардиографии с введением контраста; для окончательной постановки диагноза проводят катетеризацию сердца. Операция Фонтена, в ходе которой кровь из нижней полой вены направляется через легкие, приводит к снижению симптоматики или исчезновению мальформаций.

526.4. ЭКТОПИЯ СЕРДЦА

При наиболее распространенной грудной форме эктопии сердца грудина расщеплена, сердце выступает за пределы грудной клетки. При иных формах сердце выступает через диафрагму в брюшную полость либо может располагаться на шее. Сопутствующие внутрисердечные пороки встречаются довольно часто. Летальный исход обычно наступает в течение первых дней жизни и связан с инфекцией, сердечной недостаточностью или гипоксемией. Хирургическое лечение новорожденных без несовместимых с жизнью пороков сердца включает укрытие сердца кожей без нарушения функций венозного возврата или выброса из желудочков. Часто необходимо также хирургическое лечение сопутствующих пороков сердца. В редких случаях пациент с брюшной формой эктопии доживает до зрелого возраста.

526.5. ДИВЕРТИКУЛ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

При этой редкой аномалии дивертикул левого желудочка выступает в эпигастральную область. Порок может быть изолированным либо сочетаться со сложными дефектами сердечно-сосудистой системы. В эпигастральной области определяется при осмотре и пальпации пульсирующее объемное образование. Систолический и систолодиастолический шумы, которые обусловлены кровотоком в дивертикуле, могут выслушиваться над нижней частью грудины, а также над самим патологическим образованием. На ЭКГ полная и неполная блокада левой ножки пучка Гиса. На рентгенограмме грудной клетки дополнительное объемное образование может не определяться. К сопутствующим аномалиям относят дефекты грудины, брюшной стенки, диафрагмы и перикарда. В исключительных случаях возможно хирургическое лечение дивертикула и сопутствующих пороков сердца. Иногда дивертикул может иметь небольшой размер и не сопровождаться клиническими признаками или симптомами. Такие пороки обычно диагностируют случайно в ходе эхокардиографии по иным показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

Сосудистые кольца

- Azarow K. S., Pearl R. H., Hoffman M. A. et al. Vascular ring: Does magnetic resonance imaging replace angiography? *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 882.
- Bertrand J.-M., Chartrand C., Lamarre A. et al. Vascular ring: Clinical and physiological assessment of pulmonary function following surgical correction. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 378.
- Murdison K. A., Andrews B. A., Chin A. J. Ultrasonographic display of complex vascular rings. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1645.
- Van Son J. A., Julsrud P. R., Hagler D. J. et al. Imaging strategies for vascular rings. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 604–10.

Аномальные коронарные артерии

- Chang R. R., Allada V. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 3–10.
- Frommelt P. C., Berger S., Pelech A. N. et al. Prospective identification of anomalous origin of left coronary ar-

tery from the right sinus of Valsalva using transthoracic echocardiography: Importance of color Doppler flow mapping. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 327–32.

- Johnsrude C. L., Perry J. C., Cecchin F. et al. Differentiating anomalous left main coronary artery originating from the pulmonary artery in infants from myocarditis and dilated cardiomyopathy by electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71.
- Schmidt K. G., Cooper M. J., Silverman N. H. et al. Pulmonary artery origin of the left coronary artery: Diagnosis by two-dimensional echocardiography, pulsed Doppler ultrasound and color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 396.

Легочные артериовенозные анастомозы

- Feinstein J. A., Moore P., Rosenthal D. N. et al. Comparison of contrast echocardiography versus cardiac catheterization for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 2002; 89: 281–5.
- Marchuk D. A. Genetic abnormalities in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 332–8.
- Srivastava D., Preminger T., Lock J. E. et al. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1217–22.

Глава 527

Легочная гипертензия

527.1. ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Патофизиология. Первичная легочная гипертензия характеризуется обструкцией легочных сосудов, а также недостаточностью правых отделов сердца. Она может развиваться в любом возрасте, хотя этот диагноз впервые устанавливают у подростков. Среди детей старшего возраста девочки болеют в 1,7 раза чаще, чем мальчики; в младшем возрасте зависимость распространенности от пола ребенка отсутствует. У некоторых пациентов определяются признаки поражения иммунной системы либо гиперкоагуляция. У пациентов с семейной первичной легочной гипертензией с аутосомнодоминантным типом наследования (известной как PPH1) были обнаружены мутации гена рецептора II к белкам — регуляторам морфогенеза костей (член семейства рецепторов трансформирующего

фактора роста- β). Этот генетический вариант демонстрирует феномен антиципации (при котором в каждом последующем поколении в семье заболевание протекает тяжелее); кроме того, он более распространен среди женщин. До 25 % пациентов первичной легочной гипертензией могут иметь мутацию в этом гене. У пациентов определяется избыточная экспрессия ангиопоэтина-1, фактора ангиогенеза, и его рецептора. Ангиопоэтин-1 ингибирует экспрессию рецепторов к белкам — регуляторам морфогенеза костей. Препараты для похудения, особенно фенфлурамин, также могут иметь значение в развитии этого заболевания. Легочная гипертензия сопровождается обструкцией легочного сосудистого русла на уровне прекапилляров вследствие гиперплазии мышечных и эластических тканей, а также утолщения интимы мелких легочных артерий и артериол. Атеросклеротические изменения могут быть обнаружены в более крупных легочных артериях. У детей причиной первичной легочной гипертензии в ряде случаев может служить окклюзивное поражение легочных вен. Необходимо исключить и такие причины легочной гипертензии, как хронические паренхиматозные заболевания легких, стойкая обструкция верхних дыхательных путей, врожденные дефекты сердца, рецидивирующая ТЭЛА, альвеолярная капиллярная дисплазия, заболевания печени, аутоиммунные заболевания и болезнь моя-моя. Легочная гипертензия обуславливает постнагрузку на правый желудочек, которая приводит к его гипертрофии. Развивается расширение легочного ствола, а иногда — недостаточность клапана легочного ствола. На поздних стадиях правый желудочек расширяется, развивается трикуспидальная недостаточность, а сердечный выброс снижается. Характерны аритмии, обмороки, а также внезапная смерть.

Клинические проявления. К основным симптомам относят сниженную переносимость физической нагрузки и утомляемость; реже бывают боль в прекардиальной области, головокружение, обмороки и головная боль, периферический цианоз, особенно у пациентов с открытым овальным окном, через которое кровь шунтируется справа налево. На поздних стадиях отмечаются холодные конечности и серый цвет кожных покровов из-за низкого сердечного выброса. Насыщение кислородом артериальной крови чаще нормальное. При недостаточности правых отделов сердца отмечается повышение давления в яремной вене, а так-

же гепатомегалия и отеки. Присутствуют *a*-волны венозного пульса, а у больных с функциональной трикуспидальной недостаточностью появляются заметные *cv*-волны и пульсация печени. Сердце умеренно увеличено. За I тоном сердца часто следует тон изгнания крови, который появляется в расширенной легочной артерии. Громкий II тон сердца незначительно расщеплен, иногда «пушечный»; в ряде случаев он пальпируется вверху у левого края грудины. Пресистолический ритм галопа может выслушиваться внизу у левого края грудины. Систолический шум обычно тихий и короткий; иногда он сопровождается дующим убывающим шумом, обусловленным легочной недостаточностью. На поздних стадиях выслушивается пансистолический шум трикуспидальной недостаточности внизу у левого края грудины.

Диагностика. На рентгенограмме грудной клетки выступающая тень легочного ствола и правого желудочка (рис. 527.1). Легочный рисунок в прикорневой зоне может быть усилен, что не соответствует периферическим легочным полям, где рисунок обеднен. По данным ЭКГ отмечают гипертрофию правого желудочка, часто заостренные зубцы *P*.



Рис. 527.1. Рентгенограмма грудной клетки при первичной легочной гипертензии. Умеренное увеличение сердца, расширение легочной артерии, относительное обеднение легочного рисунка в области наружных двух третей легочных полей

В ходе катетеризации сердца можно дифференцировать это состояние с синдромом Эйзенменгера (см. п. 527.2), который представляет образование соустьев между правым и левым отделом сердца или магистральными артериями, с обструктивными пороками левых отделов сердца (стеноз легочных вен, митральный стеноз), которые приводят к легочной венозной гипертензии (см. гл. 521). Легочная артериальная гипертензия с нормальным давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) служит характерным признаком первичной легочной гипертензии. Если ДЗЛА повышено, а конечное диастолическое давление в левом желудочке в норме, то следует подозревать обструкцию на уровне легочных вен, левого предсердия или митрального клапана. У больных с первичной легочной гипертензией в тяжелом состоянии риск катетеризации сердца может быть высоким.

Прогноз и лечение. Первичная легочная гипертензия имеет прогрессирующее течение, а ее лечение в настоящее время отсутствует. Существуют сведения о некоторой эффективности у детей с выраженной реактивностью сосудов легочного русла препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов, например нифедипина, которые назначают во время катетеризации сердца. Непрерывное внутривенное введение простаглицина (простаглицина I₂) обеспечивает временное облегчение состояния только в момент самой инфузии. В настоящее время исследуются такие методы лечения, как длительная ингаляция оксида азота через носовой катетер, ингаляционные формы простаглицина, прием внутрь легочных вазодилататоров (например, босентана — антагониста рецепторов эндотелина либо силденафила — ингибитора фосфодиэстеразы V типа и генератора оксида азота). При наличии в анамнезе ТЭЛА показана антикоагулянтная терапия; некоторым пациентам помогает баллонная ангиопластика или сужение сегментов легочной артерии. Несмотря на значительные достижения в этой сфере, последним методом лечения до сих пор остается трансплантация легких либо комплекса сердца–легкие (см. гл. 536). У пациентов с тяжелой легочной гипертензией и низким сердечным выбросом причиной внезапной смерти чаще всего бывает тяжелая аритмия. Первичная легочная гипертензия, диагностированная у детей в период новорожденности, быстро прогрессирует и часто заканчивается летальным исходом.

527.2. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ (СИНДРОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА)

Патофизиология. Термин «синдром Эйзенменгера» относится к пациентам с дефектом межжелудочковой перегородки, через который происходит частичный или полный сброс крови справа налево вследствие поражения легочных сосудов. Эта физиологическая аномалия может быть при дефекте межпредсердной перегородки, АВ-канале, открытом артериальном протоке и любых иных соустьях между аортой и легочной артерией. Поражение легочных сосудов при дефекте межпредсердной перегородки встречается менее часто и лишь в зрелом возрасте.

При синдроме Эйзенменгера легочное сосудистое сопротивление после рождения остается высоким либо после некоторого снижения в раннем периоде новорожденности вновь повышается вследствие перестройки легочных артериол по типу мелких артерий. На скорость развития поражения легочных сосудов влияют повышенное легочное АД, повышенный легочный кровоток, а также гипоксия или гиперкапния. На раннем этапе легочная гипертензия (повышенное давление в легочных артериолах) является результатом заметного повышения легочного кровотока (*гиперкинетическая легочная гипертензия*). Эта форма легочной гипертензии облегчается при введении легочных вазодилататоров и/или кислорода. С развитием синдрома Эйзенменгера легочная гипертензия становится результатом *поражения легочных сосудов* (обструктивные изменения в легочных сосудах). При этой форме легочной гипертензии эффективность кислорода и легочных вазодилататоров минимальна либо вообще отсутствует.

Патологическая анатомия и патофизиология. Патоморфологические признаки при *синдроме Эйзенменгера* включают мелкие легочные артериолы и мышечные артерии (< 300 мкм); оценка степени тяжести основывается на гистологической характеристике (*классификация Хита–Эдвардса*): I степень — только гипертрофия, II степень — их гипертрофия с гиперплазией интимы, III степень — практически полная облитерация сосуда, IV степень — расширение артериол; V и VI степень — образование плексиформных структур (выросты эндотелия в просвете сосуда), ангиоматозных образований и фибриноидный некроз. При IV–

VI степенях отмечается необратимое обструктивное поражение кровеносных сосудов легких. *Реакция Эйзенменгера* определяется как абсолютное повышение легочного сосудистого сопротивления более чем на 12 единиц Вуда (единицы сопротивления по отношению к площади поверхности тела) либо как отношение легочного сопротивления к системному сосудистому сопротивлению, равное 1 и более.

Поражение легочных сосудов развивается быстрее у пациентов с трисомией 21 при наличии сброса крови слева направо. Это осложнение возникает также у больных с повышенным легочным венозным давлением вследствие митрального стеноза или недостаточности левого желудочка, а также у любых пациентов с передачей давления большого круга кровообращения на малый через дефект межжелудочковой перегородки либо на уровне магистральных сосудов. К той же группе пациентов относят лиц с хронически низким уровнем P_{O_2} (в высокогорных районах). Особенно высок риск у пациентов с врожденными цианотическими пороками сердца в сочетании с неограниченным легочным кровотоком.

Клинические проявления. Симптоматика обычно отсутствует до 10–20-летнего возраста, хотя встречаются и более скоротечные формы этого заболевания. Большая часть пациентов живет нормальной жизнью на протяжении нескольких десятилетий без каких-либо симптомов. По мере достижения и превышения уровнем легочного сосудистого сопротивления показателя сопротивления большого круга кровообращения отмечается смена направления сброса крови слева направо через соустья внутри или вне сердца на противоположное. Появляются цианоз, одышка, утомляемость и аритмии. На поздних стадиях присоединяются сердечная недостаточность, боль в груди, головная боль, обмороки и кровохарканье. При физикальном обследовании удается пальпировать легочный компонент II тона; при аускультации II тон сердца расщеплен, а легочный компонент более громкий. При пальпации сверху у левого края грудины можно определить пульсацию легочной артерии. Пансистолический шум трикуспидальной недостаточности может выслушиваться вдоль левой границы грудины, где возможен убывающий ранний диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии. Степень цианоза зависит от стадии заболевания.

Диагностика. У больных с цианозом определяется различная степень эритроцитоза в зависимости от тяжести и продолжительности гипоксии. На *рентгенограмме грудной клетки* размеры сердца варьируют от нормальных до значительно увеличенных (обычно на поздней стадии). Тень ствола легочной артерии обычно значительно выступает (картина напоминает первичную легочную гипертензию; см. рис. 527.1). Легочные сосуды расширены в прикорневой зоне, однако их калибр существенно уменьшается на периферии. Правые желудочек и предсердие также увеличены. На *ЭКГ* признаки гипертрофии правого желудочка, зубцы *P* могут быть высокими и заостренными.

По данным *эхокардиографии* определяется толстостенный правый желудочек, а в ряде случаев — сопутствующие врожденные пороки сердца. В ходе двухмерной эхокардиографии удается исключить такие состояния, как обструкция легочных вен, перепонка над митральным клапаном и митральный стеноз. На эхокардиограмме определяется характерное закрытие клапана легочной артерии в середине систолы (признак *W*). Допплеровское исследование позволяет определить направление сброса крови и наличие характерной волнообразной гипертензии в легочном стволе. Недостаточность трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии в ходе доплеровского исследования характеризует легочное АД.

Катетеризация сердца обычно показывает двунаправленный сброс крови в области дефекта. Систолическое давление, как правило, одинаково в большом и малом круге кровообращения. ДЗЛА обычно нормальное за исключением тех случаев, когда причиной легочной артериальной гипертензии служат обструктивное поражение левых отделов сердца либо недостаточность левого желудочка. Насыщение кислородом артериальной крови снижено из-за значительного сброса крови справа налево. Ответная реакция на лечение вазодилаторами (кислород, нитропруссид натрия, блокаторы кальциевых каналов, простагландин, оксид азота) позволяет выделить пациентов с гипердинамической легочной гипертензией. Селективная ангиография определяет локализацию сброса крови, однако это исследование обычно не проводят из-за сопутствующего риска для пациента и достаточной точности эхокардиографии. При подозрении на легочную венозную обструкцию вследствие высокого ДЗЛА и низкого конечно-диастолическо-

Таблица 527.1

Внесердечные осложнения цианотических врожденных пороков сердца и реакция Эйзенменгера

Патологическое состояние	Этиология	Лечение
Эритроцитоз	Стойкая гипоксия	Кровопускание
Относительная анемия	Недостаточное питание	Заместительная терапия препаратами железа
Абсцесс головного мозга	Сброс крови справа налево	Антибиотикотерапия, хирургическое дренирование
Тромбоэмболический инсульт	Сброс крови справа налево или эритроцитоз	Кровопускание
ДВС-синдром, тромбоцитопения	Эритроцитоз	Терапия ДВС-синдрома, за исключением случаев кровотечения, не проводится; затем — кровопускание
Кровохарканье	Инфаркт легкого, тромбоз или разрыв плексиформных структур легочных артерий	Эмболизация
Заболевания десен	Эритроцитоз, гингивит, кровотечения	Адекватная гигиена ротовой полости
Подагра	Эритроцитоз, прием диуретиков	Аллопуринол
Артрит, симптом барабанных палочек	Гипоксическая артропатия	Отсутствует
Осложнения беременности: самопроизвольный аборт, внутриутробная задержка развития, преждевременные роды, осложнения у матери	Недостаточное кровоснабжение плаценты, недостаточная способность повышения сердечного выброса	Постельный режим, консультирование по вопросам контрацепции
Инфекции	Сопутствующая аспления, синдром Ди Джорджи, эндокардит Смертельная пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом	Антибиотики Рибавирин, иммуноглобулин против респираторного синцитиального вируса (профилактика)
Задержка развития	Повышение потребления кислорода, снижение потребления питательных веществ	Лечение сердечной недостаточности, ранняя хирургическая коррекция дефектов, повышение калорийности питания
Психосоциальная дезадаптация	Ограничение физической активности, цианотичный внешний вид, хроническое течение заболевания, многочисленные госпитализации	Психологическая и медико-социальная помощь

го давления в левом желудочке селективно вводят контрастное вещество в легочный ствол.

Лечение. Оптимальным методом лечения пациентов, находящихся в группе риска позднего поражения легочных сосудов, является устранение крупных соустьев внутри сердца или между магистральными сосудами в ходе оперативного вмешательства в периоде новорожденности. У некоторых пациентов не удастся вовремя заподозрить эту патологию из-за отсутствия клинической симптоматики на раннем этапе. Поздняя диагностика создаст повышенный риск у пациентов с врожденными пороками сердца, живущих в высокогорных районах. Высок риск раннего поражения сосудов легких у новорожденных с трисомией 21. Из-за высокой частоты врожденных пороков сердца у них многие

специалисты рекомендуют обязательное эхокардиографическое исследование даже при отсутствии иных клинических данных.

Консервативное лечение синдрома Эйзенменгера всецело симптоматическое (табл. 527.1). Детям старшего возраста и подросткам с симптоматическим эритроцитозом может быть показано осторожное повторное кровопускание с последующим замещением объема. Клинические исследования у взрослых показали кратковременный эффект постоянного применения блокаторов кальциевых каналов или простаглицлина, однако опыт применения этих средств у детей минимален. Единственный способ хирургического лечения большинства пациентов — трансплантация легких или комплексное сердце-легкие (см. гл. 536).

ЛИТЕРАТУРА

- Barst R. J.* Medical therapy of pulmonary hypertension. An overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22: 509–15.
- Channick R. N., Simonneau G., Sitbon I. M.* et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
- Du L., Sullivan C. C., Chu D.* et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500–9.
- Ghofrani H. A., Wiedemann R., Rose F.* et al. Sildenafil for a treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
- Feinstein J. A., Goldhaber S. Z., Lock J. E.* et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–3.
- Gammie J. S., Keenan R. J., Pham S. M.* et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397.
- McCann U. D., Seiden L. S., Rubin L. J.* et al. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine. A systemic review of the evidence. *JAMA* 1997; 278: 666.
- McLaughlin V. V., Shillington A., Rich S.* Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–82.
- Mikhail G., Gibbs J., Richardson M.* et al. An evaluation of nebulized prostacyclin in patients with primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1499.
- Newman J. H., Wheeler L., Lane K. B.* et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319–24.
- Sandoval J., Bauerle O., Gomez A.* et al. Primary pulmonary hypertension in children: Clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466.

Глава 528

Общие принципы лечения пациентов с врожденными пороками сердца

Большинство пациентов с легкими врожденными пороками сердца не требуют лечения. Родители и дети должны быть осведомлены о возможности

жить полноценной жизнью и об отсутствии ограничений повседневной физической активности. Чрезмерная опека родителей может привести к необоснованным ограничениям физической нагрузки у детей с малыми врожденными пороками либо даже функциональным шумом сердца. Несмотря на отсутствие выраженных признаков беспокойства, у ребенка может развиваться страх преждевременной смерти или крайней слабости, особенно если какой-либо член семьи имеет заболевание сердца с характерной симптоматикой. Семья также может испытывать скрытый страх внезапной смерти ребенка, поэтому в беседе с ними необходимо обращать особое внимание на редкость этого последствия, объясняя основные этапы развития и лечения такого врожденного порока сердца. Кроме того, необходимо четко разделить врожденные пороки сердца у детей и атеросклеротическое изменение коронарных артерий у лиц старшего возраста. Необходимо обращать внимание на важность здорового образа жизни, включая сбалансированную диету, физическую активность и отказ от курения.

Даже у пациентов с умеренным или тяжелым пороком сердца не следует существенно ограничивать физическую активность. Обучать детей младшего возраста элементарной физической активности следует в соответствии со способностями ребенка к ней. Степень ограничений можно оценить с помощью проб с физической нагрузкой. Большинству больных с врожденным пороком сердца следует отказаться от тяжелой физической нагрузки и спортивных соревнований. Больные с тяжелым поражением сердца и сниженной переносимостью физической нагрузки обычно сами ограничивают собственную деятельность. Одышка, головная боль и утомляемость у пациента с цианозом могут служить признаками растущей гипоксемии и требуют ограничения физической нагрузки при отсутствии возможности медикаментозного или хирургического лечения. Таким больным показана плановая вакцинация, включая противогриппозную вакцину; при рассмотрении вопроса о трансплантации легких или комплекса сердце–легкие необходимо помнить, что перед операцией пациент не должен получать живые противовирусные вакцины.

Бактериальные инфекции требуют активного лечения, однако наличие врожденного порока сердца не является основанием для бесконтрольной антибиотикотерапии. Профилактику инфекционного эндокардита следует проводить при стоматологиче-

ческих процедурах, в процессе инструментальных процедур на мочевых путях, а также перед процедурами на нижнем отделе ЖКТ (см. табл. 530.2).

У больного с цианозом необходимо следить за разнообразными внесердечными проявлениями гипоксии (табл. 528.1). Лечение железодефицитной анемии имеет особое значение, поскольку при нормализации уровня гемоглобина улучшается общее состояние и повышается переносимость физической нагрузки. Кроме того, у больных следует проводить контроль развития избыточного эритроцитоза. Пациенты с цианозом должны избегать ситуаций, которые сопровождаются дегидратацией, поскольку это влечет увеличение вязкости крови и повышает риск инсульта. Во время эпизодов гастронтерита необходимо снизить дозу либо полностью прекратить прием диуретиков. Кроме того, не следует бывать в высокогорных районах и в условиях резкой смены температуры окружающей среды. При развитии симптоматики у пациента с эритроцитозом (гематокрит более 65 %) показано кровопускание с последующим восполнением объема; сведения о повторном кровопускании у пациентов без клинической симптоматики противоречивы. Пациентам с тяжелым врожденным пороком сердца и аритмией в анамнезе необходимо контролировать ритм сердца, особенно во время общей анестезии и даже малых хирургических процедур. Женщинам с тяжелым пороком сердца без хирургического лечения следует оценить риск, связанный с беременностью, приемом контрацептивов или перевязкой маточных труб. Беременность может быть крайне опасной для пациентки с хроническим цианозом и/или легочной артериальной гипертензией. Женщины с легким или умеренным цианозом, а также большинство женщин, перенесших оперативное вмешательство по поводу порока, могут иметь нормальную беременность.

Послеоперационное лечение. К основным факторам, влияющим на течение послеоперационного периода, относят тяжесть врожденного дефекта сердца, возраст и состояние больного (статус питания) до операции, течение самой операции, а также качество послеоперационного лечения. К факторам оперативного вмешательства, которые влияют на выживаемость и должны учитываться при возвращении пациента из операционной, относят длительность периода искусственного кровообращения, время пережатия аорты (время отсутствия кровоснабжения сердечной мышцы),

длительность глубокой гипотермии (обычно учитывается у новорожденных — это время, на протяжении которого отсутствует кровоснабжение всего тела).

Немедленную послеоперационную помощь должен оказывать персонал неотложного отделения, в состав которого входят врачи и сестринский персонал, обученный ведению больных после открытой операции на сердце. Подготовка к послеоперационному мониторингу начинается в операционной, где анестезиолог или хирург использует артериальный катетер, чтобы непосредственно измерить АД, взять артериальную кровь для исследования ее газового состава. Кроме того, катетер устанавливается в центральную вену для определения ЦВД и инфузии кардиотропных препаратов. В более сложных случаях катетер можно вводить в левое предсердие или легочную артерию для мониторинга давления в них. Иногда для контроля ЦВД и сердечного индекса используют катетер Свана-Ганца. При блокаде сердца в предсердие и/или желудочек вводят электроды временного кардиостимулятора. Методика пульс-оксиметрии обеспечивает непрерывный мониторинг насыщения кислородом артериальной крови.

Функциональная несостоятельность одной системы органов может вызвать глубокие физиологические и биохимические нарушения другой (см. табл. 528.1). Дыхательная недостаточность, к примеру, ведет к гипоксемии, ацидозу и гиперкапнии, что, в свою очередь, нарушает функцию сердечно-сосудистой системы и почек. Устранение последних нарушений не может быть успешным до возобновления адекватной вентиляции. Таким образом, в каждом случае важно выявить и лечить первопричину любого послеоперационного осложнения.

Дыхательная недостаточность — основное осложнение после открытых операций на сердце. Операция в условиях искусственного кровообращения, выполненная у пациента с застоем в легких, приводит к снижению податливости легких, выделению обильного секрета трахеи и бронхов, развитию ателектазов и одышки. В связи с утомляемостью дыхательной мускулатуры после открытой операции на сердце с последующим быстрым развитием гиповентиляции и ацидоза возможна ИВЛ под положительным давлением на протяжении нескольких часов у пациентов с относительно стабильным состоянием и в течение 2–3 дней и бо-

Таблица 528.1

Ведение послеоперационного периода у пациентов после хирургического вмешательства по поводу врожденного порока сердца (по системам органов)

Система органов и патологическое состояние	Этиология	Лечение или профилактика
<i>Нервная система</i>		
Кома	Диффузная ишемия головного мозга	Контроль и лечение повышенного внутричерепного давления
	Длительный эффект общей анестезии	Вывод пациента из состояния общей анестезии
	Гипогликемия	Глюкоза
Очаговые поражения	Эмболия (воздушная, тромботическая)	
Судороги	Метаболические нарушения (гипонатриемия, гипогликемия), ишемия, эмболия	Фенитоин, коррекция метаболических нарушений
Паралич диафрагмы	Поражение диафрагмального нерва	Респираторная поддержка
Паралич голосовых складок	Натяжение возвратного гортанного нерва	Респираторная поддержка
Синдром Горнера	Пересечение подключичной артерии с симпатическим стволом	Отсутствует
Параплегия	Коррекция коарктации аорты с развитием ишемии в зоне артерий спинного мозга	Избегать ишемии
Болевой синдром	Хирургическая травма	Фентанил, морфин
Беспокойство	Стресс	Мидазолам (версед), диазепам (валиум)
<i>Дыхательная система</i>		
Постперфузионный РДСВ	Этиология неизвестна, возможно, она связана с выделением вазоактивных веществ в ходе операции в условиях искусственного кровообращения	ИВЛ в режиме ПДКВ, ингаляции кислорода
Отек легких	Сердечная недостаточность, обструкция левых отделов сердца, перегрузка жидкостью	Стимуляция диуреза, ИВЛ в режиме ПДКВ, препараты с положительным инотропным эффектом
Выпот в плевральную полость	Гемоторакс Ранний серозный выпот Поздний посткардиотомный синдром	Торакоцентез Торакоцентез Противовоспалительные препараты
Хилоторакс	Повреждение грудного лимфатического протока	Правило «ничего внутрь» или прием триглицеридов со среднецепочечными жирными кислотами Изредка – перевязка грудного лимфатического протока
Ателектаз	Гиповентиляция, недостаточный эффект кашля	Постуральный дренаж и перкуссионный массаж, ИВЛ в режиме ПДКВ
Пневмония	Аспирация, больничная инфекция, бактериемия	Выявление этиологии (бактериальная или вирусная, например респираторный синцитиальный вирус), специфическая антибактериальная терапия
Легочная гипертензия	Коррекция полного аномального впадения легочных вен, операция Норвуда 1-й стадии, трисомия 21, легочная гипертензия до операции	Гипервентиляция, гипероксия, нитропруссид натрия, простагландины, оксид азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация
Стридор	Отек или паралич голосовых складок	Глюкокортикоиды, редко – трахеотомия
<i>Сердечно-сосудистая система</i>		
Брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада	Повреждение проводящей системы в межпредсердной или межжелудочковой перегородке	Атропин, изопроterenол, кардиостимулятор
Блокада правой ножки пучка Гиса	Вентрикулотомия правого желудочка	Коррекция дефекта межжелудочковой перегородки или тетрады Фалло с доступом со стороны предсердий

Продолжение табл. 528.1

Система органов и патологическое состояние	Этиология	Лечение или профилактика
Тахикардии	Наджелудочковая тахикардия, ускоренный АВ-узловой ритм Желудочковая тахикардия	Антиаритмические препараты Дефибрилляция, антиаритмические препараты
Низкий сердечный выброс	Со стороны сердца: вентрикулотомия правого желудочка или «оглушенный» миокард (длительная операция с применением АИК или длительное пережатие сосудов) или инфаркт Гипокальциемия Гиповолемия	Инотропные препараты, поддержка преднагрузки, снижение постнагрузки, использование аппаратов вспомогательного кровообращения, экстракорпоральная мембранная оксигенация Препараты кальция Поддержка преднагрузки инфузионной терапией
Тампонада сердца	Выпот в полость перикарда, острое кровотечение Серозный посткардиотомный синдром	Перикардиоцентез Противовоспалительные препараты
Гипертония	Стресс или болевой синдром Состояние после коарктации аорты	Анальгетики Нитропруссид натрия
Артериит мезентериальных артерий	Состояние после коарктации аорты	Правило «ничего внутрь», нитропруссид натрия
<i>Почки и система метаболизма</i>		
Преренальная олигурия	Гиповолемия Низкий сердечный выброс	Назначение жидкости Инотропные препараты
Почечная недостаточность	Гипотензия, длительная операция с применением АИК или длительное пережатие сосудов, острый тубулярный некроз	Повышение АД, диуретики, гемодиализ
Периферические отеки	Массивная инфузионная терапия, увеличение проницаемости капилляров, низкий сердечный выброс, повышение системного венозного давления	Стимуляция диуреза, инотропные препараты
Гипонатриемия	За счет гемодилюции, синдром гиперсекреции АДГ Назначение диуретиков	Ограничение приема жидкости Ограничение приема жидкости
Гипергликемия	Гипотермия, ингибирование инсулина	Обычно не требуется, введение инсулина
Гипогликемия	Синдром рикошета после гипергликемии, печеночная недостаточность	Инфузия глюкозы
<i>Система крови</i>		
Кровотечение	Патологические значения ПВ, АЧТВ, тромбоцитопения Кровотечение после оперативного вмешательства	Коррекция коагулопатии Повторная операция, наложение швов
Тромбоз шунта	Низкий сердечный выброс, гиповолемия	Инфузионная терапия, гепарин, повторная операция
Анемия (обычно отражает снижение ОЦК)	Кровотечение, кровохарканье	Переливание эритроцитарной массы
Реакция «трансплантат против хозяина»	Инфузия лейкоцитов пациенту с синдромом Ди Джорджа	Облученные компоненты крови
<i>Инфекционные заболевания</i>		
Раневая инфекция (кожная, костно-хрящевая, после стернотомии, медиастинит, сосудистые катетеры, дренажи грудной клетки)	Инфицирование в операционной	Антибиотики
Эндокардит	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> , инфицирование в операционной	Антибиотики

Окончание табл. 528.1

Система органов и патологическое состояние	Этиология	Лечение или профилактика
Цистит, пиелонефрит	Инфицирование мочевого катетера	Антибиотики, удаление катетера
Гепатит	Инфицирование через кровь: ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита В и С	Контроль компонентов крови
Постперфузионный синдром (лихорадка, гепатоспленомегалия, атипичные лимфоциты, лимфаденопатия, преходящая сыпь)	ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр	Контроль компонентов крови
<i>Психологические затруднения</i>		
Возбуждение, отчуждение	Связаны с возрастом, чувство страха и др.	Готовность к таким проблемам (видеофильмы, специальные игры), посещение родителями, седативная терапия

Примечание: ПДКВ – повышенное давление в конце выдоха; АИК – аппарат искусственного кровообращения.

лее у пациентов в тяжелом состоянии, особенно новорожденных. У пациентов с определенными пороками сердца могут отмечаться сопутствующие аномалии дыхательной системы, которые способны существенно затруднять экстубацию.

На протяжении всего послеоперационного периода необходим непрерывный контроль ЭКГ. Изменения сердечного ритма могут быть первым проявлением таких тяжелых осложнений, как кровотечение, гипотермия, гиповентиляция или сердечная недостаточность. *Нарушения сердечного ритма* требуют своевременной диагностики, поскольку при отсутствии лечения они способны оказывать существенную дополнительную гемодинамическую нагрузку на сердце в критический для больного ранний послеоперационный период (см. гл. 529). Повреждение проводящей системы сердца в ходе операции может привести к *полной АВ-блокаде*. Это осложнение обычно временное, при нем устанавливают электрокардиостимулятор, который впоследствии можно удалить. Иногда полная АВ-блокада становится постоянной. Если она сохраняется на протяжении 10–14 дней после оперативного вмешательства, установка постоянного электрокардиостимулятора обязательна. Гораздо чаще в послеоперационном периоде возникает тахикардия. Особенно затруднительным для лечения является ускоренный АВ-узловой ритм (см. гл. 529).

Причиной *сердечной недостаточности* со снижением сердечного выброса (см. табл. 528.1) после операции на сердце могут быть вторичная дыхательная недостаточность, тяжелые аритмии,

повреждение миокарда, кровопотеря, гипер- или гиповолемия, а также значительные остаточные гемодинамические нарушения. Необходимо лечение, специфическое для сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности в ранний послеоперационный период наиболее часто назначают катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы, дигоксин, нитропруссид натрия и иные препараты, снижающие постнагрузку, а также диуретики (см. гл. 535). Послеоперационную легочную гипертензию лечат с помощью ингаляций оксида азота. При отсутствии эффекта от стандартного медикаментозного лечения в зависимости от массы тела ребенка применяют аппараты вспомогательного кровообращения. При нормальной функции легких прибегают к внутриаортальной баллонной контрпульсации либо устанавливают внешний или имплантируемый аппарат вспомогательного кровообращения для левого желудочка. В случае сниженной функции легких проводят экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Описанные выше мероприятия помогают поддержать кровоток до нормализации функции сердца, обычно в течение 2–3 дней. Кроме того, они с успехом применяются в качестве подготовительной процедуры перед трансплантацией у пациентов с тяжелой стойкой послеоперационной сердечной недостаточностью.

Необходимо обеспечивать профилактику и быструю коррекцию *ацидоза*, который развивается как следствие низкого сердечного выброса. Снижение рН артериальной крови ниже 7,3 может приводить к падению сердечного выброса и росту продукции

молочной кислоты — предвестника аритмий или остановки сердца.

Функция почек может ухудшаться при застойной сердечной недостаточности; дальнейшее угнетение функции почек может быть обусловлено оперативным вмешательством в условиях искусственного кровообращения (см. табл. 528.1). У пациентов с гиповолемией или сердечной недостаточностью назначение инотропных препаратов, вазодилаторов, а также инфузионной терапии и препаратов крови способно нормализовать показатели диуреза. В качестве инотропного препарата эффективен дофамин, который обладает способностью повышать почечный кровоток. Почечная недостаточность вследствие повреждения канальцевого эпителия может потребовать проведения временного перитонеального диализа или гемодиализа.

Как следствие операции в условиях искусственного кровообращения могут развиваться *неврологические нарушения*, особенно у новорожденных. В момент пробуждения от седации возможны судороги, при которых назначают фенитоин (дилантин) или фенобарбитал. В отсутствие иных неврологических признаков изолированные судорожные припадки в раннем послеоперационном периоде обычно имеют хороший прогноз. ТЭЛА и инсульт — редкие, но серьезные осложнения открытой операции на сердце. По прошествии значительного времени могут развиваться как скрытые, так и стойкие нарушения способности к обучению. Если ребенок перенес операцию в условиях искусственного кровообращения, особенно в периоде новорожденности, то ко времени учебы в школе необходимо внимательно наблюдать за возможными признаками нарушения способности к обучению, которые в большинстве случаев поддаются своевременной медикаментозной коррекции.

Посткардиотомный синдром может развиваться к концу 1-й недели послеоперационного периода; реже он возникает по прошествии нескольких недель или месяцев после операции, характеризуется лихорадкой, снижением аппетита, апатией, тошнотой и рвотой. Боль в грудной клетке может быть не всегда, поэтому пристального внимания врача заслуживает каждый пациент, который недавно перенес операцию на сердце. Эхокардиографическое исследование позволяет поставить точный диагноз. Чаще всего проявления синдрома проходят самостоятельно, однако при быстром накоплении жидкости в полости перикарда необходимо вовремя

распознать угрозу тампонады сердца (см. гл. 533). Реже могут развиваться аритмии. У пациентов с характерными симптомами эффективны салицилаты или индометацин и постельный режим. Иногда требуются глюкокортикоиды либо перикардиоцентез. Реже бывает длительное течение синдрома или его рецидив.

После операции на сердце по поводу определенных пороков, к примеру АВ-канала либо после протезирования клапана сердца, возможен *гемолиз* механической природы. Причина гемолиза связана с турбулентным током крови. В исключительных случаях у пациентов с тяжелым прогрессирующим гемолизом и необходимостью повторных гемотрансфузий показано повторное оперативное вмешательство, однако чаще всего это осложнение склонно к медленной регрессии.

Инфекция — еще одно опасное осложнение послеоперационного периода. Чаще всего в раннем послеоперационном периоде пациентам назначают антибиотики широкого спектра действия. Вероятные очаги инфекции включают легкие (в большинстве случаев отмечается связь с послеоперационным ателектазом), подкожную ткань в области послеоперационной раны, грудину и мочевые пути (особенно после постоянного катетера). Сепсис в сочетании с инфекционным эндокардитом — довольно редкое осложнение, лечение которого, однако, может быть затруднено (см. гл. 530).

ЛИТЕРАТУРА

- Dunbar-Masterson C., Wypij D., Bellinger D. C. et al. General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl. 1): 1138–42.
- Galioto F. M. Physical activity for children with cardiac disease. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* / A. Garson, J. T. Bricker, D. J. Fisher, S. R. Neish (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. — P. 2585–92.
- Leitch C. A., Karn C. A., Ensing G. J. et al. Energy expenditure after surgical repair in children with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 2000; 137: 381–5.
- Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell M. I. et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr* 2002; 141: 51–8.
- Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell M. I. et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108: 1325–31.

- Mehta U., Laks H., Sadeghi A. et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in pediatric patients. *Am Surg* 2000; 66: 879–86.
- Todd J. L., Todd N. W.* Conotruncal cardiac anomalies and otitis media. *J Pediatr* 1997; 131: 215.
- Visconti K. J., Bichell D. P., Jonas R. A. et al.* Developmental outcome after surgical versus interventional closure of

- secundum atrial septal defect in children. *Circulation* 1999; 100 (19 Suppl.): 11145–50.
- Wernovsky G., Stiles K. M., Gauvreau K. et al.* Cognitive development after the Fontan operation. *Circulation* 2000; 102: 883–9.

Раздел 4 Аритмии сердца

Энн Дубин (*Anne Dubin*)

Глава 529

Нарушения частоты сердечных сокращений и ритма сердца

Аритмии детского возраста могут быть преходящими и постоянными, врожденными (при нормальной или патологической структуре сердца) и приобретенными (ревматизм, миокардит), обусловленными действием токсинов (дифтерия), кокаина, теофиллина, проаритмогенных или антиаритмических препаратов. Аритмия может быть следствием хирургической коррекции врожденного порока сердца, результатом врожденного метаболического нарушения митохондрий либо поражения плода (например, при СКВ). Основной риск любой аритмии сводится к тяжелой тахикардии или брадикардии, которые влекут снижение сердечного выброса или развитие более опасных аритмий, например фибрилляции желудочков. Такие осложнения способны провоцировать обмороки, которые сами крайне опасны при некоторых обстоятельствах (например, плавание или управление автомобилем) вплоть до внезапной смерти. При обнаружении у пациента аритмии важно определить, какую тенденцию развития она имеет — к опасному учащению либо урежению ритма. Некоторые нарушения ритма, например изолированные предсердные или желудочковые экстрасистолы, довольно распространен-

ны у детей без поражения сердца и в большинстве случаев не представляют опасности для них.

Для лечения аритмий у взрослых пациентов разработана большая группа мощных фармакологических препаратов, однако большая часть из них не изучена в детской популяции. Сложности связаны с частотой введения препарата, необходимостью соблюдения ребенком назначений врача, побочными эффектами, лекарственным взаимодействием и различным ответом пациента, поэтому подбор лекарственного средства в большинстве случаев базируется на личном эмпирическом опыте. К счастью, большую часть нарушений ритма у детей можно контролировать с помощью одного препарата (табл. 529.1). Эндоваскулярную радиочастотную абляцию можно применять не только для коррекции стойких тахиаритмий, но и для их планового радикального лечения. Имплантируемые кардиостимуляторы имеют столь малые размеры, что их можно использовать даже у недоношенных детей с брадиаритмией. Имплантируемые дефибрилляторы применяют у пациентов высокого риска со злокачественными желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной смерти.

529.1. СИНУСОВЫЕ АРИТМИИ И ЭКСТРАСИСТОЛЫ

Синусовая аритмия отражает нормальные физиологические изменения частоты импульсации синусового узла, связанные с дыханием. ЧСС замедляется на вдохе и ускоряется на выдохе. Иногда

при выраженном снижении частоты синусового ритма появляется замещающий ритм из АВ-узла (рис. 529.1). Синусовая аритмия часто обнаруживается у недоношенных новорожденных, особенно брадикардия в сочетании с периодическим апноэ. Синусовая аритмия усиливается во время лихорадки, а также при приеме препаратов, повышающих тонус блуждающего нерва (сердечные гликозиды); при физической нагрузке она обычно исчезает.

Синусовая брадикардия развивается в результате урежения импульсов из синусового узла. Синусовый ритм реже 90 уд./мин для новорожденных и реже 60 уд./мин у детей более старшего возраста расценивается как синусовая брадикардия. Она часто наблюдается у спортсменов и у здоровых лиц не имеет клинического значения. Кроме того, синусовая брадикардия может быть при системных заболеваниях, например микседеме; лечение основного заболевания приводит к разрешению аритмии. Синусовую брадикардию необходимо различать с синоатриальной или АВ-блокадой. У детей с синусовой брадикардией возможно повышение ЧСС до 100 уд./мин и более при адекватной физической нагрузке; при АВ-блокаде этого не происходит. У детей с низкой массой тела при рождении могут отмечаться различные варианты сердечного ритма. Чаще встречается синусовая брадикардия, которая может сочетаться с замещающим ритмом

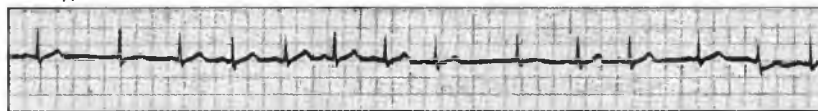
из АВ-узла. Также характерны предсердные экстрасистолы. Подобные изменения ритма, особенно связанные с урежением пульса, наблюдаются чаще во время сна и никак не проявляются симптоматически. Терапия не требуется.

При *миграции водителя ритма* (рис. 529.2) отмечается периодическое постепенное перемещение водителя ритма из синусового узла в иные отделы предсердия. Подобное нарушение ритма нередкое у детей и обычно расценивается как вариант нормы; в ряде случаев оно возникает при поражении ЦНС, например субарахноидальном кровоизлиянии.

Причиной *экстрасистол* служит импульсация из эктопического очага, который может быть расположен в предсердии, АВ-узле или желудочке. В большинстве случаев изолированные экстрасистолы не имеют клинического и прогностического значения. Вместе с тем при определенных обстоятельствах причиной экстрасистол могут быть органические заболевания сердечной мышцы (воспалительного, ишемического генеза, миокардиосклероз и др.) либо лекарственная интоксикация, особенно дигиталисная.

Предсердные экстрасистолы распространены в детском возрасте даже при отсутствии заболевания сердца. В зависимости от времени преждевременного сокращения (интервал сцепления) и предшествующего интервала $R-R$ (длительность цикла)

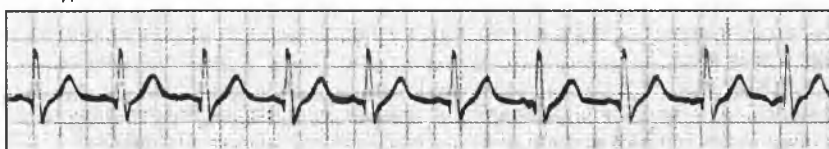
II отведение



7 лет

Рис. 529.1. Синусовая аритмия с замещающим АВ-узловым ритмом. Изменен интервал $P-R$ и незначительные изменения морфологии зубца P или интервала $P-R$. Если синусовый ритм существенно замедляется, его замещают АВ-сокращения

II отведение



7 лет

Рис. 529.2. Миграция предсердного водителя ритма. Изменена конфигурация зубца P в 7, 9 и 10-м комплексах. Зубец P в 7-м комплексе может отражать слияние зубцов P с возбуждением из синусового узла и эктопического предсердного водителя ритма (последние в чистом виде представлен в 10-м комплексе)

Антиаритмические препараты, наиболее часто

Препарат	Показание	Назначение внутрь		Внутривенное введение*	
		Поддерживающая доза	Максимальная поддерживающая доза	Нагрузочная доза	Максимальная доза
<i>Класс IA: ингибиторы быстрых натриевых каналов, удлиняют реполяризацию</i>					
Хинидина сульфат	Наджелудочковая тахикардия ^б , фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия. Сначала назначают дигоксин, верапамил или пропранолол для профилактики проведения на желудочки 1:1 и резкого повышения ЧСС при мерцательной аритмии	20–60 мг/кг/сут каждые 6 ч	2,4 г/сут	—	—
Хинидина глюконат	Сначала назначают дигоксин, верапамил или пропранолол для профилактики проведения на желудочки 1:1 и резкого повышения ЧСС при мерцательной аритмии	20–60 мг/кг/сут каждые 8–12 ч	2 г/сут	—	—
Прокаинамид	Наджелудочковая тахикардия ^б , фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия ^в	15–50 мг/кг/сут каждые 4–6 ч ^г	4,0 г/сут	3–6 мг/кг в течение 5 мин, повторять до общей дозы 15 мг/кг	20 мг/кг до 1 г
Дизопирамид	Наджелудочковая тахикардия ^б , фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия	До 2 лет: 20–30 мг/кг/сут, прием каждые 6 или 12 ч для лекарственных форм длительного действия. От 2 до 10 лет: 9–24 мг/кг/сут, прием каждые 6 или 12 ч для лекарственных форм длительного действия. 11 лет и старше: 5–13 мг/кг/сут, прием каждые 6 или 12 ч для лекарственных форм длительного действия	1,2 г/сут	—	—
<i>Класс IB: ингибиторы быстрых натриевых каналов, укорачивают реполяризацию</i>					
Лидокаин	Желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия ^в , желудочковая фибрилляция ^а	—	—	1 мг/кг; повторять каждые 5 мин 2 раза	50–75 мг
Мексилитен	Желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, синдром удлиненного интервала Q–T	6–15 мг/кг/сут, прием один раз в сутки	—	—	—
Фениитоин	Обусловленные дигоксином аритмии с сердечной блокадой	3–6 мг/кг/сут, прием каждые 12 ч	600 мг	10–15 мг/кг в течение 1 ч	20 мг/мин до общей дозы 1 г

используемые в детской практике; разделение по классам

Комментарии	Побочные эффекты	Лекарственное взаимодействие	Проаритмогенное действие	Концентрация препарата
—	Тошнота, рвота, диарея, лихорадка, отравление хинином, уширение комплекса <i>QRS</i> и удлинение интервала <i>Q-T</i> , блокада в АВ-узле, асистолия, обмороки, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, волчаночный синдром, нечеткость зрения, судороги, аллергические реакции, обострение периодического паралича	Усиливает действие дигоксина, способен повышать АЧТВ при назначении с варфарином	Да, пируэтная тахикардия	2–7 мкг/мл
Пробная доза для приема внутрь, 2 мг/кг	То же	То же	То же	2–7 мкг/мл
Внутривенное введение поддерживающей дозы, 20–80 мкг/кг/мин	Удлинение интервалов <i>P-R</i> , <i>Q-T</i> и комплекса <i>QRS</i> , анорексия, тошнота, рвота, сыпь, лихорадка, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, волчаночный синдром, гипотензия, обострение периодического паралича	Токсичность увеличивается при одновременном назначении амиодарона, циметидина	Да, пируэтная тахикардия	4–10 мкг/мл
—	Антихолинергический эффект, задержка мочи, нечеткость зрения, сухость во рту, удлинение интервала <i>Q-T</i> и комплекса <i>QRS</i> , токсическое поражение печени, отрицательный инотропный эффект, агранулоцитоз, психоз, гипогликемия	—	Да, пируэтная тахикардия	2–5 мкг/мл
Внутривенная поддерживающая доза 20–50 мкг/кг/мин	Эффекты со стороны ЦНС, спутанность сознания, судороги, полная АВ-блокада, асистолия, кома, парестезии, дыхательная недостаточность	Пропранолол, циметидин, токаирид повышают токсичность препарата	Нет	1–5 мкг/мл
—	Желудочно-кишечные нарушения, кожная сыпь, неврологические осложнения	Циметидин	Нет	—
—	Сыпь, гипертрофия десен, атаксия, сонливость, головокружение, тремор, макроцитарная анемия, брадикардия при струйном введении	Амиодарон, антикоагулянты для приема внутрь, циметидин, нифедипин, дизопирамид повышают токсичность препарата. Фенитоин снижает эффект хинидина, мексилетина, фуросемида, дизопирамида	Нет	10–20 мкг/мл

Препарат	Показание	Назначение внутрь		Внутривенное введение ^а	
		Поддерживающая доза	Максимальная поддерживающая доза	Нагрузочная доза	Максимальная доза
<i>Класс II: β-блокаторы</i>					
Пропранолол	Наджелудочковая тахикардия ^б , желудочковая экстрасистолия, синдром удлиненного интервала Q-T	1–4 мг/кг/сут, прием каждые 6 ч	16 мг/кг/сут или 60 мг/сут	0,1–0,15 мг/кг в течение 5 мин	1 мг/мин до общей дозы 10 мг
<i>Класс III: удлиняют реполяризацию</i>					
Амиодарон	Стойкая к лечению наджелудочковая тахикардия, ускоренный АВ-узловой ритм, желудочковая тахикардия	Нагрузочная доза: 10 мг/кг/ч в 1–2 приема на протяжении 4–14 дней; снизить до 5 мг/кг/сут на протяжении нескольких недель. При отсутствии рецидивов снизить дозу до 2,5 мг/кг/сут (можно назначать 5 дней в неделю)	Доза для взрослых: нагрузочная – 800–1600 мг/сут в течение 2 нед., затем 600–800 мг/сут 1 мес., затем 400 мг/сут	Нагрузочная доза – 2,5–5 мг/кг в течение 30–60 мин, можно повторить 3 раза, затем 2–10 мг/кг/сут 1 раз в день	–
<i>Класс IV: прочие</i>					
Дигоксин (сердечный гликозид)	Наджелудочковая тахикардия ^б (без синдрома WPW), мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий	10 мкг/кг/сут, назначается каждые 12 ч	0,5 мг	Доза для в/в введения равна $\frac{3}{4}$ дозы для приема внутрь	0,5 мг
Верапамил (блокатор кальциевых каналов)	Наджелудочковая тахикардия ^б	2–7 мг/кг/сут каждые 8 ч	480 мг	0,1–0,2 мг/кг каждые 20 мин, вводят 2 раза (иметь в готовности шприц с хлоридом кальция для внутривенного введения)	5–10 мг
Аденозин (агонист пуриновых рецепторов)	Наджелудочковая тахикардия ^б	–	–	50–300 мкг/кг; начинают с 50 мкг/кг и повышают на 50–100 мкг/кг при отсутствии эффекта. У подростков доза составляет 6–12 мг	Можно назначать внутривенно струйно (но не внутриапериартериально). При отсутствии эффекта дозу повышают

^а Внутривенно вводят антиаритмические препараты всегда медленно, под непрерывным мониторингом АД и ЭКГ, особенно у составляет аденозин, который вводят внутривенно струйно; после него обычно вводят физиологический раствор. При внутриапериартериальной аритмии и фибрилляции предсердий служит синхронизированная электрическая кардиоверсия.

^б В первую очередь следует применить ваготропные пробы, погружая лицо в холодный физиологический раствор либо прикладывая аритмии и фибрилляции предсердий служит синхронизированная электрическая кардиоверсия.

^в Кардиоверсия — метод выбора для лечения стойкой желудочковой тахикардии со значительными гемодинамическими нарушениями. АВ-блокаде показана временная эндокардиальная желудочковая ЭКС.

^г Для клинического использования предложены препараты с непрерывным высвобождением действующего вещества.

^д Дефибрилляция — это метод выбора.

Комментарии	Побочные эффекты	Лекарственное взаимодействие	Проаритмогенное действие	Концентрация препарата
Для долговременного лечения показаны β -блокаторы длительного действия (надолол, атенолол) — это снижает кратность приема и побочные эффекты. Внутривенно вводят осторожно из-за возможной выраженной гипотензии	Брадикардия, снижение способности к концентрации внимания или памяти, бронхоспазм, гипогликемия, гипотензия, АВ-блокада, сердечная недостаточность	Использование с дизопирамидом или верапамилом усиливает или провоцирует сердечную недостаточность	Нет	—
Противопоказан при тяжелом поражении синусового узла или АВ-блокаде без водителя ритма	Гипо- или гипертиреоз, повышенный уровень триглицеридов, поражение печени, пневмосклероз	Дигоксин (повышенные уровни), флекаинид, прокаинамид, хинидин, варфарин, фенитоин	Пируэтная тахикардия, брадикардия	0,5–2,5 мг/л
Общая нагрузочная доза при приеме внутрь: доношенные новорожденные — 20 мкг/кг. Доношенные новорожденные — 30 мкг/кг; ребенок в возрасте старше 6 мес. — 40 мкг/кг. Назначают $1/2$ общей дозы, затем по $1/4$ дозы каждые 8–12 ч 2 раза	Предсердные, желудочковые экстрасистолы, брадикардия, АВ-блокада, тошнота, рвота, анорексия, синдром удлиненного интервала P–R	Хинидин, амиодарон и верапамил повышают уровень дигоксина. Гипокальциемия, обусловленная диуретиками или амфотерицином, повышает вероятность аритмии	Провоцирует предсердные, желудочковые экстрасистолы, ускоренный АВ-узловой ритм	1–2 нг/мл (старше 6 мес.). 1,5–3 нг/мл (до 6 мес.)
Не используется у новорожденных. Противопоказан при желудочковой тахикардии, тяжелой сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий с синдромом WPW	Брадикардия, асистолия, полная АВ-блокада, удлинение интервала P–R, гипотензия, сердечная недостаточность	Назначение с β -блокаторами или дизопирамидом усиливает или провоцирует симптомы сердечной недостаточности. Способствует повышению концентрации дигоксина и его токсичности	Нет, но способен усиливать АВ-блокаду	—
Из-за короткого периода полувыведения нежелательные эффекты (боль в груди, одышка, покраснение лица) длятся менее 1 мин. Возможна транзиторная брадикардия, редко — транзиторная асистолия, желудочковая экстрасистолия	Может иметь меньшую эффективность у пациентов, получающих теофиллин. При назначении с карбамазепином увеличивает степень АВ-блокады	—	—	—

пациентов с нарушением функции сердца, почек или печени. При нарушении функции почек или печени дозу изменяют. Исключение в реальном введении аденозин неэффективен.

Дылая мешочки со льдом на лицо. В критическом состоянии методом выбора для лечения наджелудочковой тахикардии, мерцательными. Некоторые кардиологи предлагают метод удара по прекордиальной области и/или внутривенное введение лидокаина. При

преждевременные предсердные комплексы могут сопровождаться нормальным, уширенным (*аберрантным*) комплексом *QRS* или *QRS отсутствующим*. В последнем случае преждевременный импульс проводится к желудочкам, когда его проводящая система находится в состоянии относительной рефрактерности (рис. 529.3). Необходимо различать предсердные и желудочковые экстрасистолы, тщательно выявляя преждевременный зубец *P*, предшествующий комплексу *QRS*; при этом зубец *P* имеет иную форму по сравнению со остальными зубцами *P*. Предсердные экстрасистолы часто влияют на импульсацию из синусового узла (отсутствие компенсаторной паузы), однако этот признак не надежен в дифференциальной диагностике предсердных и желудочковых экстрасистол.

Источником импульсации для желудочковой экстрасистолы может служить любой отдел желудочков. Желудочковая экстрасистола характеризуется преждевременным расширенным измененным комплексом *QRS*, перед которым отсутствует зубец *P* (рис. 529.4). Если все экстрасистолы имеют

одинаковую форму (мономорфные экстрасистолы), то они исходят из единого очага возбуждения. Если желудочковые экстрасистолы различаются по форме, их относят к политопным, а их источником служат различные очаги. Желудочковые экстрасистолы следуют часто и не всегда сопровождаются компенсаторной паузой. Наличие нормальных желудочковых комплексов и желудочковых экстрасистол является ключом к пониманию их желудочкового происхождения. Экстрасистолы сопровождаются меньшим сердечным выбросом и пульсовым объемом по сравнению с обычным сокращением, а при выраженном преждевременном характере могут не выслушиваться с помощью стетоскопа и не пальпироваться на лучевой артерии. При частых экстрасистолах формируется особый ритм сердца, к примеру чередование экстрасистолы с одним нормальным сокращением — **бигеминия**, с двумя сокращениями — **тригеминия**. Изолированные экстрасистолы обычно не проявляются клинически; реже больные жалуются на перебои сердца вследствие повышенного сердечного вы-

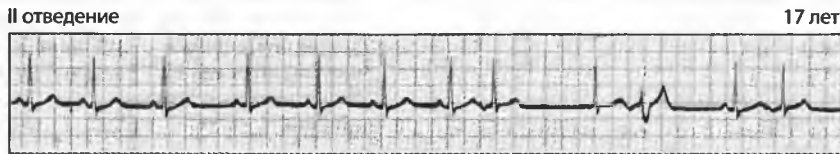


Рис. 529.3. Предсердные экстрасистолы. 8, 10 и 12-му комплексам *QRS* предшествует отрицательный зубец *P*, что свидетельствует об эктопическом очаге деполяризации предсердий. 8-й и 12-й комплексы аналогичны таковым при синусовом ритме, в 10-м комплексе нарушено проведение. Этот факт объясняется длиной предыдущего цикла, что оказывает влияние на рефрактерный период ножек пучка Гиса. То обстоятельство, что пауза после предсердной экстрасистолы более продолжительна по сравнению с двумя интервалами *P-R*, свидетельствует о преждевременной деполяризации предсердий, которое распространилось на синусовый узел и вызвало образование его импульса (разрядило его). По этой причине последующее сокращение возникло позднее



Рис. 529.4. Желудочковые экстрасистолы, вызванные гипервентиляцией. Преждевременные комплексы расширены и имеют иную форму по сравнению с комплексами синусового ритма. Преждевременным сокращениям не предшествует зубец *P*, полная компенсаторная пауза, т. е. интервал *P-P* с желудочковой экстрасистолой равен двум циклам синусового ритма, что свидетельствует об отсутствии влияния этих экстрасистол на активность синусового узла

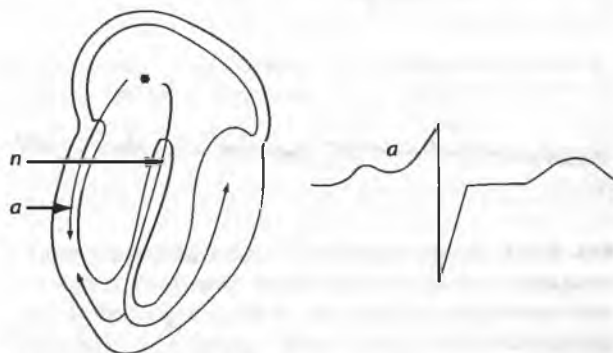
броса при нормальном сокращении сердца после компенсаторной паузы. К желудочковым экстрасистолам может привести беспокойство, лихорадка и прием разнообразных препаратов, в том числе психостимуляторов.

Важно различать доброкачественные желудочковые экстрасистолы и тяжелые желудочковые нарушения ритма. В первом случае они исчезают при тахикардии вследствие физической нагрузки. Если экстрасистолы сохраняются либо учащаются при физической нагрузке, аритмия может иметь более важное клиническое значение. Ниже представлены показания для дополнительного обследования с возможным последующим назначением антиаритмической терапии: 1) две (или более) последовательные желудочковые экстрасистолы; 2) политопные экстрасистолы; 3) увеличение частоты желудочковых экстрасистол при физической нагрузке; 4) феномен наложения зубца *R* на *T* (преждевременная деполяризация желудочков совпадает с зубцом *T* предыдущего сокращения); 5) наличие основного заболевания сердца. В основе лечения доброкачественных желудочковых экстрасистол лежит необходимость убедить пациента и его родственников в отсутствии угрозы жизни. Злокачественные желудочковые экстрасистолы чаще всего развиваются как следствие иных состояний — электролитного дисбаланса, гипоксии, токсического воздействия лекарственных препаратов, травмы сердца или постановки внутривентрикулярного катетера. Успешное лечение аритмии — это лечение основного заболевания сердца. К терапии выбора относят внутривенное болюсное введение лидокаина с последующим переходом на капельное введение. Более мощные препараты, например амиодарон, назначают при неэффективности лидокаина либо тяжелых гемодинамических нарушениях. Выбор поддерживающей антиаритмической терапии для приема внутрь определяется эмпирически или в процессе электрофизиологического исследования.

529.2. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии включают нарушение проведения на уровне пучка Гиса либо несколько выше и могут быть разделены на три основные категории: *АВ-узловая реципрок-*

ная тахикардия с участием дополнительных путей проведения, АВ-узловая реципрокная тахикардия с отсутствием дополнительных путей проведения и автоматическая предсердная тахикардия. Повторный вход возбуждения с участием дополнительных путей проведения — самый частый механизм развития пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у новорожденных; по мере взросления ребенка увеличивается вероятность развития повторного входа возбуждения в АВ-узел. Тахикардия начинается с предсердной экстрасистолы, которая чаще всего проводится в желудочек обычным способом через АВ-узел (*ортодромное проведение*). Сокращение желудочков развивается в момент рефрактерности проводящих путей АВ-узла, однако дополнительные пути проведения, способные к ретроградному проведению импульса, обеспечивают повторное возбуждение предсердий, которое вновь возвращается на желудочек и т. д. (рис. 529.5). Предсердные и АВ-узловые тахикардии чаще всего наблюдаются при патологии сердца (например, при кардиомиопатии) либо после операции по поводу врожденного порока сердца.



Нормальный синусовый ритм

Рис. 529.5. Схематическое изображение сердца с аномалией путей проведения в правых отделах. Звездочкой отмечено место начала синусового ритма. Стрелки указывают направление распространения возбуждения. Комплекс ЭКГ демонстрирует слияние сокращений, обусловленных активацией нормальных (*n*) и дополнительных (*a*) путей. Последние служат причиной образования дельта-волны

Клинические проявления. Наджелудочковая реципрокная тахикардия характеризуется внезапным началом и прекращением; в качестве провоцирующего фактора может выступать острая инфекция. Подмечено, что этот вариант аритмии обычно

развивается в покое. Приступы могут длиться от нескольких секунд до часов. ЧСС обычно превышает 180 уд./мин и может достигать 300 уд./мин (рис. 529.6). Единственная жалоба пациентов обычно сводится к сердцебиению. Многие дети хорошо переносят подобные эпизоды, а опасность коротких пароксизмов в плане развития внезапной смерти невелика. В случае длительного приступа либо крайне высокой тахикардии возможно ощущение дискомфорта в грудной клетке и развитие сердечной недостаточности. При наличии у неоперированного больного порока сердца (например, аномалии Эбштейна) возможно появление желудочковых экстрасистол. У детей причиной пароксизмальной наджелудочковой тахикардии могут быть симпатомиметики, содержащиеся в сосудосуживающих носовых каплях, при частом применении последних.

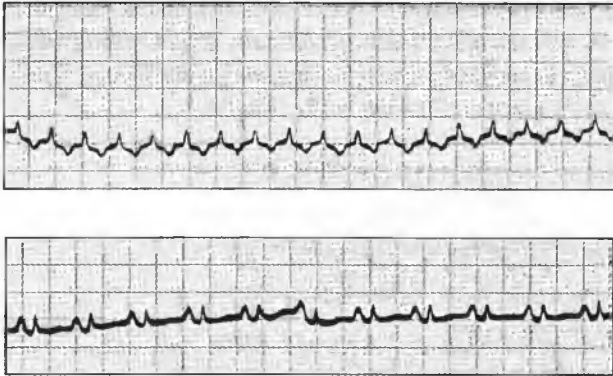


Рис. 529.6. Вверху пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с ЧСС 230 уд./мин. Внизу синусовый ритм после электрической кардиоверсии. На фоне тахикардии зубцы *T* деформированы под действием отрицательных зубцов *P*, обусловленных, вероятно, ретроградным распространением импульса. Морфология комплексов *QRS* на фоне тахикардии не изменяется. Низкая амплитуда зубцов обусловлена периферическими отеками у ребенка в возрасте 1 дня. Тахикардия отмечалась в периоде внутриутробного развития и сочеталась с водянкой плода

У детей младшего возраста диагностика этой патологии несколько затруднена из-за отсутствия продуктивного контакта с пациентом. Нормальный ритм сердечных сокращений в этом возрасте довольно частый, и даже при отсутствии тахикардии пульс существенно учащается при плаче. Наджелудочковая тахикардия у детей диагностируется поздно, обычно в связи с развити-

ем сердечной недостаточности. ЧСС в момент пароксизмов часто достигает 200–300 уд./мин. Если приступ длится 6–24 ч или более, а пульс при этом очень частый, у ребенка может развиваться тяжелое состояние с землистым оттенком кожных покровов, беспокойством и раздражительностью. Проявлением сердечной недостаточности у больных служат тахипноэ и гепатомегалия, иногда развиваются лихорадка и лейкоцитоз. При тахикардии у плода возможна тяжелая сердечная недостаточность или водянка плода.

У новорожденных при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии на ЭКГ узкие комплексы *QRS* (менее 0,08 с); зубцы *P* удается обнаружить лишь у 50–60 % новорожденных. Более точная диагностика возможна с помощью чреспищеводной ЭКГ. Дифференциальная диагностика с синусовой тахикардией может быть затруднительна; в пользу наджелудочковой тахикардии свидетельствует сочетание ЧСС более 230 уд./мин с изменением оси зубца *P* (в норме зубец *P* положителен в отведениях *I* и *aVF*). Кроме того, ЧСС при наджелудочковой тахикардии является постоянным признаком, тогда как при синусовой тахикардии она варьирует в широких пределах в зависимости от изменения тонуса блуждающего нерва либо симпатической нервной системы. Дифференциальная диагностика с желудочковой тахикардией крайне важна, поскольку назначение дигоксина при ней может спровоцировать фибрилляцию желудочков. К диагностическим признакам желудочковой тахикардии относят отсутствие проведения от желудочка к предсердиям (а следовательно, только переходящие зубцы *P*), наличие сливных желудочковых комплексов и расширенных комплексов *QRS*, которые отличаются по форме от комплексов синусового ритма.

При АВ-узловой реципрокной тахикардии с дополнительными путями проведения последние могут обеспечивать антероградное проведение (синдром WPW) либо быть временно закрытыми. У пациентов с синдромом WPW имеет место небольшой, но значимый риск внезапной смерти. Если дополнительные пути обеспечивают быстрое проведение вперед, имеется риск фибрилляции предсердий, которая влечет фибрилляцию желудочков. Стратификация риска, включая суточное мониторирование по Холтеру и нагрузочные пробы, позволяет выделить больных с синдромом WPW и высоким риском внезапной смерти. Любому паци-

енту с обмороками и синдромом WPW необходимо электрофизиологическое исследование.

Типичные электрокардиографические признаки синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта обычно обнаруживают при отсутствии у пациента тахикардии: укорочение интервала $P-R$ и наличие дополнительной дельта-волны в комплексе QRS (рис. 529.7). Несмотря на преимущественное развитие синдрома у пациентов без поражения сердца, отмечают его сочетание с аномалией Эбштейна и другими врожденными пороками сердца. Анатомический субстрат обратного входа возбуждения включает АВ-узел и дополнительные пути преждевременного возбуждения между предсердиями и желудочками справа или слева от клапанных колец (см. рис. 529.5). Дополнительные пути напоминают миокард предсердий. При синусовом ритме импульс распространяется через АВ-узел и дополнительные пути; в результате образуется некое слияние двух фронтов деполяризации, ведущее к изменению формы комплекса QRS . На фоне тахикардии импульс переносится через АВ-узел в anterogradном направлении (*ортодромное проведение*), что приводит к образованию нормального комплекса QRS , а также в ретроградном направлении через дополнительные пути в предсердие, тем самым стабилизируя тахикардию. В подобных случаях характерные признаки синдрома WPW возможны только после купирования тахикардии (см. рис. 529.7). При быстром anterogradном проведении импульса через дополнительные пути на фоне тахикардии с обратным его возвратом через АВ-узел (*антидромное проведение*) отмечаются расширенные комплексы QRS . Такая тахикардия опасна развитием более тяжелых аритмий (например, фибрилляции желудочков), особенно на фоне фибрилляции предсердий.

Импульс при АВ-узловой реципрокной тахикардии проходит по двум путям в составе АВ-узла. Эта аритмия встречается чаще в подростковом возрасте и сопровождается обмороками. Для ее лечения применяют дигоксин, пропранолол или радиочастотную абляцию.

Лечение. Стимуляция блуждающего нерва погружением лица в ледяной физиологический раствор (для старших детей) либо прикладыванием мешочков со льдом на лицо новорожденного может остановить приступ. Кроме того, для прекращения приступа дети старшего возраста могут использовать *ваготропные приемы*, например пробу Валь-

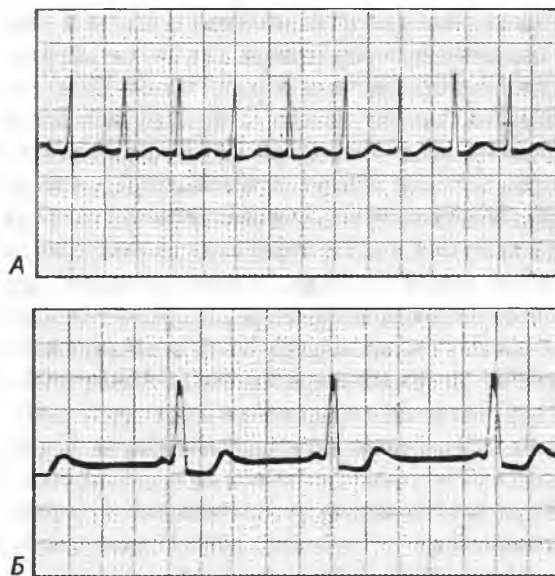


Рис. 529.7. (А) Наджелудочковая тахикардия с синдромом WPW. Нормальные комплексы QRS на фоне тахикардии. (Б) Позднее появились типичные признаки синдрома WPW (короткий интервал $P-R$, дельта-волна, расширенный комплекс QRS)

сальвы, натуживание, задержку дыхания, питье холодной воды либо определенное положение тела. При неэффективности ваготропных приемов применяют медикаментозное лечение (см. табл. 529.1). У пациентов в стабильном состоянии методом выбора служит болюсное внутривенное введение аденозина; причиной его предпочтения служит быстрое начало действия и минимальное воздействие на сократимость сердца. Может использоваться для первичного лечения пароксизмальной наджелудочковой тахикардии фенилэфрин (нео-синэфрин) и эдрофония хлорид (тонзилон), которые повышают тонус блуждающего нерва посредством барорефлекса, а также антиаритмики — хинидин, прокаинамид, пропранолол. Блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил) также применяют для первичного лечения пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у детей старшего возраста. Верапамил снижает сердечный выброс, вызывая гипотензию и остановку сердечной деятельности у детей до 1 года, поэтому у них противопоказан. В неотложной ситуации, когда симптомы сердечной недостаточности уже развились, в качестве метода выбора рекомендуют *синхронизированную электрическую кардиоверсию* (0,5–2 Вт/с/кг) (см. т. 2, п. 122.1).

При восстановлении синусового ритма в качестве поддерживающей терапии назначают препараты длительного действия. У пациентов с отсутствием дополнительных антероградных пучков основное лечение сводится к назначению дигоксина или пропранолола. У детей с признаками преждевременного возбуждения (например, при WPW-синдроме) дигоксин и блокаторы кальциевых каналов способны повышать скорость антероградного проведения импульсов через дополнительные пути, поэтому им не показаны. Чаще всего этим пациентам длительно назначают пропранолол. При стойкой тахикардии показаны прокаинамид, хинидин, флекаинид, пропафенон, соталол и амиодарон. Следует помнить, что большая часть антиаритмических препаратов обладает проаритмогенным и отрицательным инотропным свойствами. Использование флекаинида должно быть ограничено у пациентов при отсутствии заболевания сердца.

Подмечено, что при развитии сердечной недостаточности вследствие длительной тахикардии у ребенка без заболевания сердца достаточно восстановить синусовый ритм, чтобы функция сердца нормализовалась (это может потребовать нескольких дней или недель). Если диагноз наджелудочковой тахикардии у новорожденного установили в первые 3–4 мес. жизни, то вероятность ее рецидива снижается. Излечение заболевания составляет 40 %. Продолжительность терапии — по меньшей мере год, затем дозу антиаритмического препарата постепенно снижают, наблюдая за возможным развитием рецидива.

Суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру используется для контроля эффективности лечения и выявления кратких эпизодов бессимптомной тахикардии. Быстрый контроль аритмии может быть выполнен у постели больного электрокардиостимуляцией (ЭКС) с помощью пищеводного электрода. Более тщательное электрофизиологическое исследование сердца выполняется в лаборатории катетеризации сердца, преимущественно при стойкой наджелудочковой тахикардии. В процессе электрофизиологического исследования многочисленные катетеры с электродами помещают в различные зоны сердца. Сравнивая время появления экстрасистол в различных отведениях, можно определить локализацию эктопического очага или дополнительного пути проведения. Тахикардию можно вызвать ЭКС, после чего оценивают эффективность различных противоаритмических препаратов. Ука-

занное исследование является обязательным перед радиочастотной аблацией.

Радиочастотная аблация дополнительного пути проведения — еще одна возможность лечения пациентов с реципрокной тахикардией. Чаще всего он применяется в плановом порядке у детей старшего возраста и подростков, а также при неэффективности медикаментозной терапии, непереносимости побочных действий либо необходимости назначения слишком большого числа антиаритмических препаратов. Общий показатель успешной первой процедуры составляет 80–95 %, что зависит от наличия одного или нескольких дополнительных путей проведения. У некоторых пациентов может быть эффективной хирургическая аблация дополнительных путей проведения.

Эктопическая предсердная тахикардия — нечастая тахикардия в детском возрасте. Она характеризуется различными показателями ЧСС (редко более 200 уд./мин), инверсией зубцов *P*, а также хронической стойкой или преходящей тахикардией. При ней определяется одиночный очаг автоматизма, который отличается от обычного механизма повторного входа возбуждения. Обнаружение нового механизма аритмии облегчается в ходе мониторинга ЭКГ при выполнении ваготропных проб либо в начале медикаментозной терапии. Реципрокная тахикардия характеризуется резким прекращением, тогда как при эктопической предсердной тахикардии ЧСС медленно снижается, а затем повышается вновь. Эффективность фармакологических средств при эктопической предсердной тахикардии ниже по сравнению с вариантами реципрокной. При неэффективности монотерапии антиаритмическим препаратом назначают радиочастотную аблацию с эффективностью более 90 %.

Политопная предсердная тахикардия характеризуется наличием трех (или более) эктопических зубцов *P*, трех (или более) различных эктопических интервалов *P–P*, выпадением зубцов *P* и различным интервалом *P–R*. Эта аритмия встречается наиболее часто у детей до 1 года, чаще всего при отсутствии заболевания сердца, хотя имеются сведения о ее сочетании с вирусным миокардитом. Лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует комплексного лечения. К счастью, при развитии в периоде новорожденности политопная предсердная тахикардия имеет склонность к самостоятельному разрешению в возрасте до 3 лет.

Ускоренный АВ-узловой ритм — автоматическая нерцепцирующая аритмия, при которой ритм из АВ-соединения замещает синусовый ритм, что приводит к развитию АВ-диссоциации. Эта аритмия чаще всего развивается в раннем послеоперационном периоде, а ее купирование представляет сложную задачу. В подобных случаях важно ограничивать введение катехоламинов и контролировать лихорадку. Часто ускоренный АВ-узловой ритм исчезает самостоятельно, без специального лечения. Эта аритмия вне связи с оперативным вмешательством имеет менее благоприятный прогноз. Ускоренный АВ-узловой ритм может быть проявлением интоксикации сердечными гликозидами; в подобных случаях их отменяют. Внутривенное введение амиодарона эффективно при лечении послеоперационного ускоренного АВ-узлового ритма. При необходимости длительной терапии показан амиодарон и соталол.

Мерцательная аритмия, известная также как *внутрипредсердная реципрокная тахикардия*, представляет собой тахикардию с правильным или неправильным ритмом, при которой частота сокращения предсердий достигает 250–400 уд./мин. В основе этого вида аритмии лежит повторный вход волны возбуждения, контур которого локализуется в предсердиях, с образованием вторичных мелких петель возбуждения в предсердиях, а также некоторые формы анатомических препятствий непрерывному распространению возбуждения (пневмосклероз, швы после оперативного вмешательства, клапанное кольцо). Поскольку АВ-узел не способен проводить столь частые импульсы, всегда существует некоторая функциональная АВ-блокада и желудочки сокращаются лишь через 2–4 предсердных импульса в неправильном ритме.

У детей старшего возраста мерцательная аритмия часто развивается на фоне врожденного порока сердца, однако у новорожденных с мерцательной аритмией аномалии развития сердца отсутствуют. Мерцательная аритмия может сопровождать острые инфекционные заболевания, но чаще всего она бывает у пациентов с дилатированными желудочками при длительной митральной или трикуспидальной недостаточности, атрезии трехстворчатого клапана, аномалии Эбштейна или ревматическом митральном стенозе. Мерцательная аритмия возможна после паллиативной либо радикальной операции на уровне предсердий. Без лечения она способствует развитию сердечной недостаточности. Ваготроп-

ные приемы (надавить на каротидный синус или погрузить лицо в холодный физиологический раствор) и введение аденозина обеспечивает временное урежение ритма. Диагноз подтверждают по данным электрокардиографического исследования — пилообразные волны трепетания предсердий. Синхронизированная электрическая кардиоверсия, которая является методом выбора, позволяет быстро перевести мерцательную аритмию в синусовый ритм. Длительная мерцательная аритмия при врожденном пороке сердца создает повышенный риск тромбоэмболических осложнений и инсульта, а потому требует антикоагулянтной терапии до плановой электрической кардиоверсии. Сердечные гликозиды замедляют проведение в АВ-узле, а потому ограничивают число сокращений желудочков при мерцательной аритмии. После дигитализации обычно требуется назначение антиаритмических препаратов из группы IA (хинидин, прокаинамид) для поддержания достигнутого эффекта. Препараты из группы III (амиодарон, соталол) дают хорошие результаты, их можно применять у пациентов при неэффективности препаратов группы I. Другие способы лечения, включая радиочастотную и хирургическую абляцию, умеренно эффективны у пациентов старшего возраста с врожденными пороками сердца. Новорожденным без порока сердца при эффективности дигоксина продолжают лечение на протяжении 6–12 мес., после чего его отменяют.

Фибрилляция предсердий встречается значительно реже у детей и крайне редко у новорожденных. Возбуждение предсердий хаотичное с частотой 300–700 уд./мин, вызывая сокращение желудочков с неправильным ритмом (рис. 529.8). Это нарушение ритма чаще всего происходит вследствие хронического растяжения миокарда предсердий. Фибрилляция предсердий встречается чаще у детей старшего возраста с ревматическим пороком митрального клапана, реже — как осложнение оперативного вмешательства на уровне предсердий, а также у пациентов с увеличением левого предсердия в результате недостаточности митрального клапана. Кроме того, причиной фибрилляции предсердий выступают провоцирующие факторы мерцательной аритмии и синдром WPW. При внезапной фибрилляции предсердий у здорового ребенка старшего возраста или подростка следует подозревать тиреотоксикоз, ТЭЛА и перикардит. Фибрилляция предсердий может быть семейной. Методом выбора ее лечения служит дигитализация, которая

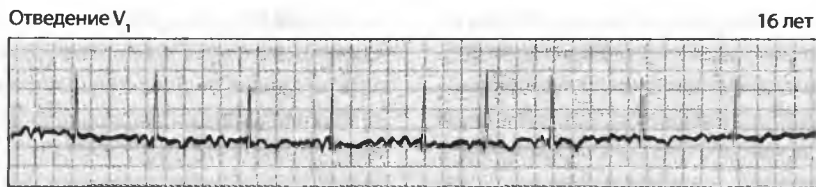


Рис. 529.8. Фибрилляция предсердий: отсутствие зубцов *P*, наличие беспорядочных частых волн фибрилляции, неправильный желудочковый ритм. Волны фибрилляции могут быть не видны в некоторых отведениях, поэтому их поиск должен проводиться на всех ЭКГ с нерегулярным интервалом *R-R* (комплекс *qR* в отведении V_1 у этого пациента с синдромом Эйзенменгера свидетельствует о гипертрофии правого желудочка)

позволяет нормализовать частоту желудочковых сокращений, несмотря на сохранение фибрилляции. Дигоксин при синдроме WPW не назначается. В дальнейшем восстановления синусового ритма добиваются с помощью препаратов группы I (хинидин, прокаинамид) либо электрической кардиоверсии. У пациентов с длительной мерцательной аритмией при врожденном пороке сердца повышен риск тромбоэмболических осложнений и инсульта, а потому им требуется антикоагулянтная терапия. Пациенты после плановой электрической кардиоверсии также должны получать антикоагулянты.

529.3. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ

Желудочковая тахикардия менее распространена у детей по сравнению с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией. Желудочковую тахикардию диагностируют, если у пациента обнаружено по крайней мере три последовательных желудочковых экстрасистолы с частотой более 120 уд./мин. Существуют варианты пароксизмальной и непрерывной желудочковой тахикардии. Данная аритмия может наблюдаться при миокардите, аномалии отхождения коронарной артерии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, пролапсе митрального клапана, первичных опухолях сердца, кардиомиопатии, врожденном или приобретенном синдроме удлиненного интервала *Q-T* (например, вследствие приема проаритмогенных препаратов), синдроме WPW или приеме лекарственных средств (кокаин, амфетамины). Желудочковая тахикардия может развиваться через несколько лет после операции на желудочках (например, при тетраде Фалло, дефекте межжелудочковой перегородки) либо при отсутствии органической патологии сердца. Же-

лудочковую тахикардию необходимо отличать от наджелудочковой тахикардии с аберрантным или быстрым проведением по дополнительным путям (табл. 529.2). Наличие захваченных или сливных желудочковых комплексов позволяет подтвердить диагноз. Несмотря на то что некоторые дети могут хорошо переносить желудочковую тахикардию на протяжении нескольких часов, необходимо ее своевременное лечение из-за возможности гипотензии или фибрилляции желудочков. Для лечения пациентов со стабильной гемодинамикой внутривенное введение лидокаина является методом выбора. При успешном лечении необходима коррекция сопутствующих нарушений — электролитного дисбаланса, гипоксии или токсического воздействия лекарственных средств. К альтернативным препаратам относят амиодарон, прокаинамид и пропранолол (см. табл. 529.1). Амиодарон эффективен при остановке сердечной деятельности (см. т. 2, п. 122.1). В ряде случаев может быть эффективна учащающаяся ЭКС, хотя иногда она вызывает аритмию с возможностью развития фибрилляции желудочков. В период новорожденности желудочковая тахикардия может сочетаться с аномалией левой коронарной артерии (см. п. 526.2) либо опухолью миокарда.

При отсутствии сведений о причине желудочковой тахикардии показано электрофизиологическое исследование.

Фибрилляция желудочков — хаотичное сокращение волокон кардиомиоцитов желудочков, которое быстро приводит к смерти, за исключением случаев своевременного восстановления эффективных сердечных сокращений. Иногда синусовый ритм восстанавливается при ударе в область сердца. В большинстве случаев показаны непрямой массаж сердца, искусственное дыхание и дефибрилляция.

Таблица 529.2

Диагностика тахикардий

	ЭКГ-признаки			
	ЧСС (уд./мин)	Зубцы P	Длительность комплекса QRS	Ритм
Синусовая тахикардия	< 225	Нормальные зубцы P присутствуют всегда	Нормальная	ЧСС варьирует в зависимости от фазы дыхания
Предсердная тахикардия	180–320	Присутствуют в 50 % Нормальная ось зубца	Нормальная или увеличенная (блокада правой ножки пучка Гиса)	Правильный
Фибрилляция предсердий	120–180	Волны фибрилляции	Нормальная или увеличенная (блокада правой ножки пучка Гиса)	Хаотичный
Мерцательная аритмия	Предсердия: 250–400 Частота желудочковых сокращений переменна – от 100 до 320	Пилообразные волны трепетания	Нормальная или увеличенная (блокада правой ножки пучка Гиса)	Правильный желудочковый ответ (например, 2:1, 3:1, 3:2 и т. д.)
Желудочковая тахикардия	120–240	Отсутствуют либо предсердно-желудочковая диссоциация	Обычно увеличена	Несколько неправильный

При неэффективности дефибрилляции либо рецидиве фибрилляции желудочков внутривенно вводят амиодарон, а дефибрилляцию повторяют. После купирования приступа фибрилляции желудочков необходимо диагностировать основное заболевание. Для исключения синдрома удлиненного интервала Q–T определяют продолжительность этого интервала. Электрофизиологическое исследование сердца обычно показано тем пациентам, у которых развилась фибрилляция желудочков, несмотря на выявленную обратимую причину. При синдроме WPW показана абляция. При отсутствии у пациента основного заболевания сердца, которое вызвало фибрилляцию желудочков и может поддаваться лечению, рекомендуется имплантируемый дефибриллятор из-за риска внезапной смерти.

529.4. СИНДРОМЫ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q–T

Особенно опасная форма желудочковой тахикардии, которая носит название *пируэтной*, развивается у пациентов с синдромом удлиненного интервала Q–T. Она вызывает обмороки и внезапную смерть, провоцируя синдром внезапной детской смерти или утопление. Около 50 % случаев этого синдрома наследуются. Одной из распространенных форм синдрома удлиненного интервала Q–T служит синдром Романо–Уорда, который имеет аутосом-

но-рецессивный, а чаще — аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью. Синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена — довольно редкая форма синдрома удлиненного интервала Q–T, которая имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется также врожденной глухотой. Остальные случаи спорадические. Генетические исследования больных обнаружили мутацию генов натриевых и калиевых каналов кардиомиоцитов. При синдроме LQT1, форме синдрома Романо–Уорда, мутированный ген, который кодирует калиевый канал KVLQT1, расположен в сегменте 11p15.5. При мутации LQT2 ген находится на участке 7q35–36 и кодирует калиевый канал HERG. При мутации LQT3 ген расположен на 3p21–24 и кодирует натриевый канал (SCN5F). Причина мутации гена LQT4 неизвестна. LQT5 представляет собой мутацию на участке 21q22.1; данный ген кодирует регулятор калиевых каналов (minK). Мутация LQT6 локализуется на 21q22.1, где расположен ген, который кодирует minK-связанный белок. По крайней мере одна из форм синдрома Джеруэлла–Ланге–Нилсена развивается у человека, гомозиготного по мутации KVLQT1, тогда как гетерозиготное состояние проявляется как синдром Романо–Уорда. Генотип синдрома позволяет предсказать клинические проявления: к примеру, симптоматика при мутации LQT1 провоцируется стрессом, при мутации LQT3 — во время сна. Симп-

томатика при мутации *LQT2* имеет промежуточный характер. Непосредственное удлинение интервала *Q-T* вызывают некоторые лекарственные препараты (терфенадин, астемизол). Следует помнить, что вероятность появления симптоматики повышается при одновременном назначении эритромицина или кетоконазола, которые тормозят метаболизм терфенадина и астемизола.

К клиническим проявлениям синдрома удлиненного интервала *Q-T* у детей относят обмороки, которые часто провоцируются физической нагрузкой, страхом или внезапным испугом; иногда симптоматика развивается во сне. Первым проявлением может быть судорожный припадок, предобморочное состояние, сердцебиение, а в 10 % случаев — остановка кровообращения. Диагностика основана на клинических критериях и данных ЭКГ. Не у всех пациентов с удлиненным интервалом *Q-T* на ЭКГ имеется данный синдром, а при наличии этого синдрома редко встречается нормальная длина интервала. Весьма характерный признак — увеличение продолжительности интервала *Q-T* с поправкой на ЧСС > 0,47 мс; предположительным признаком считается удлинение данного интервала более 0,44 с. К другим ЭКГ-признакам относят раздвоенные зубцы *T*, их альтернацию, низкую частоту сокращений для возраста ребенка, наличие обмороков в анамнезе (особенно при стрессе), а также сведений из семейного анамнеза о синдроме удлиненного интервала *Q-T* либо о случаях внезапной смерти. Помогают поставить диагноз суточное мониторирование по Холтеру и нагрузочные пробы.

Лечение синдрома удлиненного интервала *Q-T* включает β -блокаторы в дозах, которые препятствуют реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. Некоторым пациентам может потребоваться ЭКС из-за выраженной брадикардии. При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения, а также при наличии в анамнезе сведений об остановке кровообращения многие авторы рекомендуют имплантируемый дефибриллятор.

529.5. БРАДИАРИТМИИ

Остановка синусового узла и синоатриальная блокада могут быть причиной внезапной паузы сердечных сокращений. Первая причина связана с невозможностью выработки импульса в синусовом узле, вторая — с блокадой проведения импульса из синусового узла в окружающую ткань предсердия.

АВ-блокаду разделяют на три формы. При блокаде **I степени** интервал *P-R* удлинен, но все импульсы из предсердий доходят до желудочков. При блокаде **II степени** некоторые импульсы не проводятся к желудочкам. Один из вариантов блокады II степени известен как блокада по типу **Венкенбаха** (либо Мобитц I). В этом случае интервал *P-R* остается постоянным, а интервал *P-R* постепенно увеличивается до блокады проведения импульса на предсердия. В цикле, который следует после выпавшего сокращения, интервал *P-R* вновь нормальный (рис. 529.9). При АВ-блокаде II степени по типу Мобитц II некоторые импульсы не проводятся с предсердий на желудочки; у этих больных повышен риск обмороков, а также прогрессирования аритмии. При АВ-блокаде **III степени** (полная АВ-блокада) ни один импульс из предсердий не достигает желудочков.

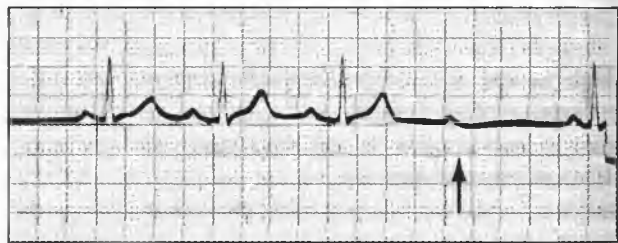


Рис. 529.9. АВ-блокада II степени по типу Венкенбаха (Мобитц I). Интервал *P-R* постепенно увеличивается до блокады проведения импульса на предсердия (4-й зубец *P*, указан стрелкой). В цикле, который следует за выпавшим сокращением, интервал *P-R* вновь нормален

Врожденная полная АВ-блокада у детей чаще всего обусловлена аутоиммунным поражением проводящей системы плода под действием материнских IgG (анти-SSA/Ro, анти-SSB/La), если мать имеет скрытую либо манифестную форму СКВ. В качестве первичного аутоиммунного процесса изредка выступают ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Шегрена. Аутоиммунные заболевания составляют до 60–70 % всех случаев врожденной полной блокады сердца, в 80 % случаев структурные нарушения сердца отсутствуют. Полная АВ-блокада наблюдается у пациентов со сложными врожденными пороками сердца, патологией эмбрионального развития проводящей системы, опухолями миокарда, миокардитом, абсцессом миокарда вследствие эндокардита, а также при синдроме удлиненного интервала *Q-T*, после хи-

ругического лечения врожденных пороков сердца, включая дефект межжелудочковой перегородки, а также при синдроме Кирнса–Сейра. Врожденная полная АВ-блокада сердца встречается с частотой 1:20 000–25 000 живых новорожденных. С учетом значительного количества случаев внутриутробной гибели плодов этот показатель в действительности может быть выше. У некоторых новорожденных от матерей, страдающих СКВ, полная АВ-блокада при рождении отсутствует, развиваясь по прошествии 3–6 мес. Глюкокортикоиды способны остановить развитие полной АВ-блокады. Эту аритмию иногда удается заподозрить у плода, в ряде случаев она приводит к водянке у него. Несоответствие сокращений предсердий и желудочков можно установить при эхокардиографическом исследовании плода. Новорожденные с сопутствующим врожденным пороком сердца и сердечной недостаточностью на протяжении первой недели жизни имеют высокий риск развития тяжелого состояния.

У детей старшего возраста с отсутствием иных поражений сердца симптоматика обычно отсутствует, хотя обмороки могут иметь место. Более старшие младенцы могут быть вялыми, плакать ночью и мало спать днем. Пульс на периферических артериях усилен вследствие компенсаторного увеличения сердечного выброса и периферической вазодилатации; систолическое АД повышено. На яремных венах определяется неправильный пульс; выраженная пульсация на яремных венах отмечается при сокращении предсердий при закрытом трехстворчатом клапане. Физическая нагрузка и атропин способны повышать ЧСС на 10–20 уд./мин и более. Систолический шум часто выслушивается вдоль левого края грудины; мезодиастолический шум на верхушке также нередок. АВ-блокада приводит к увеличению сердца вследствие повышенного диастолического наполнения желудочков.

Диагноз подтверждают по данным ЭКГ; при этом зубец *P* и комплекс *QRS* не имеют постоянной связи (рис. 529.10). Комплекс *QRS* может быть уширен либо нормальным, особенно при водителе ритма на верхнем уровне пучка Гиса.

Прогноз при врожденной полной АВ-блокаде обычно благоприятный. Пациенты, наблюдавшиеся до возраста 30–40 лет, вели нормальный образ жизни. У некоторых пациентов отмечались эпизоды головокружения с обморока или без него (**приступ Морганьи–Адамса–Стокса**); этот симптом служит показанием к имплантации постоянного

Отведение II

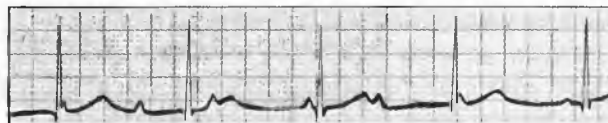


Рис. 529.10. Полная АВ-блокада. Желудочковый ритм правильный, 53 уд./мин. Предсердный ритм варьирует от 65 до 95 уд./мин. Форма комплекса *QRS* в норме, что характерно для врожденной АВ-блокады

ЭКС. При прогрессирующем увеличении сердца, удлинении пауз либо урежении ЧСС при пробуждении до 40 уд./мин и менее также рассматривают вопрос об имплантации постоянного ЭКС.

ЭКС показана новорожденным, частота сокращения желудочков у которых составляет 50 уд./мин и менее в сочетании с водянкой или сердечной недостаточностью. С целью временного повышения ЧСС на протяжении предоперационного периода пациенту назначают изопроterenол, атропин или адреналин. Пациентам с полной АВ-блокадой и врожденным пороком сердца также необходима установка ЭКС. У новорожденных традиционно используется трансторакальный эпикардиальный имплантируемый ЭКС; эндокардиальный ЭКС используют в более старшем возрасте.

Полная АВ-блокада может развиваться после любого оперативного вмешательства на открытом сердце, требующего шунтирования вблизи от АВ-клапанов или гребня межжелудочковой перегородки. Из-за возможного временного характера послеоперационной полной АВ-блокады пациенту необходимо в процессе операции установить временный ЭКС на 10–14 дней, после которых вероятность восстановления синусового ритма существенно снижается.

529.6. СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Причиной развития синдрома слабости синусового узла служит патология синусового узла и/или предсердных путей проведения. Этот синдром может наблюдаться в отсутствие врожденного порока сердца, он описан у родных братьев и сестер, однако чаще всего он развивается после хирургического лечения врожденных пороков сердца, особенно после операций Мастарда и Сеннинга у пациентов с транспозицией магистральных артерий.

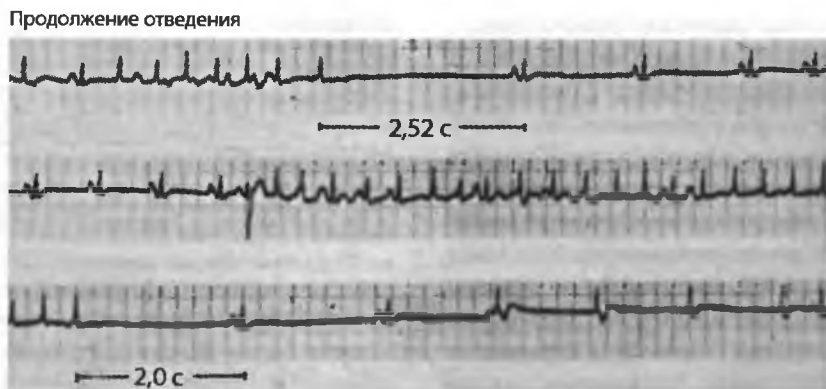


Рис. 529.11. Синдром слабости синусового узла с бради-тахикардией. Приступы наджелудочковой тахикардии, вероятно, полицикловые, за которыми следуют длительные периоды угнетения синусового узла и синусовой брадикардии

Клинические проявления зависят от ЧСС. У большинства пациентов симптоматика отсутствует и без лечения, однако в период заметного снижения частоты импульсации синусового узла и невозможности развития замещающего узлового ритма могут появиться головокружения или обмороки (рис. 529.11). Наджелудочковая тахикардия может перемежаться с брадикардией (*синдром тахи-бради*), вызывая сердцебиение или головокружение, снижая переносимость физической нагрузки. *Лечение* в каждом случае индивидуально. Медикаментозная терапия, направленная на устранение тахикардии (например, пропранолол, хинидин, прокаинамид), способна угнетать функцию синусового и АВ-узлов до такой степени, что развивается симптоматическая брадикардия. Таким образом, у больного с характерной симптоматикой необходима одновременная установка ЭКС и лекарственная терапия.

529.7. ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ

Внезапная смерть помимо синдрома внезапной детской смерти (см. гл. 461) довольно редка у детей до 18 лет. Возможные причины перечислены в боксе 529.1. К факторам окружающей среды высокого риска относят спортивные школьные игры (баскетбол, футбол). Причиной около 65 % случаев внезапной смерти служит нарушение функции сердечно-сосудистой системы у детей с наличием или отсутствием врожденного порока сердца (по поводу порока может быть проведена радикальная или паллиативная операция). До развития внезапной смерти симптоматика со стороны сердечно-

сосудистой системы может отсутствовать; иногда имеют место обмороки, боль в груди, одышка и сердцебиение. В семейном анамнезе могут быть сведения о заболеваниях сердца (дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, удлинённый интервал $Q-T$, дисплазия правого желудочка, пролапс митрального клапана, синдром Марфана) либо внезапной смерти. Летальный исход часто случается вследствие физической нагрузки.

Сотрясение сердца — в большинстве случаев смертельное состояние вследствие тупой непроникающей травмы грудной клетки (например, удар бейсбольным мячом или хоккейной шайбой). Иногда неопасный на первый взгляд удар по грудной клетке дома или на игровом поле может привести к смерти. Патофизиология связана с немедленным развитием фибрилляции желудочков при отсутствии морфологического субстрата (ушиб, гематома, разрыв коронарной артерии). Развившаяся фибрилляция желудочков является стойкой, а все реанимационные мероприятия в 85–90 % случаев безуспешны.

Профилактика внезапной смерти. Большинство распространенных причин внезапной смерти у детей и подростков можно обнаружить на основании анамнеза заболевания (начальные симптомы), данных семейного анамнеза и физикального обследования.

Крайне важно исключать факторы высокого риска внезапной смерти (прием кокаина, нервная анорексия), побочные эффекты некоторых препаратов (трициклических антидепрессантов) и лекарственные взаимодействия (терфенадин — эритромицин). Для профилактики сотрясения сердца необходимо

◆ **Бокс 529.1.** Возможные причины внезапной смерти у новорожденных, детей более старшего возраста и подростков

Синдром внезапной детской смерти и сходные состояния

- Синдром внезапной детской смерти
- Синдромы удлинённого интервала Q-T
- Наследственные нарушения обмена веществ
- Синдром жестокого обращения с ребенком
- Миокардит
- Зависящие от проходимости протока врожденные пороки сердца

Оперированные или неоперированные врожденные пороки сердца

- Аортальный стеноз
- Тетрада Фалло
- Транспозиция магистральных артерий (состояние после операции переключения предсердий)
- Пролапс митрального клапана
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца
- Синдром Эйзенм-нгера

Поражение коронарных артерий

- Аномалии отхождения коронарных артерий
- Аномалии расположения коронарных артерий
- Болезнь Кавасаки
- Полиартериит
- Расслоение коронарных артерий
- Синдром Марфана
- Инфаркт миокарда

Заболевания миокарда

- Миокардит
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Дилатационная кардиомиопатия
- Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Аномалии проводящей системы/аритмии

- Синдромы удлинённого интервала Q-T
- Прием проаритмогенных препаратов
- Синдромы предвозбуждения желудочков
- АВ-блокада
- Сотрясение сердца
- Идиопатическая фибрилляция желудочков
- Опухоли сердца

Прочие причины

- Легочная гипертензия
- ТЭЛА
- Тепловой удар
- Кокаинизм
- Нервная анорексия
- Электролитные нарушения

автоматического внешнего дефибриллятора либо в составе спасательной бригады неотложной помощи позволяет повысить показатели выживаемости.

У пациентов с доказанными факторами риска внезапной смерти может быть установлен имплантируемый дефибриллятор.

ЛИТЕРАТУРА

- Ackerman M. J., Tester D. J., Porter C. J. et al.* Molecular diagnosis of the inherited long QT syndrome in a woman who dies after near-drowning. *N Engl J Med* 1999; 341: 1121–5.
- Benson D. W. Jr., Smith W. M., Dunnigan A. et al.* Mechanisms of regular, wide QRS tachycardia in infants and children. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1778.
- Blaufox A. D., Felix G. L., Saul J. P. et al.* Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 months old. *Circulation* 2001; 104: 2803–8.
- Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G. Z. et al.* Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905.
- Case C., Crawford F., Gillette P.* Surgical treatment of dysrhythmias. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 79.
- Cecchin F., Jorgenson D. B., Berul C. I. et al.* Is arrhythmia detection by automatic external defibrillator accurate for children? *Circulation* 2001; 103: 2483–8.
- Dungan W. T., Garson A. Jr., Gillette P. C.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A cause of ventricular tachycardia in children with apparently normal hearts. *Am Heart J* 1981; 102: 745.
- Dunnigan A., Benson D. W. Jr., Banditt D. G.* Atrial flutter in infancy: Diagnosis, clinical features, and treatment. *Pediatrics* 1985; 75: 725.
- Eronen M., Siren M. K., Ekblad H. et al.* Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86–91.
- Esberger D., Jones S., Morris F. et al.* Junctional tachycardias. *Br Med J* 2002; 324: 662–5.
- Etheridge S. P., Judd V. E.* Supraventricular tachycardia in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 267–71.
- Fenrich A. L., Perry J. C., Friedman R. A.* Plecainide and amiodarone: Combined therapy for refractory tachyarrhythmias in infancy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1195.
- Goodacre S., McLeod K.* Paediatric electrocardiography. *Br Med J* 2002; 324: 1382–5.
- Goodwin J. F.* Sudden cardiac death in the young. *Br Med J* 1997; 314: 843.
- Gow R.* Ventricular arrhythmias in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 963.
- Josephson M. E.* Antiarrhythmic agents and the danger of proarrhythmic events. *Ann Intern Med* 1989; 111: 101.
- Kirk C. R., Gibbs J. L., Thomas R.* Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1265.

использовать соответствующее защитное обмундирование на груди, а также более мягкие бейсбольные мячи. Быстрое начало сердечно-легочной реанимации и дефибрилляции сердца с помощью

- Kugler J. D., Danford D. A.* Management of infants, children, and adolescents with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Pediatr* 1996; 129: 324.
- Kugler I. D., Danford D. A., Deal B. J.* et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994; 330: 1481.
- Kusumoto F. M., Goldschlager N.* Device therapy for cardiac arrhythmias. *JAMA* 2002; 287: 1848–52.
- Liberthson R. R.* Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039.
- Link M. S., Wang P. J., Pandian N. G.* et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). *N Engl J Med* 1998; 338: 1805.
- Maron B. J., Gohman T. E., Kyle S. B.* et al. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA* 2002; 287: 1142–6.
- Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C.* et al. Sudden death in young competitive athletes. *JAMA* 1996; 276: 199.
- Miller M. D., Porter C. J., Ackerman M. J.* Diagnostic accuracy of screening electrocardiograms in long QT syndrome I. *Pediatrics* 2001; 108: 8–12.
- Narayan S. M., Cain M. E., Smith J. M.* Atrial fibrillation. *Lancet* 1997; 350: 943.
- Ommen S. R., Odell J. A., Stanton M. S.* Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1429.
- Perry J. C., Garson A. Jr.* Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: Early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1215.
- Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* Low penetrance in the long-QT syndrome: Clinical impact. *Circulation* 1999; 102: 529.
- Ralston M. A., Knilans T. K., Hannon D. W.* et al. Use of adenosine for diagnosis and treatment of tachyarrhythmias in pediatric patients. *J Pediatr* 1994; 124: 139.
- Rankin A. C.* Non-sedating antihistamines and cardiac arrhythmia. *Lancet* 1997; 350: 1115.
- Risser W. L., Anderson S. J., Bolduc S. P.* et al. Cardiac dysrhythmias and sports. *Pediatrics* 1995; 95: 786.
- Splawski I., Timothy K. W., Vincent G. M.* et al. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997; 336: 1562.
- Tan H. L., Hou C. J. Y., Lauer M. R.* et al. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 701.
- Tanel R. E., Walsh E. P., Triedman J. K.* et al. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: Implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr* 1997; 131: 878.
- Tchou P. J., Kadri N., Anderson J.* et al. Automatic implantable cardioverter defibrillators and survival of patients with left ventricular dysfunction and malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988; 109: 529.
- Towbin J. A., Wang Z., Li H.* Genotype and severity of long QT syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 116–21.
- Van Hare G. F.* Indications for radiofrequency ablation in the pediatric population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 952.
- Wellens H. J. J., Brugada P., Penn O. C.* The management of preexcitation syndromes. *JAMA* 1987; 257: 2325.
- Zimetbaum P., Josephson M. E.* Evaluation of patients with palpitations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1369.

Раздел 5

Приобретенные заболевания сердца

Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)

Глава 530

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит включает острый и подострый бактериальный эндокардит, а также небактериальный эндокардит, вызванный вирусами,

грибами и другими микроорганизмами. Заболевание сопровождается большим числом осложнений и значительной летальностью детей и подростков, несмотря на успехи в лечении и профилактике, связанные с антибактериальными препаратами. Невозможность эрадикации возбудителя эндокардита путем профилактического либо раннего адекватного лечения объясняется рядом факторов. Во-первых, природа возбудителя подвержена изменениям. Во-вторых, многие врачи, включая

стоматологов, а также население в целом не имеют достаточных знаний об угрозе инфекционного эндокардита и существующих профилактических мерах. В-третьих, диагностика заболевания затруднена при его длительном течении. Наконец, в последнее время стали выделять группу пациентов особого риска инфекционного эндокардита: лица, которым часто внутривенно вводят лекарственные препараты или у которых установлен внутрисосудистый катетер, пациенты после операций на сердце, а также больные, которые получают иммунодепрессанты. Кроме того, у многих эндокардит развивается на фоне здоровых естественных клапанов. Иногда эндокардит могут вызвать микроорганизмы ротовой флоры даже без проведенных ранее стоматологических процедур.

Этиология. К основным этиологическим факторам эндокардита у детей относят зеленящий стрептококк (α -гемолитический стрептококк) и *Staphylococcus aureus*. Другие микроорганизмы служат этиологическим фактором эндокардита значительно реже, а в 6 % случаев посев крови дает отрицательный результат на всех микроорганизмов (бюкс 530.1). Связь между этиологическим фактором и вариантом врожденного порока, длительностью заболевания или возрастом ребенка отсутствует. Стафилококковый эндокардит чаще всего развивается при отсутствии лежащего в основе заболевания сердца; зеленящий стрептококк обуславливает преимущественное поражение клапанов после стоматологических процедур, а энтерококки группы D — после процедур на мочеполовом тракте или нижнем отделе ЖКТ. *Pseudomonas aeruginosa* или *Serratia* чаще всего обнаруживают в качестве возбудителя у лиц после частого внутривенного введения лекарственных препаратов, а эндокардит грибковой этиологии встречается после открытой операции на сердце. Коагулазанегативные стафилококки распространены у больных с установленным внутривенным катетером.

Эпидемиология. Инфекционный эндокардит часто служит осложнением врожденного либо ревматического порока сердца, но может быть и у детей без аномалий клапанов и сердца в целом. В развитых странах основным предрасполагающим фактором служит врожденный порок сердца. Эндокардит у новорожденных встречается редко; у них он чаще развивается после открытой операции на сердце либо при установке центрального катетера.

◆ **Бюкс 530.1.** Возбудители бактериального эндокардита у детей

Распространенные: естественные клапаны или иные заболевания сердца

Зеленящие стрептококки (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*)

Staphylococcus aureus

Стрептококки группы D (энтерококки) — *S. bovis*, *S. faecalis*

Нераспространенные: естественные клапаны или иные заболевания сердца

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Коагулазанегативные стафилококки

Coxiella burnetti (возбудитель ку-лихорадки)¹

Neisseria gonorrhoeae

*Brucella*¹

*Chlamidia psittaci*¹

*Chlamidia trachomatis*¹

*Chlamidia pneumoniae*¹

*Legionella*¹

*Bartonella*¹

Группа НАСЕК²

*Streptobacillus moniliformis*¹

*Pasteurella multocida*¹

Campylobacter fetus

Результаты посева отрицательны (6 % случаев)

Протезированный клапан

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus aureus

Зеленящие стрептококки

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Дифтероиды

Legionella spp.¹

Группа НАСЕК²

Грибы³

¹ Эти труднокультивируемые бактерии и некоторые грибы могут вызывать эндокардит с отрицательными результатами посева. Для получения адекватных результатов посевов необходима специальная питательная среда, инкубация сроком более 7 дней; в ряде случаев диагностика основана на серологических исследованиях.

² Внесистемная группа труднокультивируемых бактерий НАСЕК включает *Haemophilus* spp. (*H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*), *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.

³ *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Histoplasma capsulatum*.

Пациенты с врожденным пороком сердца, у которых кровь с высокой скоростью выбрасывается через щель или стенозированное отверстие, более

восприимчивы к развитию эндокардита. Вегетации обычно образуются в области эрозии эндокарда или интимы вследствие турбулентного кровотока. Самый высокий риск отмечается у детей с дефектом межжелудочковой перегородки, клапанным поражением левых отделов сердца, а также с оустьями между артериями большого и малого круга кровообращения (включая временный шунт). Наиболее часто эндокардит сопровождает тетраду Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, аортальный стеноз, открытый артериальный проток, транспозицию магистральных артерий, а также шунт Блелока–Тауссиг. У пациентов старшего возраста наличие врожденного двустворчатого аортального клапана и пролапса митрального клапана привносит дополнительный риск эндокардита. Хирургическое лечение по поводу врожденного порока сердца может снизить, но не исключить риск эндокардита, кроме случаев закрытия простого дефекта межжелудочковой перегородки или открытого артериального протока. Особенно высокий риск отмечается у детей, которые перенесли протезирование клапана или хирургическую коррекцию клапанного анастомоза.

Примерно у 30 % детей с инфекционным эндокардитом удается установить предрасполагающий фактор. В 65 % случаев возможным источником бактериемии служат оперативное вмешательство или стоматологическая процедура. Недостаточная гигиена полости рта у детей с цианотическими пороками сердца приводит к существенному повышению риска эндокардита. Частота эндокардита сразу после оперативного вмешательства на сердце относительно низка; в большинстве случаев он имел место ранее.

Клинические проявления (бокс 530.2). Начальные проявления обычно незначительны, особенно если возбудителем выступает зеленающий стрептококк. Длительная лихорадка без иных проявлений (за исключением потери массы тела) на протяжении нескольких месяцев может быть единственным симптомом. Реже начало может быть острым и тяжелым с высокой перемежающейся лихорадкой и недомоганием. В большинстве случаев начало и течение заболевания варьируют между крайними проявлениями. Симптоматика эндокардита обычно неспецифична, включает незначительную лихорадку во второй половине дня, утомляемость, миалгию, артралгию, головную боль, временами — озноб, тошноту и рвоту. Харак-

терно появление нового или изменение существующего сердечного шума, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью. Спленомегалия и петехиальная сыпь встречаются весьма часто. Тяжелые неврологические осложнения, например эмболический инсульт, абсцесс мозга, микотическая аневризма и кровоизлияние, чаще сочетаются с эндокардитом стрептококковой этиологии и могут возникать поздно. К клиническим проявлениям этих осложнений относят менингизм, повышение внутричерепного давления, чувствительные нарушения, очаговые неврологические симптомы. Абсцесс миокарда может развиваться при стафилококковом поражении; прорыв абсцесса в полость перикарда приводит к гнойному перикардиту. ТЭЛА и эмболия иных артерий встречается нечасто, за исключением грибкового поражения. Большинство классических кожных проявлений развивается на позднем этапе, а при соответствующем лечении они отсутствуют вовсе. К этим симптомам относят *узелки Ослера* (болезненные интрадермальные узелки величиной с горошину в подушечках пальцев рук и ног), *пятна Джейнсуа* (безболезненные мелкие эритематозные или геморрагические образования на ладонях и ступнях), а также *продольные подногтевые кровоизлияния*. Эти проявления отражают васкулит, обусловленный циркулирующими комплексами антиген–антитело.

Инфекционный эндокардит диагностируют чаще всего при особо тщательном физикальном и лабораторно-инструментальном исследовании ребенка с наличием у него сопутствующих факторов.

Диагностика. Важнейшую информацию для соответствующего лечения эндокардита удается получить по результатам посева крови. Все остальные лабораторные данные имеют второстепенную значимость (см. бокс 530.2). Кровь для посева берут как можно раньше, даже при хорошем самочувствии ребенка и отсутствии иных физикальных признаков. После тщательной подготовки места пункции берут 3–5 образцов крови. Загрязнение образца крови представляет особую проблему ввиду того, что бактерии кожных покровов способны сами вызывать эндокардит. Время забора крови не имеет особого значения, поскольку бактериемия является относительно постоянной. В 90 % случаев возбудитель дает рост в двух первых посевах. Лабораторию следует уведомить о подозрении на эндокардит, чтобы посев крови осуществляли на

◆ Бокс 530.2. Проявления инфекционного эндокардита

Анамнез

- Врожденное или ревматическое поражение сердца
- Предшествующие стоматологические процедуры, операции на мочевых путях или кишке
- Внутривенное введение лекарственных препаратов
- Применение центрального венозного катетера
- Протезирование клапана сердца

Симптомы

- Артралгия, миалгия
- Боль в груди и животе
- Лихорадка
- Недомогание
- Ночные поты
- Одышка
- Озноб
- Потеря массы тела
- Проявления со стороны ЦНС (инсульт, судороги, головная боль)

Признаки

- Аритмии
- Артрит
- Метастатические очаги инфекции (артрит, менингит, септическая аневризма артерий, перикардит, абсцессы, септическая эмболия легочной артерии)
- Повышение температуры тела
- Появление нового либо изменение существующего шума
- Пятна Джемсу

- Сердечная недостаточность
- Симптом барабанных палочек
- Спленомегалия
- Тахикардия
- Феномены эмболии (пятна Рота, петехии, подногтевые кровоизлияния, узелки Ослера, поражение ЦНС или глазного яблока)

Лабораторные данные

- Анемия
- Гематурия
- Гипергаммаглобулинемия
- Криоглобулинемия
- Лейкоцитоз
- Повышение СОЭ; при сердечной или почечной недостаточности показатель может быть снижен
- Повышение уровня С-реактивного белка
- Положительные результаты посева
- Почечная недостаточность: азотемия, повышение уровня креатина (гломерулонефрит)
- Ревматоидный фактор
- Рентгенография грудной клетки: двусторонние инфильтраты, округлые тени, выпот в плевральную полость
- Снижение уровня комплемента в крови
- Циркулирующие иммунные комплексы
- Эхокардиография: признаки вегетации на клапанах сердца, дисфункция протезированного клапана или околоклапанная регургитация, абсцесс миокарда, клапанная недостаточность

обогащенной среде на более длительное время (более 7 дней) с целью обнаружения труднокультивируемых бактерий или грибов. Антибиотикотерапия снижает вероятность выделения возбудителя до 50–60%. Микробиологическую лабораторию следует уведомить о приеме пациентом антибиотиков, чтобы она использовала более тонкие методы выделения возбудителей. Для определения возбудителей можно использовать соскоб с пораженных участков кожи, а также мочу, синовиальную жидкость, содержимое абсцесса, а при наличии признаков менингита — СМЖ. Серологическая диагностика необходима у пациентов с необычными или труднокультивируемыми микроорганизмами (см. бокс 530.1).

При выявлении инфекции у ребенка с сопутствующим фактором ему необходимо уделять особое внимание. Комбинация М-режима, двухмерной и чреспищеводной эхокардиографии повышает возможности диагностики эндокардита. По данным

исследования в М-режиме удается обнаружить на клапанах вегетации размером более 2–3 мм. Двухмерная эхокардиография позволяет установить размер, форму, локализацию и подвижность вегетаций; в комбинации с доплеровским исследованием удается установить клапанную дисфункцию (недостаточность, стеноз) и ее влияние на функцию левого желудочка. Эхокардиография позволяет оценить риск тромбоэмболических осложнений: патологические образования размером более 1 см и вегетации повышают его. Отсутствие вегетаций не исключает диагноз эндокардита; на ранней стадии заболевания или при сложных врожденных пороках сердца вегетации часто не видны.

Критерии Дьюка помогают поставить диагноз эндокардита. Большие критерии включают: 1) положительный результат посева крови (два отдельных посева для обычного возбудителя, два посева или более для менее распространенного возбудителя); 2) признаки эндокардита по данным эхокар-

диографии (внутрисердечное объемное образование на клапане или в другом месте, абсцесс, вновь появившаяся околочлапанная регургитация при протезированном клапане или клапанная регургитация). Малые критерии включают наличие predisposing факторов, лихорадку, кожные эмболические проявления, иммунокомплексные поражения (гломерулонефрит, артрит, ревматоидный фактор, узелки Ослера, пятна Рота), одиночный положительный посев крови или серологические признаки инфекции, а также эхокардиографические проявления без описанных выше признаков для больших критериев. Окончательный диагноз эндокардита позволяет поставить наличие 2 больших критериев, 2 большого и 3 малых либо 5 малых критериев.

Прогноз и осложнения. До открытия антибиотиков инфекционный эндокардит считался смертельным заболеванием. В настоящее время, несмотря на антибактериальную терапию, летальность при нем сохраняется на уровне 20–25 %. Тяжелые осложнения развиваются у 50–60 % детей с подтвержденным инфекционным эндокардитом, чаще сердечная недостаточность, обусловленная вегетациями митрального и аортального клапанов. Абсцесс миокарда и токсический миокардит также способны привести к сердечной недостаточности без характерных аускультативных данных. Основная опасность связана с эмболией сосудов большого круга кровообращения, часто в сочетании с проявлениями со стороны ЦНС. ТЭЛА может наблюдаться у ребенка с дефектом межпредсердной перегородки или тетрадой Фалло, хотя тяжелая, угрожающая жизни ТЭЛА отмечается редко. К иным осложнениям относят микотическую аневризму, разрыв синуса Вальсальвы, обструкцию клапанного отверстия вследствие крупных вегетаций, приобретенный дефект межжелудочковой перегородки, а также АВ-блокаду как следствие поражения (абсцесса) проводящей системы сердца. Дополнительные осложнения включают менингит, остеомиелит, артрит, абсцесс почки и иммунокомплексный гломерулонефрит.

Лечение. Антибиотикотерапию следует начать, как только установлен окончательный диагноз. При высокой вирулентности возбудителя даже небольшая задержка лечения может привести к существенному повреждению эндокарда и тяжелым осложнениям. Выбор антибиотика, пути введения и длительности лечения основывается на данных

табл. 530.1. Высокая бактерицидная сывороточная концентрация препарата должна поддерживаться достаточно долго с целью эрадикации микроорганизмов, которые расположены в глубоких слоях вегетаций, где отсутствуют кровеносные сосуды. С целью подавления размножения бактерий в центре этих образований необходимо поддерживать концентрацию препарата, в 5–20 раз превышающую минимальную подавляющую концентрацию *in vitro*. Для полной организации вегетации требуется несколько недель; лечение должно продолжаться на протяжении всего этого периода, чтобы избежать рецидивов. Рекомендуемый общий срок лечения составляет 4–6 нед. После каждого введения антибиотика по результатам сравнения двух проб сыворотки соотношение бактерицидных концентраций должно составлять 1:8. В зависимости от клинического и лабораторного ответа на лечение антибиотикотерапию можно изменять, например увеличивать срок лечения. При высокочувствительных штаммах зеленищающего стрептококка некоторым пациентам рекомендуют краткие курсы перорального приема пенициллинов. При нестафилококковом поражении бактериемия может разрешиться в течение 24–48 ч, а лихорадка исчезает на 5–6-й день адекватной антибиотикотерапии. Ликвидация стафилококковой инфекции требует большего времени.

Для лечения сердечной недостаточности назначают сердечные гликозиды, диуретики и диету с ограничением поваренной соли. Хирургическое лечение при инфекционном эндокардите показано в случае тяжелого поражения митрального или аортального клапана в сочетании со стойкой сердечной недостаточностью. Редко требуется оперативное вмешательство по неотложным показаниям (например, при микотической аневризме, разрыве синуса аорты или появлении регургитации в области внутрисердечной заплаты). Другие показания к оперативному вмешательству включают неспособность эрадикации возбудителя из крови в условиях адекватной антибиотикотерапии, абсцесс миокарда, рецидивирующую тромбоэмболию, а также увеличение размеров вегетаций на фоне консервативного лечения. Несмотря на необходимость максимально продолжительной антибиотикотерапии в предоперационном периоде, острая инфекция не является противопоказанием к оперативному вмешательству у ребенка в критическом состоянии вследствие тяжелых гемодинамических

Таблица 530.1

Лечение инфекционного эндокардита

Возбудитель	Препарат	Доза	Путь введения	Длительность терапии (нед.)
Зеленящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i> (минимальная подавляющая концентрация $\leq 0,1$ мкг/мл)	(1) Бензатинбензилпенициллин или	200 000–300 000 ЕД/кг/сут каждые 4 ч, но не более 20 000 000 ЕД/сут	В/в	4–6
	(2) Бензатинбензилпенициллин + Гентамицин	Аналогично (1) 3–7,5 мг/кг/сут, каждые 8 ч, но не более 240 мг/сут	В/в В/в	2–4 2
Зеленящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i> (минимальная подавляющая концентрация $\geq 0,1$ мкг/мл)	(3) Бензатинбензилпенициллин + Гентамицин	Аналогично (2)	В/в	4–6
		Аналогично (2)	В/в	2
Зеленящие стрептококки или энтерококки (<i>S. bovis</i> или <i>Streptococcus faecalis</i>) (минимальная подавляющая концентрация $> 0,5$ мкг/мл)	(4) Бензатинбензилпенициллин или Ампициллин	Аналогично (2) 300 мг/кг/сут, каждые 4–6 ч, но не более 12 г/сут	В/в В/в	4–6 4–6
	+ Гентамицин	Аналогично (2)	В/в	4–6
	(5) Ванкомицин +	40–60 мг/кг/сут каждые 8–12 ч, но не более 2 г/сут	В/в	4–6
Зеленящие стрептококки, <i>S. bovis</i> ¹ (при аллергии к пенициллину ²)	(6) Гентамицин при устойчивости ¹	Аналогично (2)	В/в	4–6
	(7) Нафциллин или Оксациллин + при необходимости гентамицин	200 мг/кг каждые 4–6 ч, но не более 12 г/сут Аналогично (2)	В/в В/в	6–8 1–2
<i>S. aureus</i> (метициллинуустойчивые штаммы) (при аллергии к пенициллину)	(8) Ванкомицин + при необходимости триметоприм/сульфаметоксазол	Аналогично (5)	В/в	6–8
		12 мг/кг/сут триметоприм каждые 8 ч, но не более 1 г/сут	В/в, внутрь	4–8
<i>S. aureus</i> (при наличии протезированного клапана сердца, при условии чувствительности к метициллину ³)	(9) Нафциллин + Гентамицин + при необходимости рифампицин	Аналогично (7)	В/в	6–8
		Аналогично (2)	В/в	2
		10–20 мг/кг/сут каждые 12 ч, но не более 600 мг/сут	Внутрь	≥ 6
<i>S. aureus</i> (при наличии протезированного клапана сердца, при условии устойчивости к метициллину)	(10) Ванкомицин + Гентамицин + при необходимости рифампицин	Аналогично (5)	В/в	6–8
		Аналогично (9)	В/в	2
		Аналогично (9)	Внутрь	≥ 6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(11) Ванкомицин + при необходимости рифампицин	Аналогично (5)	В/в	6–8
		Аналогично (9)	Внутрь	6–8
<i>Haemophilus spp.</i>	(12) Ампициллин + при необходимости гентамицин	Аналогично (4)	В/в	4–6
		Аналогично (2)	В/в	2–4
Возбудитель неизвестен: послеоперационный период	(13) Ванкомицин + Гентамицин	Аналогично (5)	В/в	6–8
		Аналогично (2)	В/в	2–4
не связано с операцией	(14) Нафциллин или Ванкомицин + Гентамицин + при необходимости ампициллин	Аналогично (7)	В/в	6–8
		Аналогично (5)	В/в	6–8
		Аналогично (2)	В/в	2–4
		Аналогично (4)	В/в	6–8

¹ Дополнительное назначение гентамицина показано при относительной резистентности возбудителей. Через 1 ч после инфузии необходимо оценить уровень ванкомицина в плазме крови (целевой уровень — 30–45 мкг/мл). Подбор дозы осуществляется в соответствии с концентрацией ванкомицина.

² При аллергии к пенициллину необходимо рассмотреть вопрос десенсибилизации. Цефалоспорины не показаны.

³ Может потребоваться замена протезированного клапана.

Таблица 530.2

**Рекомендации Американской кардиологической ассоциации по профилактике
бактериального эндокардита**

Стоматологические и иные вмешательства в ротовой полости; хирургия верхних дыхательных путей либо пищевода	
Большинство пациентов	Амоксициллин внутрь Взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг за 1 ч до процедуры
Пациенты, не способные принимать препараты внутрь	Ампициллин для в/м или в/в введения Взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг за 30 мин до процедуры
Пациенты с аллергией к ампициллину и амоксициллину	Клиндамицин внутрь Взрослые — 600 мг; дети — 20 мг/кг за 1 ч до процедуры или Цефалексин* или цефадроксин* внутрь Взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг за 1 ч до процедуры или Азитромицин или кларитромицин внутрь Взрослые — 500 мг; дети — 15 мг/кг за 1 ч до процедуры
Пациенты с аллергией к ампициллину и амоксициллину, не способные принимать препараты внутрь	Клиндамицин для в/в введения Взрослые — 600 мг; дети — 20 мг/кг за 30 мин до процедуры или Цефазолин для в/в введения Взрослые — 1 г; дети — 25 мг/кг за 30 мин до процедуры
Оперативные вмешательства и инструментальные процедуры на ЖКТ или мочеполовом тракте	
Пациенты высокого риска	Ампициллин для в/м или в/в введения Взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг + Гентамицин для в/м или в/в введения 1,5 мг/кг (максимальная доза — 120 мг) за 30 мин до процедуры + через 6 ч после процедуры Ампициллин для в/м или в/в введения или амоксициллин внутрь Взрослые — 1 г; дети — 25 мг/кг
Пациенты высокого риска с аллергией к ампициллину и амоксициллину	Ванкомицин для в/в введения Взрослые — 1 г; дети — 20 мг/кг в течение 1–2 ч + Гентамицин для в/м или в/в введения 1,5 мг/кг (максимальная доза — 120 мг), необходимо завершить инъекцию/инфузию за 30 мин до начала процедуры
Пациенты умеренного риска	Амоксициллин внутрь: взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг за 1 ч до процедуры или Ампициллин для в/м или в/в введения: взрослые — 2 г; дети — 50 мг/кг за 30 мин до процедуры
Пациенты умеренного риска с аллергией к ампициллину и амоксициллину	Ванкомицин для в/в введения Взрослые — 1 г; дети — 20 мг/кг в течение 1–2 ч; завершить инфузию за 30 мин до процедуры

* Цефалоспорины не следует использовать у пациентов с аллергической реакцией немедленного типа к пенициллинам.

Пациенты высокого риска: протезированные клапаны сердца (включая аллотрансплантат), эндокардит в анамнезе, сложный цианотический врожденный порок сердца (например, транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло, единый желудочек), шунты или анастомозы для сброса крови из большого в малый круг кровообращения.

Пациенты умеренного риска: большинство иных врожденных пороков сердца (за исключением перечисленных выше и ниже), приобретенное поражение клапанов (например, ревматической этиологии), гипертрофическая кардиомиопатия.

Пациенты минимального риска (профилактика не рекомендуется): изолированный дефект межпредсердной перегородки по типу ostium secundum, состояние после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой, межпредсердной перегородки, открытого артериального протока (без остаточных явлений через 6 мес. после операции), перенесенная операция аортокоронарного шунтирования, функциональный шум сердца, болезнь Kawasaki в анамнезе или ревматизм без поражения клапанов, имплантированный кардиостимулятор или дефибриллятор.

Сведения относительно риска пролапса митрального клапана противоречивы. Последние рекомендации Американской кардиологической ассоциации относят пролапс митрального клапана с регургитацией и/или утолщением створок к группе умеренного риска; пролапс митрального клапана без регургитации — к группе минимального риска (дополнительные сведения имеются в специальной литературе, ее перечень представлен в конце главы).

Dajani A. S., Taubert K. A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association JAMA 1997.

Таблица 530.3

Процедуры и рекомендации по профилактике эндокардита

Профилактика эндокардита рекомендуется ^a	Профилактика эндокардита не рекомендуется
<i>Стоматологические процедуры</i>	<i>Стоматологические процедуры</i>
Экстракция зубов	Реконструктивная стоматология ^a (оперативные вмешательства и протезирование) с установкой ретракционной нити или без таковой ^f
Манипуляции на периодонте, включая оперативные вмешательства, снятие зубного камня, в том числе и в области корня зуба, зондирование	Местные инъекции анестетика (за исключением интралигаментарных инъекций)
Протезирование зубов, повторное протезирование при отколе зуба	Эндодонтия, после постановки и фиксации материала
Манипуляции на канале корня зуба (депульпирование) или хирургическое вмешательство за пределами верхушки зуба	Установка резинового изолятора слюны
Поддесневая установка нити или полосок с антибиотиком	Удаление швов в послеоперационном периоде
Первичное наложение ортодонтических аппаратов, но не скоб	Установка съемных протезов или ортодонтических аппаратов
Интралигаментарное местное введение анестетика	Получение зубного отпечатка
Чистка зубов или протезов при высокой вероятности кровотечения	Применение препаратов фтора
<i>Дыхательная система</i>	Рентгенография ротовой полости
Тонзиллэктомия и/или аденоидэктомия	Подбор ортодонтических аппаратов
Хирургические операции с повреждением слизистой оболочки дыхательных путей	Прорезывание молочных зубов
Бронхоскопия жестким бронхоскопом	<i>Дыхательная система</i>
<i>ЖКТ^b</i>	Интубация трахеи
Склеротерапия при варикозном расширении вен пищевода	Бронхоскопия с помощью гибкого бронхоскопа с биопсией или без нее ^c
Бужирование при стриктурах пищевода	Парацентез барабанной перепонки
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	<i>ЖКТ</i>
Операции на желчных путях	Чреспищеводная эхокардиография ^d
Операции с повреждением слизистой оболочки кишки	Эндоскопическое исследование с биопсией или без нее ^e
<i>Мочеполовой тракт</i>	<i>Мочеполовой тракт</i>
Цистоскопия	Роды через естественные родовые пути ^f
	Роды путем кесарева сечения
	При отсутствии инфицированных тканей: установка мочевого катетера расширение канала шейки матки и выскабливание полости матки искусственный аборт стерилизация установка и удаление ВМС
	<i>Прочее</i>
	Катетеризация камер сердца, включая баллонную ангиопластику
	Имплантация кардиостимулятора, дефибриллятора; установка стента коронарных артерий
	Разрез или биопсия кожных покровов после адекватной обработки операционного поля
	Удаление крайней плоти

^a Профилактика рекомендуется пациентам из групп высокого и умеренного риска.^b Профилактика рекомендуется пациентам из группы высокого риска; в группе умеренного риска — по необходимости.^c Включает пломбирование зубов при кариесе и протезирование при отсутствии зубов.^d Профилактика проводится по необходимости в группе высокого риска.

нарушений, связанных с инфекционным эндокардитом. Удаление вегетаций, а иногда и протезирование клапана могут спасти жизнь; длительная антибиотикотерапия в большинстве случаев предупреждает повторное инфицирование. Замена инфицированного протезированного клапана представляет большой риск.

Грибковый эндокардит с трудом поддается лечению и имеет неблагоприятный прогноз независимо от лечения. Его развитие наиболее вероятно после операции на сердце, а также у ослабленных больных или в случае иммунодефицита. К препаратам выбора относят амфотерицин В и фторцитозин. Предпринимались попытки иссечения инфицированных тканей в ходе оперативного вмешательства, однако эффективность этого метода невелика.

Профилактика. Антибиотикопрофилактика перед разнообразными процедурами, включая чистку зубов и иные стоматологические вмешательства, снижает вероятность инфекционного эндокардита у предрасположенных пациентов (табл. 530.2 и 530.3). Необходимо обучать пациентов профилактике эндокардита, особенно в подростковом и молодом взрослом возрасте, когда знания о врожденной патологии сердца часто недостаточны. Активное лечение сепсиса и местных инфекций, а также соблюдение правил асептики в ходе операции на сердце и его катетеризации снижают вероятность инфекционного эндокардита.

ЛИТЕРАТУРА

- Bayer A. S., Bolger A. F., Taubert K. A. et al.* Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936–48.
- Bouza E., Menashe V., Munoz P. et al.* Infective endocarditis — a prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298–307.
- Dajani A. S., Taubert K. A., Wilson W. et al.* Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794.
- Ellis M. E., Al-Abdely H., Sandridge A. et al.* Fungal endocarditis: Evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50–62.
- Ferrieri P., Gewitz M. H., Berger M. et al.* Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002; 109: 931–43.
- Gonzalez-Juanatey C., Gonzalez-Gay M., Lorca J. et al.* Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 9–19.
- Hoen B., Alia F., Selton-Suty C. et al.* Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75–80.
- Martin J. M., Neches W. H., Wald E. R.* Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Infect Dis* 1997; 24: 669.
- Milazzo A. S. Jr., Li J. S.* Bacterial endocarditis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 799–801.
- Morris C. D., Reller M. D., Menashe V. D.* Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart disease. *JAMA* 1998; 279: 599.

Глава 531

Ревматические пороки сердца

Ревматическое поражение клапанов сердца и эндокарда — наиболее тяжелое последствие ревматизма (см. т. 3, гл. 215). Клапанные повреждения появляются в виде мелких бородавчатых образований, состоящих из фибрина и клеток крови, вдоль границы одного или нескольких клапанов сердца. Чаще всего поражается митральный клапан, несколько реже — аортальный; клапаны правого отдела сердца поражаются редко. По мере стихания воспаления бородавчатые образования обычно исчезают, а им на смену приходит рубцовая ткань. При новой атаке ревматизма появляются новые бородавчатые образования в непосредственной близости от предыдущих с поражением пристеночного эндокарда и хорд.

Варианты клапанного поражения

Митральная недостаточность

Патофизиология. Митральная недостаточность возникает в результате структурных изменений клапана, чаще всего утраты части клапанных тканей и утолщения сухожильных хорд. При острой ревматической лихорадке с тяжелым поражением сердца причиной сердечной недостаточности служит комбинация митральной недостаточности и воспалительного поражения перикарда, миокарда, эндокарда и эпикарда. Из-за высокой нагрузки объемом и активного воспалительного процесса левый желудочек увеличивается. Вследствие регургитации крови в левое предсердие эта камера увеличи-

вается. Повышение давления в левом предсердии приводит к застойным явлениям в легких и левожелудочковой недостаточности. С течением времени возможно спонтанное улучшение состояния, даже у пациентов с тяжелыми начальными проявлениями митральной недостаточности. Хроническое поражение в итоге имеет легкую или умеренную степень тяжести, а симптоматика у пациента часто отсутствует. Более чем у 50 % детей с острой митральной недостаточностью по прошествии года шум в области митрального клапана исчезает. При тяжелой митральной недостаточности давление в легочной артерии начинает повышаться, правый желудочек и предсердие расширяются, что в итоге влечет недостаточность правых отделов сердца.

Клинические проявления. Физикальные признаки митральной недостаточности зависят от ее степени. При легком поражении признаки сердечной недостаточности обычно отсутствуют, прекордиальный толчок не определяется, при аускультации удается выслушать высокочастотный пансистолический шум на верхушке, который распространяется в область подмышечной впадины. При тяжелой митральной недостаточности возможны проявления сердечной недостаточности. Сердце увеличено, верхушечный толчок усилен, а на верхушке определяется систолическое дрожание. II тон сердца может быть усилен в случае легочной гипертензии. Часто выслушивается громкий III тон сердца, а также верхушечный пансистолический шум, который распространяется в подмышечную область. Как проявление недостаточности митрального клапана в момент прохождения большого объема крови может появляться кратковременный громкий мезодиастолический шум. Обнаружение диастолического шума вовсе не означает обязательное наличие митрального стеноза. Для развития последнего требуется несколько лет; кроме того, при митральном стенозе диастолический шум большей продолжительности с пресистолическим усилением.

При легком поражении электрокардиографические и рентгенологические данные в норме. В случае более выраженной митральной недостаточности на ЭКГ отмечаются расщепленный зубец P, признаки гипертрофии левого желудочка, а также сопутствующая гипертрофия правого желудочка при легочной гипертензии. На *рентгенограмме грудной клетки* расширена тень левого предсердия и желудочка. Иногда отмечаются застойные

явления в сосудах корня легких как проявление легочной венозной гипертензии. Кальцификация створок митрального клапана у детей встречается нечасто. *Эхокардиография* выявляет увеличение левого предсердия и желудочка; доплеровское исследование позволяет оценить степень митральной недостаточности. *Катетеризацию сердца* и вентрикулографию левого желудочка проводят в том случае, если после всех неинвазивных исследований сохраняются сомнения в плане диагноза. Степень заполнения контрастным веществом левого предсердия в ходе вентрикулографии левого желудочка используется для качественной оценки тяжести митральной недостаточности.

Осложнения. Тяжелая митральная недостаточность может приводить к сердечной недостаточности, которая провоцируется прогрессированием ревматического процесса, фибрилляцией предсердий либо инфекционным эндокардитом. Последствия хронической митральной недостаточности могут проявиться по прошествии многих лет в виде правожелудочковой недостаточности, а также предсердной и желудочковой аритмии.

Лечение. Пациентам с легкой митральной недостаточностью проводят лишь профилактику рецидивов ревматизма. Лечение осложненной сердечной недостаточности (см. гл. 535), аритмий (см. гл. 529) и инфекционного эндокардита (см. гл. 530) описано в соответствующих главах. Препараты, снижающие постнагрузку (каптоприл, гидралазин), могут ограничить объем регургитации и сохранить функцию левого желудочка. Хирургическое лечение показано тем пациентам, у которых, несмотря на адекватное консервативное лечение, рецидивируют эпизоды сердечной недостаточности, одышки при умеренной физической нагрузке и прогрессирующей кардиомегалии, часто в сочетании с легочной гипертензией. Несмотря на то что аннулопластика дает хорошие результаты у некоторых детей и подростков, может потребоваться протезирование клапана. Перед выполнением стоматологических или хирургических процедур пациентам показана антибиотикопрофилактика бактериального эндокардита. Рутинного приема антибиотиков для профилактики ревматизма в данном случае недостаточно.

Митральный стеноз

Патофизиология. Митральный стеноз ревматического происхождения возникает в результате фиброза митрального кольца, образования спаек

между створками, контрактуры с течением времени самих створок, хорд и сосочковых мышц. Для полного развития порока требуется 10 лет и более, хотя иногда этот процесс может ускоряться. Ревматический митральный стеноз редко встречается в педиатрической практике и обычно остается недиагностированным, пока пациент не станет взрослым. Выраженный митральный стеноз приводит к увеличению давления, увеличению и гипертрофии левого предсердия, легочной венозной гипертензии, росту легочного сосудистого сопротивления и легочной гипертензии. Развивается дилатация и гипертрофия правого желудочка и правого предсердия, за которыми следует недостаточность правых отделов сердца.

Клинические проявления. В большинстве случаев отмечается тесная связь между симптоматикой и тяжестью обструкции. У пациентов с легким пороком симптоматика отсутствует. Более тяжелая обструкция сопровождается сниженной переносимостью физической нагрузки и одышкой. Критический стеноз приводит к ортопноэ, ночным приступам сердечной астмы, отеку легких, предсердной аритмии. При развитии легочной гипертензии дилатация правого желудочка может приводить к функциональной трикуспидальной недостаточности, гепатомегалии, асциты и периферическим отекам. Иногда отмечается кровохарканье, обусловленное разрывом бронхиальных или плевральных прикорневых вен либо инфарктом легкого.

Венозное давление в яремной вене повышается при тяжелом течении в сочетании с сердечной недостаточностью, поражением трехстворчатого клапана или выраженной легочной гипертензией. При легком поражении размер сердца обычно нормальный, однако умеренная кардиомегалия характерна для тяжелого митрального стеноза. Выраженное увеличение сердца отмечается при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. При высоком давлении в легочной артерии пальпаторно определяется систолическое выбухание правого желудочка по парастернальной линии. Важным аускультативным признаком в данном случае служит громкий I тон сердца, щелчок открытия митрального клапана и длинный низкочастотный громкий митральный диастолический шум с пресистолическим усилением на верхушке. Митральный диастолический шум у пациентов с сердечной недостаточностью может в действительности отсутствовать. Иногда отмечается пансистолический шум вслед-

ствие трикуспидальной недостаточности. В условиях легочной гипертензии легочный компонент II тона усиливается. Ранний диастолический шум может быть вызван сопутствующей аортальной недостаточностью или вторичной недостаточностью клапана легочной артерии.

Данные *электрокардиографического* и *рентгенографического исследования* при легком поражении обычно в норме. В тяжелых случаях на ЭКГ определяют высокий остроконечный расщепленный зубец P и различную степень гипертрофии правого желудочка. Фибрилляция предсердий — распространенный поздний признак митрального стеноза. Умеренное или тяжелое поражение сопровождается рентгенологическими признаками увеличения левого предсердия, расширением тени легочной артерии и правых отделов сердца; в области митрального клапана могут отмечаться кальцификаты. Тяжелая обструкция сочетается с перераспределением легочного кровотока таким образом, что верхушки легких начинают получать большее кровоснабжение (обратная ситуация по сравнению с нормой). В ходе *эхокардиографии* отмечают отчетливое сужение отверстия митрального клапана во время диастолы и увеличение левого предсердия; доплеровское исследование позволяет оценить градиент давления по обе стороны митрального клапана. *Катетеризация сердца* обеспечивает количественную определение диастолического градиента по обе стороны митрального клапана, а также степень повышения давления в легочной артерии.

Лечение. Хирургическое лечение показано пациентам с клиническими признаками и гемодинамическими проявлениями тяжелой обструкции, но до развития тяжелых признаков, описанных выше. Вальвотомия или баллонная вальвулопластика обычно дают хорошие результаты; протезируют клапан в случае крайней необходимости. Баллонную вальвулопластику проводят пациентам с характерной клинической симптоматикой и стенозированным, но сохраняющим гибкость и некальцифицированным клапаном при отсутствии предсердной аритмии или тромбов.

Аортальная недостаточность

При хронической ревматической аортальной недостаточности склероз аортального клапана приводит к деформации и сокращению створок клапана. Регургитация кровотока влечет переполне-

ние объемом левого желудочка с его дилатацией и гипертрофией. Комбинированная митральная и аортальная недостаточность встречается более часто по сравнению с изолированным поражением аортального клапана.

Клинические проявления. Симптоматика обычно отсутствует, за исключением случаев тяжелой аортальной недостаточности. Большой сердечный выброс и усиленные сокращения левого желудочка могут приводить к сердечбиению. Причиной потливости и непереносимости жары служит вазодилатация. Одышка при физической нагрузке может прогрессировать с развитием ортопноэ и отека легких; значительная физическая нагрузка способна вызвать приступ стенокардии. Иногда отмечаются ночные приступы, сопровождающиеся потливостью, тахикардией, болью в груди и артериальной гипертензией.

Пульсовое давление обычно повышено, на периферических артериях отмечается скачущий пульс. Систолическое АД также повышено, а диастолическое снижено. При тяжелой аортальной недостаточности сердце увеличено, при пальпации прекардиальной области определяется верхушечный толчок, обусловленный левым желудочком, возможно диастолическое дрожание. Типичный шум начинается сразу после II тона сердца и продолжается до конца диастолы; он выслушивается сверху, а также над средней третью левого края грудины с распространением в область верхушки сердца и аорты. Этот шум высокочастотный дующий и легко выслушивается на полном выдохе с помощью стетоскопа, плотно прижатого к грудной стенке больного, слегка наклоненного вперед. Причиной мезосистолического шума часто служит увеличение ударного объема. Иногда выслушивается верхушечный пресистолический шум — шум Флинта, — напоминая аускультативные данные при митральном стенозе. Причиной его служит выраженная аортальная регургитация в фазу диастолы, которая предотвращает полное раскрытие митрального клапана.

На рентгенограмме грудной клетки увеличение левого желудочка и аорты. Данные ЭКГ могут быть нормальными, однако в тяжелых случаях появляются признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения реполяризации и высокие зубцы R. Эхокардиография отмечает увеличение левого желудочка и диастолическое дрожание или колебательные движения створок митрального

клапана, обусловленные регургитацией кровотока из аортального клапана. Допплеровское исследование отражает степень обратного кровотока через аортальный клапан в левый желудочек. При недостаточной информативности эхокардиографии прибегают к *катетеризации сердца*.

Прогноз и лечение. Легкая и умеренная степень порока легко переносится пациентами. У многих подростков с выраженной недостаточностью аортального клапана симптоматика отсутствует; хорошая переносимость порока сохраняется и в возрасте 30–40 лет. В отличие от митральной аортальной недостаточности не подвергается обратному развитию. У пациентов с комбинированным поражением клапанов возможно по прошествии 1–2 лет поражение аортального клапана после острого приступа ревматизма. Лечение включает препараты, снижающие постнагрузку (например, каптоприл, гидралазин), профилактику рецидива острого ревматизма и инфекционного эндокардита. Хирургическое лечение (протезирование клапана) следует проводить до появления сердечной недостаточности, отека легких или стенокардии, когда в ходе эхокардиографии определяется снижение функции миокарда в виде увеличения левого желудочка. Возможность хирургического вмешательства необходимо рассматривать при первых симптомах заболевания, изменении сегмента ST на ЭКГ либо снижении фракции выброса левого желудочка.

Поражение трехстворчатого клапана

Первичное поражение трехстворчатого клапана как следствие ревматизма отмечается редко. *Трикуспидальная недостаточность* чаще обусловлена дилатацией правого желудочка при нелеченных пороках левых отделов сердца. К признакам трикуспидальной недостаточности относят выраженную пульсацию яремных вен, систолическую пульсацию печени, дующий пансистолический шум внизу у левого края грудины, который усиливается во время вдоха. Часто встречается сопутствующее поражение митрального или аортального клапана с наличием или отсутствием фибрилляции предсердий. При успешном лечении сердечной недостаточности, обусловленной поражением левых отделов сердца, признаки трикуспидальной недостаточности становятся менее интенсивными или исчезают. В редких случаях может потребоваться вальвулопластика трехстворчатого клапана.

Поражение клапана легочной артерии

Недостаточность клапана легочной артерии обычно функциональная вследствие легочной гипертензии, а также тяжелого митрального стеноза. Шум Грэма Стилла сходен с шумом при аортальной недостаточности, но скачущий пульс на периферических артериях отсутствует. Диагноз подтверждают по данным двухмерной эхокардиографии и доплеровского исследования.

ЛИТЕРАТУРА

Figueroa F. E., Fernandez M. S., Valdes P. et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis

of rheumatic carditis: Long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001; 85: 407–10.

Griffiths S. P., Gersony W. M. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): A comparative study of two decades. *J Pediatr* 1990; 116: 882.

Holmes D. R., Nishimura R. A., Reeder G. S. Aortic and mitral balloon valvuloplasty: Emergence of a new percutaneous technique. *Int J Cardiol* 1987; 16: 227.

Narula J., Chandrasekhar Y., Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1999; 100: 1576–81.

Stollerman G. H. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 806–14.

Westlake R. M., Graham T. P., Edwards K. M. An outbreak of acute rheumatic fever in Tennessee. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 97.

Раздел 6

Заболевания миокарда и перикарда

Дэниел Бернстайн (*Daniel Bernstein*)

Глава 532

Заболевания миокарда

На ранней стадии большинства врожденных пороков сердца функция миокарда у детей относительно сохранена. При некоторых врожденных пороках (со сбросом крови слева направо) миокард может функционировать на уровне выше нормы (состояния повышенного сердечного выброса). У детей с неоперированным врожденным пороком сердца, длительной перегрузкой сердца объемом и давлением, а также с хронической гипоксией может в итоге развиться дисфункция миокарда. У большинства детей причины поражения миокарда не связаны с врожденными пороками сердца (табл. 532.1).

Кардиомиопатии разделяют на первичные, или идиопатические (с неизвестной причиной), и вторичные (развившиеся в результате инфекций, эндокринных заболеваний, нарушения метаболизма и питания, нейромышечных заболеваний, болезни крови и опухолей). Методы молекулярной

биологии определили особые причины тех некоторых кардиомиопатий, которые ранее относились к идиопатическим. В одних случаях обнаружены особые дефекты генов; в других с помощью ПЦР выявлен вирусный геном, свидетельствуя о прошедшем либо хроническом вирусном миокардите. Классификация кардиомиопатий основана на ведущих структурных и функциональных нарушениях: *дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия* (табл. 532.2). Распространенность кардиомиопатий в период новорожденности составляет 10:100 000 живых новорожденных, среди всех детей распространенность дилатационной кардиомиопатии — 36:100 000, а гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии — 2:100 000 человек.

532.1. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Патофизиология. Дилатационная кардиомиопатия характеризуется кардиомегалией вследствие избыточной дилатации желудочков, преимуще-

Таблица 532.1

Этиология заболеваний миокарда

Наследственные заболевания
Синдромы митохондриальной миопатии*
Гипертрофическая кардиомиопатия*
Миопатия Дюшенна*
Иные миопатии (Беккера, газово-плечевая миопатия)
Атрофическая миотония
Синдром Кирнса–Сейра (прогрессирующая наружная офтальмоплегия)
Атаксия Фридрейха
Гемохроматоз
Болезнь Фабри
Первичный фиброэластоз эндокарда
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (семейная, энтеровирусная, аутоиммунная)
Аритмогенная дисплазия правого желудочка (наследственная и ненаследственная)
Инфекции
Возбудители вирусных инфекций: вирусы Коксаки групп А и В*, аденовирусы*, ВИЧ, эховирусы, вирус краснухи, вирус <i>Varicella-zoster</i> (ветряная оспа), вирусы гриппа, эпидемического паротита, Эпштейна–Барр, кори, полиомиелита
Риккетсии: орнитоз, ку-лихорадка (возбудитель – <i>Coxiella</i>), пятнистая лихорадка Скалистых гор
Бактерии: дифтерия, микоплазменные инфекции, менингит, лептоспироз, болезнь Лайма, брюшной тиф, туберкулез, стрептококковые инфекции, листериоз
Паразиты: болезнь Шагаса, токсоплазмоз, лямбдаоз (возбудитель – гельминт <i>Loa loa</i>), токсокароз (возбудитель – <i>Toxocara canis</i>), шистосомоз, цистицеркоз, эхинококкоз, трихинеллез
Грибы: гистоплазмоз, кокцидиомикоз, актиномикоз
Нарушения обмена веществ, эндокринной системы
Болезнь Помпе
Синдромы дефицита карнитина*
Мукополисахаридозы
Бери-бери (дефицит тиамина)
Кешанская болезнь (дефицит селена)
Квашиоркор
Гипертиреоз
Карциноид
Феохромоцитом
Гиперхолестеринемия
Дети матерей с диабетом*
Сфинголипидозы
3-метилглутаконовая ацидурия II типа

Заболевания соединительной ткани, гранулематозные и инфильтративные заболевания

СКВ
Дети матерей с СКВ
Склеродермия
Васкулит Черджа–Строс
Ревматоидный артрит
Ревматическая лихорадка
Саркоидоз
Амилоидоз
Дерматомиозит
Узелковый полиартериит
Лейкозы
Лекарственные препараты и токсины
Доксорубин (адриамицин)*
Циклофосфамид
Хлорохин
Эметин (ипекуана)
Гемосидероз
Сульфониламиды
Месалезин
Хлорамфеникол
Аллергические реакции
Алкоголь
Облучение
Лечебные средства на основе трав (стебелист мощный)
Поражения коронарных артерий
Болезнь Кавасаки*
Некроз меди
Аномалии левой коронарной артерии
Прочие причины
Анемия*
Серповидноклеточная анемия*
Синдром Леффлера
Эндомиокардиальный фиброз
Гипоксия и ишемия
Послеродовая кардиомиопатия
Аномалия правого желудочка Ула
Гистиоцитозная кардиомиопатия
Острый некротический эозинофильный миокардит
Рестриктивная кардиомиопатия
Длительные тахикардии

* Относительно распространенная причина миокардита – кардиомиопатии.

Таблица 532.2

Кардиомиопатии

Показатель	Дилатационная	Гипертрофическая	Аритмогенная	Рестриктивная
Распространенность	50:100 000	1:500	Неизвестно	Неизвестно
Наследование	30 % — АДН, АРН, X-сцепленное и митохондриальное наследование	50 % — АДН	30 % — АДН, редко — АРН (болезнь Наксоса)	Неизвестно
Гены	Дистрофина Тафазина Тропонина Т Саркогликана Актина Тяжелой цепи миозина Ламина А/С Десмина Тропомиезина Винкулина Участок митохондриальной ДНК, кодирующий лизин-ую тРНК	Тяжелых цепей миозина Тропонина Т или I Тропомиезина К Миозинсвязывающего протеина С α-актина 1-й или 2-й легкой цепи миозина Титина	Плакоглобина Десмоплакина Рецептора рианоидина	Не установлено
Внезапная смерть	Да	В зависимости от гена; 0,7–11 % в год при физической нагрузке	Да	1,5 % в год
Аритмии	Предсердная, желудочковая, нарушения проведения	Предсердная, желудочковая	Желудочковая, нарушения проведения	Фибрилляция предсердий
Функция желудочков	—	Систолическая и диастолическая дисфункция	Нормальная или сниженная систолическая функция	Существенное снижение диастолической функции
Диагностика	Дилатация полости левого желудочка с нормальной толщиной стенки либо ее истончением	Асимметричная гипертрофия левого желудочка	Фиброзная ткань на месте жировой в стенке правого желудочка по данным биопсии; дилатация правого желудочка	Нормальные или сниженные показатели объема желудочков и толщины их стенки Увеличение обоих предсердий
Лечение	Ингибиторы АПФ Верошпирон β-адреноблокаторы Карнитин Имплантация дефибриллятора Трансплантация сердца	Пропранолол Имплантация кардиостимулятора Имплантация дефибриллятора Хирургическое лечение: миоэктомия (иссечение части межжелудочковой перегородки) Трансплантация сердца	β-адреноблокаторы Антиаритмические препараты III класса Эндоваскулярная абляция Имплантация дефибриллятора Трансплантация сердца	Антиаритмические препараты Коррекция диастолической дисфункции Имплантация дефибриллятора Трансплантация сердца

Примечание: АДН — аутосомно-доминантный тип наследования; АРН — аутосомно-рецессивный тип наследования; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

ственно левого. Гипертрофия желудочков может быть различной. Ее причина у большинства детей остается до настоящего времени неизвестной (*идиопатическая дилатационная кардиомиопатия*), однако большинство случаев имеет генетическую природу. Сведения о вирусном заболевании в анамнезе большинства пациентов свидетельствуют о том, что кардиомиопатия может быть следстви-

ем вирусного миокардита. Активный миокардит обнаруживают у 2–15 % больных. В 20 % случаев отмечается наследственный характер заболевания с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, сцепленным с X-хромосомой либо митохондриальными типами наследования (см. табл. 532.2). При аутосомно-доминантном типе наследования возможный ген расположен на участках 1p1–1q1

и 3p25. При X-сцепленной формы отмечается мутация сегмента Хр21, содержащего ген дистрофина. Причиной митохондриальных миопатий может служить мутация как ядерной ДНК (при этом наследование соответствует законам Менделя), так и митохондриальной ДНК (наследование исключительно от матери). Митохондриальные нарушения, ведущие к дилатационной кардиомиопатии, включают изменение ферментов цепи транспорта электронов (ядерная ДНК) или ферментов окисления жирных кислот (митохондриальная ДНК). У пациентов с дилатационной кардиомиопатией может иметь место инфекционная природа заболевания, а также эндокринная (например, гипотиреоз), метаболические заболевания (болезни накопления), недостаточное питание, воздействие кардиотоксических препаратов (доксорубин), системные болезни (например, диффузные болезни соединительной ткани), наследственные мышечные или нервно-мышечные заболевания (например, миопатии). К специфическим причинам со стороны сердца относят врожденные или приобретенные аномалии коронарных артерий, тахиаритмии и наследственную гиперхолестеринемию.

Биопсия миокарда на раннем этапе заболевания может быть весьма информативной. На поздней стадии гистологическое исследование биоптатов чаще всего не позволяет обнаружить истинную причину кардиомиопатии, поскольку морфологические признаки включают лишь очаги фиброза и компенсаторной гипертрофии миокарда. Вирусная причина многих идиопатических форм может быть обнаружена с помощью ПЦР. Важно собрать подробный семейный анамнез, за исключением случаев вирусной природы заболевания. Всем родственникам первой степени родства необходимо эхокардиографическое исследование с целью определить возможные субклинические формы кардиомиопатии. Анализ ДНК больных и здоровых членов семьи позволяет установить конкретный генетический дефект. В некоторых штатах возможен скрининг новорожденных на митохондриальные заболевания, связанные с нарушением окисления жирных кислот.

Клинические проявления. Заболевание возможно во всех возрастных группах. Начало обычно скрытое, но иногда сердечная недостаточность появляется внезапно. Характерны раздражительность, анорексия, боль в животе, кашель вследствие застоя в легких и одышка при физической

нагрузке. У новорожденных и детей младшего возраста основные симптомы связаны с дыхательной системой и задержкой развития, у детей старшего возраста и подростков сначала появляются жалобы со стороны ЖКТ — тошнота и анорексия. Несмотря на то что типичным признаком отека легких служит наличие хрипов, у новорожденных обычно отмечается свистящее дыхание. По мере развития заболевания кожа становится холодной и бледной, пульс на периферических артериях слабый, отмечаются снижение пульсового давления и тахикардия. Давление в яремной вене обычно повышено, часты гепатомегалия и периферические отеки. Сердце увеличено, может быть пансистолический шум митральной и трикуспидальной недостаточности, а также III и IV тоны.

Диагностика. По данным ЭКГ комбинация увеличенного предсердия, гипертрофии правого и левого желудочка различной степени, неспецифические изменения зубца Т. На рентгенограмме грудной клетки признаки кардиомегалии. Впервые диагноз дилатационной кардиомиопатии ставят на основании данных рентгенографии грудной клетки пациента с подозрением на пневмонию. Эхокардиография показывает дилатацию левого предсердия и желудочка, снижение их сократительной функции. Возможно поражение и правого желудочка. При доплеровском исследовании снижение скорости кровотока через аортальный клапан, митральная регургитация. При длительном течении заболевания возможна легочная гипертензия.

Прогноз и лечение. По ходу заболевания состояние пациента прогрессивно ухудшается, хотя возможно стабильное состояние на протяжении нескольких лет. Активное лечение сердечной недостаточности (см. гл. 535) может привести к временной ремиссии, но рецидивы довольно часты, а со временем отмечается резистентность к лечению. К этому моменту показатели годовой выживаемости пациентов резко снижаются. Тяжелые осложнения включают желудочковые аритмии, ведущие к обморокам и внезапной смерти, а также тромбоэмболию легочной артерии и артерий большого круга кровообращения в результате отрыва внутрисердечных тромбов. Пациентов с существенным угнетением функции миокарда следует наблюдать на предмет развития аритмий, а при их появлении начинать активную терапию антиаритмическими препаратами либо имплантировать дефибриллятор. Эти больные должны получать

антикоагулянтную терапию (варфарин). β -адреноблокаторы (метопролол, карведилол) у взрослых с кардиомиопатией повышают переносимость физической нагрузки и снижают срок госпитализации и летальность. Первый опыт использования этих препаратов у детей дал перспективные результаты. Применение карнитина внутрь показало его эффективность. При неэффективности консервативного лечения детей и взрослых с дилатационной кардиомиопатией показана трансплантация сердца (см. гл. 536). Однако по причине недостаточного количества донорских органов пациентов с кардиомиопатией направляют с педиатрический центр трансплантации сердца для обследования уже на ранней стадии заболевания.

Нервно-мышечные заболевания. Поражение сердца довольно распространено у детей с *атаксией Фридрейха* (см. т. 5, п. 620.1), которая характеризуется преимущественным поражением левого желудочка и ведет к дилатационной или рестриктивной кардиомиопатии. У некоторых пациентов к первым симптомам относят непереносимость физической нагрузки, боль в груди и сердечную недостаточность. Возможны аритмии, например предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий или экстрасистолия. При *миопатии Дюшенна* (см. т. 5, п. 630.1) у 50 % детей отмечаются посмертные изменения миокарда, напоминающие таковые поперечнополосатой мускулатуры. Значительно чаще симптоматику со стороны сердца заслоняют мышечные и легочные осложнения, хотя различить ивалидизацию, обусловленную сердечной недостаточностью, поражением скелетной мускулатуры и легочными осложнениями, довольно сложно. На ЭКГ отмечают тахикардию, укорочение интервала P–R, патологические зубцы Q и T, возможны минимальные признаки гипертрофии правого или левого желудочка. При менее тяжелых формах миопатии, например доброкачественной *миопатии Беккера*, поражение сердца более отчетливо. У пациентов именно сердечная патология обуславливает непереносимость физической нагрузки и симптоматику со стороны дыхательной системы. Описаны иные дилатационные кардиомиопатии, которые наследуются по X-сцепленному типу и без сопутствующего поражения скелетной мускулатуры. Опыт трансплантации сердца у пациентов с доброкачественной миопатией Беккера ограничен.

Болезнь Кавасаки (см. т. 3, гл. 224). Артериит, характерный для болезни Кавасаки, сначала пора-

жает мелкие артериолы, на 2–3-й неделе заболевания отмечается воспаление артерий среднего калибра и аневризматическое расширение коронарных артерий. В процессе репарации возможно образование зон дилатации и стеноза коронарных артерий с последующим инфарктом миокарда и летальным исходом. Миокардит — менее частое последствие болезни Кавасаки, однако при его развитии рано появляется сердечная недостаточность.

Аутоиммунные заболевания *Ревматический кардит* описан в т. 3, гл. 215, и гл. 531. Кардиоваскулярные проявления ювенильного ревматоидного артрита, СКВ, узелкового полиартериита, дерматомиозита и склеродермии описаны в ч. XVII.

Эндокринные заболевания. Гипертиреоз (см. т. 2, гл. 158) вызывает тахикардию, вазодилатацию, рост пульсового давления, увеличение сердца, а иногда — фибрилляцию предсердий. Гипотиреоз иногда сопровождается нарушением функции сердца у взрослых, однако у детей оно встречается нечасто. На ЭКГ отмечают брадикардию, снижение амплитуды всех зубцов (в особенности зубцов P и T), отклонение оси сердца влево и удлинение электрической систолы (продолжительности комплекса QRST). Эти признаки обычно исчезают в течение месяца с начала адекватной гормонозаместительной терапии. Диабетическая кардиомиопатия у детей встречается редко, однако у новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, может отмечаться гипертрофия и дилатация камер сердца. Кардиомиопатию может вызвать хронической воздействию катехоламинов при феохромоцитоме.

Метаболические заболевания и нарушения питания. Среди всех авитаминозов болезнь *бери-бери* (см. п. 386.2) характеризуется наиболее значимым поражением сердечной мышцы. У пациентов с квашиоркором отмечают дефицит разных питательных и биологически активных веществ, что может затруднить разделение поражения сердца при одном нарушении питания от другого (см. п. 384.1 и 384.2). К другим метаболическим заболеваниям и нарушениям питания с угнетением функции сердца относят дефицит селена (см. п. 383.6), таурина и карнитина (см. т. 2, п. 134.1). У детей с синдромом мальабсорбции вследствие основного заболевания (к примеру, буллезного эпидермолиза) также возможна кардиомиопатия.

Гематологические заболевания. У новорожденных и детей более старшего возраста выраженная анемия может сопровождаться поражением

сердца. Несмотря на рост сердечного выброса по мере снижения содержания гемоглобина до 70 г/л и менее, существенно увеличивается сердце только при выраженной анемии (уровень гемоглобина — 30–40 г/л и менее). Отмечаются тахикардия, увеличение пульсового давления, систолический шум на верхушке сердца или вдоль левого края грудины, иногда — диастолический шум той же локализации, а также ритм галопа. На ЭКГ депрессия сегмента *ST* и уплощение зубца *T*. У пациентов с врожденным пороком сердца анемия усугубляет неспособность сердца к адекватной доставке кислорода, что значительно усиливает сердечную недостаточность. Лечение направлено в первую очередь на устранение причины анемии. При необходимости больному с кардиомегалией или сердечной недостаточностью переливают лишь небольшой объем эритроцитной массы (5 мл/кг), затем назначают диуретики (см. гл. 563). Иногда целесообразно обменное переливание крови для профилактики резкого повышения ОЦК.

Болезни коронарных артерий. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии — одна из главных причин ишемии миокарда у новорожденных (см. п. 526.2). Аномально начавшаяся от аорты одна из коронарных артерий проходит между аортой и легочной артерией, что способствует развитию ишемии и инфаркту миокарда при физической нагрузке. Кальциноз коронарных артерий у новорожденных и детей встречается редко. Возможно сходное поражение и иных кровеносных сосудов. Начало сердечной недостаточности внезапное; смертельный исход обычно приходится на период новорожденности. К редким аномалиям коронарных артерий относят стеноз устьев коронарных артерий, а также стеноз коронарных артерий при надклапанном стенозе аорты (см. п. 521.5). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией отмечается склонность к развитию атеросклероза коронарных артерий в раннем возрасте. Пациенты, перенесшие трансплантацию сердца, имеют риск коронарной артериопатии пересаженного сердца (см. гл. 536).

Кардиотоксическое действие доксорубина (адриамицина). Этот химиотерапевтический препарат может вызвать острый миокардит, однако чаще приводит к развитию хронической дилатационной кардиомиопатии. Самое частое проявление кардиотоксического действия препарата — тяжелая хроническая кардиомиопатия, которая имеет

дозозависимый характер и развивается у 30 % пациентов при превышении общей дозы, полученной за весь период лечения, более 500 мг/м²; в ряде случаев проявления отмечаются и при общей дозе около 200 мг/м². Изменения на ЭКГ, связанные с нарушением функции левого желудочка (напряжение его стенки), имеют место у 65 % пациентов, получающих дозы более 220 мг/м². При комбинации лучевой терапии с доксорубицином риск повышается еще сильнее.

Кардиомиопатия может проявиться по прошествии нескольких месяцев и даже лет после применения доксорубина. Причиной кардиомегалии в большинстве случаев бывает увеличение левого желудочка и левого предсердия. Уплотнение или инверсия зубца *T* — неспецифический признак поражения сердца. Остро возникающие изменения на ЭКГ — удлинение интервала *Q–T* — возможны у 40 % пациентов сразу после однократного введения препарата. Ранние изменения функции сердца, даже при отсутствии характерной симптоматики, могут определяться при периодической эхокардиографии либо сцинтиграфии миокарда (MUGA), однако ни один из методов не помогает предсказать, у какого пациента риск поражения сердца выше. Состояние ребенка может оставаться стабильным многие годы, даже при снижении показателя переднезаднего укорочения полости левого желудочка. При сердечной недостаточности летальность составляет 30–50 %. Этим пациентам с успехом проводится трансплантация сердца (см. гл. 536).

Острый миокардит встречается реже; в большинстве случаев характерная симптоматика развивается во время применения препарата. Эти симптомы чаще обратимы, а прогноз у больных несколько лучше по сравнению с описанной выше сердечной недостаточностью. Симптоматическое лечение проводят противоотечными средствами — дигоксином, диуретиками и препаратами, снижающими постнагрузку.

Кардиотоксическое действие ипекакуаны. Кардиотоксическое действие ипекакуаны возможно при злоупотреблении соответствующими препаратами у больных с нервной анорексией или нервной булимией. К клиническим проявлениям относят боль в груди, тахикардию, одышку, гипотензию, аритмию, уплощение или инверсию зубца *T*, патологию сегмента *ST*, удлинение интервала *Q–T* или *P–R*, сердечную недостаточность; возможен смертельный исход. Дифференциальная диаг-

ности поражения сердца под действием ипекакуаны либо длительного голодания, строгой диеты и электролитных нарушений может быть сложной.

532.2. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Патофизиология. Причиной гипертрофической кардиомиопатии у детей могут быть обструктивные врожденные пороки сердца (критический аортальный стеноз, коарктация аорты) или врожденные нарушения метаболизма (гликогеноз или мукополисахаридоз); в ряде случаев отмечается идиопатический характер заболевания. Последнее состояние имеет и другие названия — *истинно гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, асимметрическая гипертрофия перегородки*, хотя субаортальная обструкция присутствует только в 25 % случаев. Для заболевания характерна выраженная гипертрофия желудочков с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки, однако в большинстве случаев имеет место поражение всех отделов левого желудочка, а иногда и правого. Кроме того, возможно развитие кардиосклероза различной степени. В результате гипертрофии сосочковых мышц митральный клапан смещается вперед, а полость левого желудочка деформируется вследствие массивной генерализованной гипертрофии. Микроскопически отмечаются очаговые зоны аномального утолщения и укорочения мышечных волокон в виде циркулярных образований, расположенных среди нормальных и гипертрофированных мышечных волокон. При электронной микроскопии неупорядоченность миофибрилл и миофиламентов.

Гипертрофированные и фиброзированные кардиомиоциты характеризуются ограниченной растяжимостью (податливостью), что приводит к нарушению наполнения левого желудочка. Систолическая насосная функция миокарда сохраняется в норме (или даже повышена) до последней стадии заболевания. Обструкция выносящего тракта левого желудочка развивается в 25 % случаев в результате противопоставления нормально расположенной передней створки митрального клапана и гипертрофированной перегородки. Встречается также различная степень недостаточности митрального клапана.

Эпидемиология. Гипертрофическая кардиомиопатия наследуется чаще по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Проявления возможны в любом возрасте. У ближайших родственников больных симптомов заболевания в детском возрасте может не быть, они возможны в подростковом или зрелом возрасте. Мутация гена тяжелой цепи β -миозина сердечной мышцы, расположенного на хромосоме 14, является причиной 30–40 % случаев семейной гипертрофической кардиомиопатии (см. табл. 532.2). Иные мутации включают ген сердечного тропонина Т в локусе 1q3, α -тропомииозина в локусе 15q2, сердечного миозинсвязывающего белка С в локусе 11q11. Генодиагностика может в итоге создать условия для прогнозирования вероятности аритмий либо внезапной смерти у того или иного больного. Иные генетические нарушения, связанные с гипертрофической кардиомиопатией, затрагивают гены ферментов дыхательной цепи в митохондриях, которые обеспечивают наследование заболевания через яйцеклетку.

Особенностью течения гипертрофической кардиомиопатии в детском возрасте по сравнению с взрослыми служит склонность к обструкции выносящего тракта правого и левого желудочков. Возможно диффузное утолщение стенки левого желудочка, у взрослых отмечается утолщение преимущественно перегородки.

Клинические проявления. У многих детей симптоматика болезни отсутствует; около 50 % случаев выявляется при аускультации шумов сердца либо в связи с диагностикой гипертрофической кардиомиопатии у иных членов семьи. Иногда в клинической картине преобладают слабость, утомляемость, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, приступы стенокардии, головокружение и обмороки. Больные даже без характерных симптомов имеют риск внезапной смерти. Пульс может быть учащен вследствие раннего систолического выброса крови из желудочка. Иногда отмечается разлитой систолический толчок, а также двойной верхушечный толчок. I и II тоны сердца чаще не изменены. Редкость систолического тона изгнания позволяет дифференцировать гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию и клапанный аортальный стеноз. Средний по интенсивности систолический шум часто бывает мезосистолическим и максимально выражен на верхушке сердца и по левому краю грудины. Шум может усиливаться

вскоре после прекращения физической нагрузки, при натуживании, а также при выпрямлении тела.

Диагностика. На ЭКГ гипертрофия левого желудочка с депрессией сегмента *ST* или без нее и инверсией зубца *T*. Иногда отмечаются признаки синдрома WPW либо иные нарушения внутрижелудочковой проводимости. На рентгенограмме грудной клетки легкая кардиомегалия, преимущественно за счет левого желудочка. Эхокардиография определяет гипертрофию левого желудочка с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки, хотя возможны и концентрическая гипертрофия левого желудочка, смещение передней створки митрального клапана вперед во время систолы и преждевременное закрытие аортального клапана. Допплеровское исследование визуализирует наличие градиента давления в выносящем тракте левого желудочка обычно в середине или в конце систолы — при максимальной мышечной обструкции кровотоку.

Эхокардиография в большинстве случаев заменяет катетеризацию сердца при начальной постановке диагноза, хотя последняя чаще необходима при рассмотрении вопроса о хирургическом лечении. У многих пациентов с отсутствием градиента давления в выносящем тракте левого желудочка при введении изопроterenолола, амилнитрита и нитроглицерина может возникать этот градиент. Вентрикулография левого желудочка показывает вторжение гипертрофированной мускулатуры, особенно межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка. В более тяжелых случаях отмечается облитерация полости желудочка в середине систолы, характерна митральная недостаточность. Изолированная субаортальная обструкция с вторичной мышечной гипертрофией должна быть исключена, поскольку хирургическое лечение изолированного субаортального стеноза гораздо более эффективно (см. п. 521.5). Прогноз гипертрофической кардиомиопатии у конкретного пациента непредсказуем. При отсутствии симптоматики стабильное состояние может сохраняться много лет. У некоторых пациентов развивается хроническая сердечная недостаточность, другие имеют высокий риск внезапной смерти из-за аритмий. При стратификации риска у больного ребенка некоторое значение может иметь течение этого заболевания у иных членов семьи.

Лечение. Стандарты лечения заболевания не разработаны. Занятия спортивными играми долж-

ны быть запрещены, поскольку смертельный исход чаще наступает на фоне выраженной физической нагрузки либо сразу после нее. Большинству больных противопоказаны сердечные гликозиды или активная терапия диуретиками. Внутривенно вводить изопроterenолол или другие средства, обеспечивающие инотропную поддержку, не следует, за исключением диагностических процедур в лаборатории катетеризации сердца. Для снижения степени обструкции кровотока и замедления гипертрофии с некоторым успехом применялись β -адреноблокаторы (пропранолол) и блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин); вместе с тем эти средства не оказывают обязательного воздействия на долговременный прогноз и не снижают частоту внезапной смерти. Блокаторы кальциевых каналов не следует назначать в периоде новорожденности из-за риска угнетения сердечно-сосудистой деятельности. При развитии аритмий необходимо активное лечение фармакологическими препаратами либо имплантируемым дефибриллятором. ЭКС использовался у некоторых пациентов для изменения деполяризации межжелудочковой перегородки, хотя этот способ лечения недостаточно эффективен для снижения градиента и может сохраняться в резерве для тех случаев, когда риск оперативного вмешательства слишком велик. У некоторых пациентов с успехом выполняли хирургическое вмешательство — миотомию межжелудочковой перегородки, особенно при сочетании стенокардии или обмороков с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (градиент в покое или при нагрузке — 50 мм рт. ст. и выше). Несмотря на то что хирургическая коррекция градиента выносящего тракта может снизить выраженность симптоматики заболевания, она не влияет на риск внезапной смерти. При неэффективности иных методов устранения обструкции проводят протезирование митрального клапана.

Гипертрофическая кардиомиопатия у новорожденных матерей с сахарным диабетом. У новорожденных от матерей с сахарным диабетом может быть транзиторная форма гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка или без нее. Увеличенный объем ткани левого желудочка обычно подвергается регрессии на протяжении нескольких месяцев (см. т. 1, п. 47.1).

Кортикостероиды у недоношенных новорожденных. У недоношенных новорожденных,

которых лечили *кортикостероидами* по поводу бронхолегочной дисплазии, возможна гипертрофическая кардиомиопатия, которая в большинстве случаев быстро разрешается при отмене лечения.

Гликогенозы. Сердце, как и скелетная мускулатура, поражается при генерализованной форме гликогеноза типа II (*болезни Помпе*) (см. т. 2, п. 135.1). Отмечается массивное увеличение сердца, однако патологические шумы мало выражены. Часто развивается ателектаз легкого с вторичной инфекцией вследствие сдавления легкого увеличенным сердцем. Характерные признаки на ЭКГ — повышение амплитуды зубца *P* и комплекса *QRS*, короткий интервал *P–R*, признаки гипертрофии левого или обоих желудочков, а также замедление внутрижелудочковой проводимости. *Рентгенография* грудной клетки подтверждает выраженную кардиомегалию, преимущественно за счет левого желудочка. При эхокардиографии отмечают значительную гипертрофию левого желудочка. Прогноз при гликогенозе обычно неблагоприятен. Применение рекомбинантных ферментов позволяет несколько улучшить исход у больных.

532.3. РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Малоподатливые желудочки — основной патофизиологический механизм при рестриктивной кардиомиопатии, а недостаточное наполнение полости желудочков во время диастолы приводит к клиническим проявлениям, напоминающим таковые для констриктивного перикардита (см. п. 533.1). *Клиническая картина* рестриктивной кардиомиопатии включает одышку, периферические отеки, асцит, гепатомегалию, повышенное венозное давление, а также отек легких. Степень увеличения сердца — легкая или умеренная, шумы неспецифичны. На ЭКГ значительное увеличение амплитуды зубцов *P*, часто нормальная амплитуда *QRS*, депрессия сегмента *ST*, инверсия зубца *T*. На рентгенограмме грудной клетки увеличение сердца легкой или умеренной степени. Эхокардиография определяет заметное увеличение предсердий, малый либо нормальный размер желудочков с сохранной систолической функцией, но заметным нарушением заполнения при доплеровском исследовании. *Дифференциальная диагностика* констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии сложна, но очень важна, поскольку в первом случае

показано хирургическое лечение. Рестриктивная кардиомиопатия может развиваться первично либо в сочетании с системными заболеваниями, например склеродермией, амилоидозом или саркоидозом, при врожденных метаболических нарушениях (мукополисахаридоз), гиперэозинофильном синдроме, злокачественных новообразованиях либо после лучевой терапии. Рестриктивная кардиомиопатия может быть проявлением врожденной аномалии, например изолированного губчатого миокарда левого желудочка. *Прогноз* при рестриктивной кардиомиопатии обычно неблагоприятный, а ухудшение клинического состояния развивается очень быстро. *Лечение* направлено на устранение сердечной недостаточности, хотя эффективность стандартных методов лечения у больных довольно низка (см. гл. 535). Некоторым больным в попытке повысить податливость сердца в фазу диастолы назначали блокаторы кальциевых каналов. Антиаритмические препараты назначают по мере необходимости, а антикоагулянтная терапия варфарином показана при повышенном риске пристеночных тромбов и инсульта. Трансплантация сердца эффективна только до развития полиорганного поражения при системном заболевании. Обращаться в центр трансплантации сердца следует сразу же после установления диагноза рестриктивной кардиомиопатии.

Гиперэозинофильный синдром Леффлера. Это полиорганное заболевание сопровождается тяжелым поражением кожи, легких, нервной системы и почек, представляя основную причину смерти пациентов с рестриктивной кардиомиопатией в сочетании с эндокардиальным фиброзом митрального и трехстворчатого клапанов, а также правого и левого желудочков. Формирование пристеночных тромбов ведет к тромбоэмболии. Синдром Леффлера следует различать с нерестриктивным, *нефиброзным острым эозинофильным некротизирующим миокардитом* — острым смертельным заболеванием, а также с *аллергическим миокардитом* (с лихорадкой, сыпью, тахикардией, эозинофилией, лекарственной аллергией и аритмией). При гиперэозинофильных синдромах могут быть эффективными глюкокортикоиды и цитотоксические препараты. Антикоагулянтная терапия может снизить частоту тромбоэмболических осложнений.

Мукополисахаридозы. При этом заболевании, наиболее распространенной формой которого является *синдром Гурлер*, отмечается накопление му-

кополисахаридов в различных органах, включая сердце и крупные сосуды (см. т. 2, гл. 136). Наиболее повреждаются клапаны сердца и коронарные артерии, хотя патология перикарда и аорты также весьма распространена. Сердца обычно умеренно увеличено, на ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка. Причиной сердечных шумов могут быть недостаточность и стеноз митральных и аортальных клапанов. Иногда развивается поражение клапана легочной артерии и трехстворчатого клапана сердца. Вовлечение в процесс коронарных артерий может сопровождаться стенокардией, которая, вероятно, может объяснить частую внезапную смерть больных. Прогноз неблагоприятен.

Изолированный губчатый миокард левого желудочка. Эта кардиомиопатия неизвестной этиологии характеризуется элементами как рестриктивной, так и дилатационной кардиомиопатии. Ее диагностика возможна, начиная от периода новорожденности и заканчивая молодым возрастом, а тяжесть сердечной недостаточности может варьировать в широких пределах. Диагноз ставят на основании эхокардиографии, в ходе которой отмечают характерные признаки гипертрофии левого желудочка и глубокие мышечные крипты. Пациенты имеют риск желудочковой аритмии и внезапной смерти, а также пристеночного тромбоза и инсульта. Несмотря на возможность стабильного состояния на протяжении многих лет, чаще отмечается быстрое ухудшение состояния. У этих пациентов с успехом применяется трансплантация сердца.

532.4. МИОКАРДИТ

Миокардитом называют воспаление, некроз или миоцитоллиз в сердечной мышце, который может быть вызван различными инфекциями, гранулематозным воспалением, токсическим воздействием, генерализованным поражением соединительной ткани либо идиопатическим процессом. Миокардит может сопровождаться системными проявлениями, а также поражением эндо- и перикарда (см. табл. 532.1). Поражение коронарных артерий отсутствует. Самым частым проявлением служит сердечная недостаточность, хотя в ряде случаев первым признаком заболевания могут быть аритмии либо внезапная смерть. Наиболее распространенная причина миокардита — вирусные инфекции.

Этиология и эпидемиология. Истинная распространенность вирусного миокардита у детей не-

известна, поскольку множество случаев остается нераспознанными. Вирусный миокардит обычно спорадический, хотя известны случаи и эпидемий. Проявления вирусного миокардита до некоторой степени зависят от возраста: в периоде ранней новорожденности он имеет острое, молниеносное течение, у детей 1–2 лет — менее острое течение в виде миоперикардита, а у детей старшего возраста и подростков симптоматика может вообще отсутствовать. В последней группе вирусный миокардит может привлекать внимание врача преимущественно как предвестник идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Чаще вызывают миокардит вирус Коксаки В и аденовирусы, хотя число его возбудителей существенно шире.

Патофизиология. Острый вирусный миокардит может протекать как молниеносное воспаление с клеточными инфильтратами, дегенерацией клеток, некрозом и последующим фиброзом. Он может приобретать хроническое течение с сохранением вирусной ДНК или РНК (но не вирусных частиц) в миокарде. Хроническое воспаление поддерживается иммунным ответом организма, который включает активацию Т-лимфоцитов на воздействие комплексов антиген–антитело. Эти цитотоксические лимфоциты и NK-клетки (естественные киллеры) в комплексе со стойкой, а иногда и дефектной вирусной репликацией вызывают нарушение функции кардиомиоцитов даже в отсутствие очевидного цитолиза. Кроме того, вирусная инфекция может изменять экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, что приводит к контакту новых антигенов с иммунной системой. Некоторые вирусные белки могут иметь общие антигенные детерминанты с клетками хозяина, что сопровождается аутоиммунным поражением сходных по структуре кардиомиоцитов. В начале измененного иммунного ответа могут синтезироваться такие цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1. В итоге хроническое вирусное воспаление может приводить к дилатационной кардиомиопатии.

Клинические проявления. Признаки и симптомы зависят от возраста пациента, а также остро- или хронического течения заболевания. У *новорожденных* на первом этапе могут быть лихорадка, тяжелая сердечная недостаточность, угнетение дыхания, цианоз, глухость тонов сердца, ослабление пульса, тахикардия, не соответствующая лихорадке, митральная недостаточность вследствие расширения клапанного кольца, ритм галопа, ацидоз

и шок. Возможны вирусный гепатит, асептический менингит и сопутствующая сыпь. При молниеносной форме летальный исход может быть в течение 1–7 дней. На рентгенограмме грудной клетки отмечается значительное увеличение размеров сердца и отек легких; на ЭКГ синусовая тахикардия, снижение амплитуды комплекса *QRS*, аномалии сегмента *ST* и зубца *T*. Аритмия может быть первым клиническим проявлением, при наличии лихорадки и увеличенного сердца она свидетельствует об остром миокардите.

У детей старшего возраста острый миокардит может также дебютировать острой сердечной недостаточностью, хотя в большинстве случаев отмечаются постепенное нарастание симптоматики либо внезапная желудочковая аритмия. У пациентов после острой инфекционной фазы обычно развивается идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (см. п. 532.1).

Диагностика. При остром или хроническом миокарде отмечается увеличение СОЭ и активности ферментов сердца (КФК, ЛДГ). При наличии этих признаков определяют вирус в крови; отрицательный результат не исключает диагноза. Парные исследования, ПЦР биоптата желудочков и сыворотки крови, показали, что вирусный геном обычно присутствует в биоптатах, но отсутствует в крови. Эхокардиография позволяет выявить снижение функции желудочков, а иногда — выпот в полость перикарда, недостаточность митрального клапана, отсутствие коронарной артерии или иные врожденные аномалии сердца. Миокардит могут подтвердить данные биопсии миокарда при катетеризации сердца. Кроме того, биопсия позволяет установить иные причины кардиомиопатии (болезни накопления, митохондриальные нарушения), а ПЦР — выявить ДНК или РНК конкретного вируса.

Дифференциальный диагноз. К основным заболеваниям, которые напоминают по клинической картине острый миокардит, относят дефицит карнитина, наследственные митохондриальные дефекты, идиопатическую дилатационную кардиомиопатию, перикардит, фиброэластоз эндокарда и аномальное начало левой коронарной артерии (см. табл. 532.1).

Лечение. Лечение острого миокардита симптоматическое и в основном направлено на ликвидацию сердечной недостаточности (см. гл. 535). При низком сердечном выбросе и артериальной гипотонии назначают дофамин или адреналин. Вместе с

тем все препараты с положительным инотропным свойством, включая дигоксин, следует назначать с большой осторожностью, поскольку их проаритмогенное действие у больных с миокардитом отмечается гораздо чаще. Лечение дигоксином обычно начинают с половинной дозы. При тампонаде сердца выполняют перикардиоцентез с последующим посевом извлеченной жидкости с целью выявления возбудителя вирусной природы. Аритмии требуют активного лечения, включая внутривенное введение амиодарона. При кардиогенном шоке у новорожденных или детей младшего возраста показана экстракорпоральная мембранная оксигенация. В более старшем возрасте возможна установка портативного аппарата вспомогательного кровообращения до трансплантации сердца (последняя служит методом выбора у больных со стойкой сердечной недостаточностью) (см. гл. 536). Роль кортикостероидов в лечении острого вирусного миокардита противоречива. В исследовании, проведенном на небольшой группе детей, преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 3 мес. с последующим снижением дозы на 0,3 мг/кг/сут обеспечил эффективное подавление воспаления в миокарде и существенно улучшил функцию сердца. Прекращение иммуносупрессивной терапии приводило к рецидивам. Исследования взрослых пациентов продемонстрировали смешанный результат. В ряде случаев может быть эффективна специфическая противовирусная терапия при энтеровирусной инфекции (плеконарил) либо поражении вирусом Эпштейна–Барр (ацикловир).

Прогноз. Исход у новорожденных с острым вирусным миокардитом и яркой клинической симптоматикой неблагоприятен, однако назначение плеконарила по поводу энтеровирусной инфекции позволило улучшить этот показатель. Чем слабее выражена клиническая картина, тем лучше прогноз, вплоть до полного разрешения заболевания. Исход у детей старшего возраста с хронической дилатационной кардиомиопатией, которые ранее перенесли вирусный миокардит, также неблагоприятен при отсутствии лечения. У таких пациентов продолжается развитие дилатации камер, фиброза и ухудшения функции сердца. Самостоятельное разрешение болезни по данным разнообразных исследований, проведенных среди взрослых пациентов, отмечалось в 10–50 % случаев. Вместе с тем около 50 % пациентов старшего возраста, которых не лечили, погибло в течение первых 2 лет после

постановки диагноза, а 80 % — в течение 8 лет без трансплантации сердца.

532.5. НЕВИРУСНЫЕ ПРИЧИНЫ МИОКАРДИТА

Бактериальная инфекция. При *дифтерии* (см. т. 3, гл. 240) возбудитель выделяет особый токсин, который вызывает недостаточность периферического кровообращения или токсический миокардит в течение первых 2 нед. от начала заболевания. По этой причине помимо антибактериальных средств, направленных на эрадикацию возбудителя дифтерии, необходимо проводить терапию кардиогенного шока. Дифтерийный токсический миокардит характеризуется АВ- и внутрижелудочковой блокадой либо экстрасистолией. Сердечная недостаточность развивается позже и сочетается с увеличением сердца и ритмом галопа. Помимо аритмии в большинстве отведений на ЭКГ отмечают депрессию сегмента ST и инверсию зубца T. Прогноз неблагоприятен (летальность — около 50 %). Лечение основано на строгом постельном режиме до исчезновения признаков миокардита и терапии аритмий, включая установку ЭКС. Сердечные гликозиды используют в качестве резерва у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, однако это лечение следует проводить осторожно из-за возможной высокой чувствительности миокарда к препаратам данной группы.

При многих *системных бактериальных инфекциях* поражение сердечно-сосудистой системы проявляется в виде шока или токсического миокардита. Токсический миокардит с тахикардией, ритмом галопа и увеличением сердца может осложнять пневмонию, инфекционный эндокардит и сепсис. Кардиодепрессивные факторы могут провоцировать острую токсическую кардиомиопатию. Прогноз зависит от возможности контроля первичной инфекции.

Риккетсиозы. *Пятнистая лихорадка Скалистых гор* (см. т. 3, п. 278.1) может осложняться гипотензией и шоком, что объясняется генерализованным васкулитом, а острый миокардит может быть сопутствующим фактором.

Паразитарная и грибковая инфекция. Описано поражение миокарда при *гистоплазмозе, кокцидиомикозе, токсоплазмозе и трихинеллезе*, оно редко сопровождается клиническими признаками миокардита. *Актиномикоз* может поражать пери-

кард и миокард в результате распространения возбудителя из абсцесса легких. В процессе планового рентгенологического исследования грудной клетки может быть обнаружена *эхинококковая киста* перикарда; симптоматика появляется только после ее разрыва. *Шистосомоз* может приводить к легочной гипертензии и развитию легочного сердца. *Трипаносомоз* (болезнь Шагаса) может сопровождаться острым или подострым миокардитом и вести к внезапной смерти.

532.6. ФИБРОЭЛАСТОЗ ЭНДОКАРДА

Фиброэластоз эндокарда имеет ряд других названий — *фетальный эндокардит, эндокардиальный фиброз, пренатальный фиброэластоз, гиперплазия эластических волокон и эндокардиальный склероз*. При *первичном* фиброэластозе эндокарда видимые клапанные поражения или иные врожденные аномалии строения сердца отсутствуют. При *вторичном* фиброэластозе эндокарда отмечается тяжелое врожденное поражение левых отделов сердца по обструктивному типу (например, аортальный стеноз или атрезия, синдром гипоплазии левых отделов сердца или тяжелая коарктация аорты). При вторичном фиброэластозе эндокарда полость желудочков обычно сокращена, тогда как у больных с первичным заболеванием уже в периоде новорожденности отмечается дилатация левого желудочка. У молодых людей описан первичный фиброэластоз эндокарда с сокращением желудочков. Причины первичного фиброэластоза эндокарда неизвестны; в ряде случаев при ПЦР-исследовании биоптатов сердца отмечали его связь с эпидемическим паратифом.

При *патоморфологическом исследовании* обнаруживают белый плотный, утолщенный эндокард, преимущественно в левом желудочке, который часто скрывает трабекулы внутренней поверхности камер сердца. Подобная картина может наблюдаться и на поверхности клапанов. В процессе микроскопии отмечают фиброэластическое утолщение эндокарда, которое может вести к субэндокардиальной дегенерации или некрозу с вакуолизацией мышечных волокон. Пораженные створки клапанов характеризуются микосоматозной пролиферацией с повышенным содержанием коллагеновых элементов.

Клинические проявления вариабельны. У детей до 6 мес. на фоне полного здоровья развивается тя-

желая сердечная недостаточность, которая часто провоцируется респираторной инфекцией. У них возникают одышка, кашель, анорексия, гепатомегалия, периферические отеки, задержка развития и рецидивирующие легочные инфекции. Лечение хронической сердечной недостаточности на протяжении некоторого времени возможно с помощью сердечных гликозидов и диуретиков, однако в итоге их эффективность снижается. При сопутствующих врожденных пороках сердца или поражении клапанов летальный исход обычно наступает в первый месяц жизни. На рентгенограмме грудной клетки значительное увеличение сердца (рис. 532.1). На ЭКГ изменения, характерные для гипертрофии левого предсердия и левого желудочка, а также для нарушений реполяризации. Эхокардиография отмечает блестящую поверхность эндокарда и расширенный левый желудочек с угнетением его функции.



Рис. 532.1. Рентгенограмма грудной клетки девочки в возрасте 7 мес. с фиброэластозом эндокарда. Увеличение сердца без характерных контуров, прозрачные легочные поля

Лечение направлено на устранение сердечной недостаточности и профилактику инфекционных осложнений. Поздняя стадия фиброэластоза эндокарда с сердечной недостаточностью, несмотря на максимально активное консервативное лечение, служит показанием для трансплантации сердца (см. гл. 536).

ЛИТЕРАТУРА

Дилатационная кардиомиопатия

- Barbaro G., Lipshultz S. E.* Pathogenesis of HIV-associated cardiomyopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 57–81.
- Brown C. A., O'Connell J. B.* Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1995; 99: 309.
- Burch M., Runciman M.* Dilated cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 1996; 74: 479.
- Dubin A. M., Rosenthal D. N., Chin C., Bernstein D.* QT dispersion predicts ventricular arrhythmia in pediatric cardiomyopathy patients referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 781–5.
- Lipshultz S. E., Colan S. D., Gelber R. D. et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808.
- Schonberger J., Seidman C. E.* Many roads lead to a broken heart: The genetics of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 249–60.
- Seidman J. G., Seidman C.* The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 23: 104, 557–67.
- Shaw T., Elliott P., McKenna W. J.* Dilated cardiomyopathy: A genetically heterogeneous disease. *Lancet* 2002; 360: 654–5.
- Towbin J. A., Bowles N. E.* Genetic abnormalities responsible for dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 475–80.
- Towbin J. A., Lipshultz S. E.* Genetics of neonatal cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 250–62.

Гипертрофическая кардиомиопатия

- Maron B. J.* Hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2002; 287: 1308–20.
- Nimura H., Bachinski L. L., Sangwatanaroj S. et al.* Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248.
- Roberts R., Sigwart U.* New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* 2001; 104: 2113–6.
- Roberts R., Sigwart U.* New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part II. *Circulation* 2001; 104: 2249–52.
- Spirito P., Seidman C. E., McKenna W. J., Maron B. J.* The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775.
- Towbin J. A.* Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 134–40.
- Watkins H., McKenna W. J., Thierfelder L. et al.* Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058.

Рестриктивная кардиомиопатия

- Cetta F., O'Leary P. W., Seward J. B., Driscoll D. J.* Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood: Diagnostic

features and clinical course. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 634.

Chen S. C., Balfour I. C., Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 90–2.

Denfield S. W., Rosenthal G., Gajarski R. J. et al. Restrictive cardiomyopathies in childhood. *Tex Heart J* 1997; 24: 38.

Kushwaha S. S., Fallon J. T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 267.

Миокардит

Batra A. S., Lewis A. B. Acute myocarditis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 234–9.

Bowles N. E., Towbin J. A. Molecular aspects of myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 179–84.

Feldman A. M., McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388–98.

Hrobon P., Kuntz K. M., Hare J. M. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 479–86.

Kleinert S., Weintraub R. G., Wilkinson J. L., Chow C. W. Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: Incidence and outcome after dual therapy immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1248–54.

Levi D., Alejos J. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 77–83.

Liu P. P., Mason J. W. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104: 1076–82.

Mason J. W. Immunopathogenesis and treatment of myocarditis: The United States Myocarditis Treatment Trial. *J Card Fail* 1996; 2 (4 Suppl.): 173–7.

Глава 533

Заболевания перикарда

Основные заболевания, которые сопровождаются поражением перикарда, перечислены в боксе 533.1. При некоторых соматических болезнях поражение перикарда — лишь одно из проявлений. Выраженность перикардита зависит от характера заболевания.

Патофизиология. Воспаление перикарда приводит к накоплению жидкости в его полости. Характер содержимого зависит от причины перикардита и может быть серозным, фибринозным, гнойным и геморрагическим. *Тампонада сердца* развивается в том случае, когда количество содержимого перикарда нарушает функцию сердца. У здорового ре-

◆ Бокс 533.1. Этиология болезней перикарда

Врожденные аномалии

- Отсутствие перикарда (частичное, полное)
- Кисты
- Нанизм, синдром Перхеентупы (непропорциональная карликовость, мышечная слабость, гепатомегалия, умственная отсталость, нарушение зрения) с врожденным утолщением перикарда и констриктивным перикардитом

Инфекции

- Вирусная (вирус Коксаки В, гриппа, Эпштейна-Барр, аденовирусы)
- Бактериальная (стрептококковая, пневмококковая, стафилококковая, менингококковая, микоплазменная инфекция и туляремия)
- Иммунокомплексное поражение (возбудитель — *Meningococcus*, *Haemophilus influenzae*)
- Туберкулез
- Грибковая инфекция (гистоплазмоз, актиномикоз)
- Паразитарная инфекция (токсоплазмоз, эхинококкоз)

Болезни соединительной ткани

- Ревматоидный артрит
- Ревматическая лихорадка
- СКВ
- Системная склеродермия
- Саркоидоз

Метаболические и эндокринные заболевания

- Уремия
- Гипотиреоз
- Скопление лимфы в полости перикарда (хилоперикард)

Заболевания системы крови, онкология

- Геморрагические диатезы
- Злокачественные новообразования (первичные очаги, метастазы)
- Лучевой перикардит

Иные причины

- Травма (проникающая или тупая)
- Ятрогенный перикардит (связанный с введением катетера)
- Посткардиотомный синдром (операции на сердце)
- Расслоение аорты
- Идиопатический перикардит
- Периодическая болезнь

бенка объем жидкости может составлять 10–15 мл, у подростков он может достигать 1000 мл. По мере накопления содержимого давление в полости перикарда растет до критического, тогда происходит его резкий скачок, сопровождаемый сдавлением сердца. Нарушается заполнение желудочков в фазу диастолы, повышается всистемное и легочное ве-

нозное давление, что в итоге влечет падение сердечного выброса и шок.

Клинические проявления. Первым симптомом заболевания перикарда часто служит боль в груди. К основным жалобам относят острую, колющую боль в области сердца, которая распространяется в левое плечо и спину; боль может усиливаться в положении на спине и облегчаться в положении сидя, особенно при наклоне вперед. Из-за отсутствия чувствительной иннервации перикарда причиной боли, скорее всего, служит раздражение диафрагмы и плевры. Кроме того, могут отмечаться кашель, одышка, боль в животе, рвота и лихорадка. Симптоматика со стороны иных органов и систем зависит от природы перикардита.

Большинство признаков при физикальном обследовании зависит от количества содержимого в полости перикарда. Шум трения перикарда — информативный, но необязательный признак острого перикардита; он чаще появляется при небольшом объеме выпота. Значительное накопление жидкости в полости перикарда может сопровождаться лишь приглушением сердечных тонов. Слабый частый пульс, расширение вен шеи и выраженный *парадоксальный пульс* свидетельствуют о значительном объеме выпота.

Парадоксальный пульс развивается в результате физиологического небольшого снижения систолического АД на вдохе. При тампонаде сердца этот феномен резко усилен преимущественно из-за сниженного наполнения левых отделов сердца в фазу вдоха. Выраженность парадоксального пульса определяют с помощью ртутного манометра. Пациента просят дышать спокойно, без напряжения. При медленном снижении давления в манжете I тон Короткова начинает выслушиваться периодически (в зависимости от фазы дыхания). Зафиксировав первое значение давления в манжете, продолжают его снижать до момента непрерывного выслушивания I тона Короткова. Различие между двумя указанными значениями систолического давления и есть парадоксальный пульс. Уровень выше 20 мм рт. ст. у ребенка с перикардитом свидетельствует о тампонаде сердца; значение порядка 10–20 мм рт. ст. считается сомнительным. Повышение парадоксального пульса может наблюдаться у пациентов с выраженной одышкой любой этиологии, при заболеваниях легких (эмфизема или бронхиальная астма), ожирении, а также при ИВЛ в режиме постоянного поло-

жительного давления. Причиной парадоксального пульса в этих случаях служит заметное повышение внутригрудного давления. Именно поэтому определить причину парадоксального пульса у ребенка в условиях ИВЛ после операции на сердце может быть затруднительно.

Диагностика. Характерные признаки зависят от основного заболевания. Многочисленны изменения ЭКГ при перикардите. Низкая амплитуда комплекса *QRS* объясняется эффектом амортизации жидкостью в полости перикарда. Давление на миокард этой жидкости затрудняет его функцию, вызывая легкую элевацию сегмента *ST*. Инверсия зубца *T* во всех отведениях развивается вследствие сопутствующего воспаления миокарда. Изменения сегмента *ST* и зубца *T* при перикардите более распространенные по сравнению с инфарктом миокарда; кроме того, отмечается тенденция более раннего изменения сегмента *ST* по сравнению с зубцом *T*. Может присутствовать *электрическая альтернация*, которая проявляется различной амплитудой комплексов *QRS*. В острой фазе заболевания переходная ЭКГ может быть расценена как вариант нормы. В некоторых случаях четкие изменения на ЭКГ так и не появляются.

На рентгенограмме грудной клетки сердце увеличено, конфигурация сердечной тени по типу «бутылки с водой» свидетельствует о значительном объеме выпота (рис. 533.1). В большинстве случаев легочные поля прозрачны. При констриктивном перикардите размер сердца относительно невелик; возможны кальцификаты.

Эхокардиография представляет собой чувствительный метод для оценки объема и прогрессирования выпота в плевральную полость. В норме перикард плотно прилежит к эпикарду, а при эхокардиографии между ними определяется лишь узкая полоска. При наличии выпота между перикардом и эпикардом удается обнаружить прозрачное гипоэхогенное пространство. Задний выпот обнаруживается кзади от эпикарда левого желудочка, распространяясь до границы между левым желудочком и предсердием. Передний выпот удается зафиксировать между грудной стенкой и передней стенкой правого желудочка. Передний и задний выпот обычно свидетельствует о значительном скоплении жидкости. К характерным признакам тампонады сердца относят снижение подвижности перегородки и спадение выносящего тракта правого желудочка в фазу диастолы.

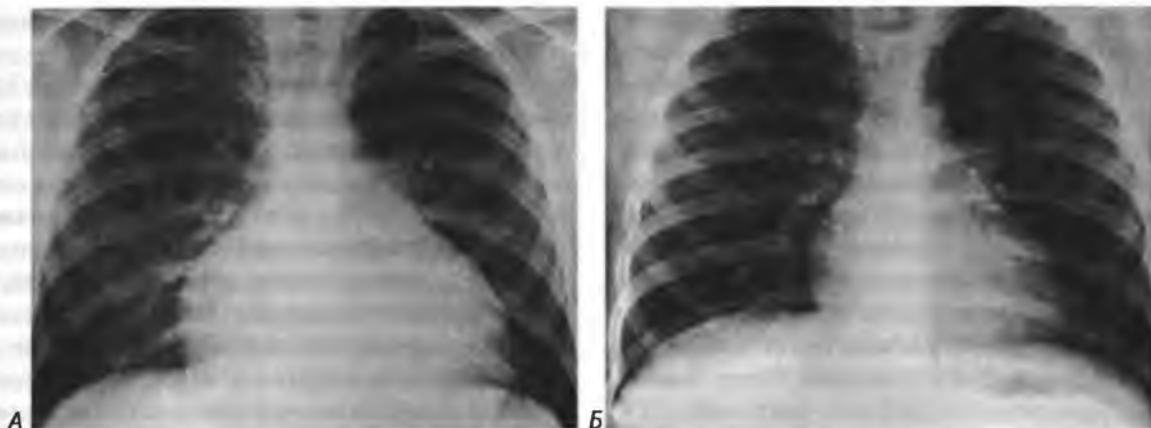


Рис. 533.1. Рентгенограмма грудной клетки при остром неспецифическом перикардите:

А — расширение тени перикарда, обусловленное выпотом в его полость; Б — состояние через месяц — полное выздоровление

Дифференциальная диагностика

Вирусный и острый доброкачественный перикардит. Эти заболевания рассматриваются как одна нозологическая форма, поскольку большинство эпизодов острого доброкачественного перикардита совпадает с вирусной инфекцией либо следует за ней. Доказано, что перикардит вызывают вирусы Коксаки В, вирус гриппа, эховирусы и аденовирусы. Патогенез заболевания неясен; в ряде случаев предполагают развитие аллергической реакции в ответ на вирусное инфицирование. Воспаление перикарда является необязательным предшественником генерализованного воспалительного процесса. Чаще этот перикардит протекает легко и разрешается в течение нескольких недель. Показано только симптоматическое лечение, в частности НПВС (например, индометацин). В редких случаях при тяжелом поражении возможна тампонада сердца. У некоторых пациентов наблюдается переход в хроническое течение с частыми рецидивами. Дифференциальная диагностика у таких пациентов с диффузными болезнями соединительной ткани может быть весьма затруднительной. В последнем случае отмечается хороший эффект кортикостероидов или НПВС; при легкой форме эффективен аспирин. Продолжительность перикардита может варьировать от нескольких месяцев до 1–2 лет, на протяжении которых пациент зависит от специфической лекарственной терапии. В итоге пациенты обычно поправляются; прогноз хороший.

Дифференциальная диагностика острого перикардита и миокардита на основании клинических данных может быть затруднительной; обычно одно

заболевание включает тот или иной признак иного. Однако лечение этих нозологических форм различается: в первом случае показана противовоспалительная терапия с неотложными мерами в случае тампонады сердца, во втором — плановое лечение сердечной недостаточности. Эхокардиография позволяет оценить объем выпота в полость перикарда и нарушение функции миокарда.

Гнойный перикардит. Это патологическое состояние чаще всего сочетается с бактериальной инфекцией, например пневмонией, эпиглоттитом, менингитом или остеомиелитом. В большинстве случаев имеются симптомы и признаки первичной инфекции. При отсутствии лечения гнойный перикардит протекает молниеносно с тампонадой сердца и летальным исходом. Таким больным показаны открытое дренирование полости перикарда и адекватная антибиотикотерапия с внутривенным введением. Несмотря на то что закрытая пункция перикарда позволяет получить образец экссудата для диагностической цели и может спасти жизнь больному перед тяжелой компрессией сердца, открытое дренирование перикарда и удаление всех спаек способствуют профилактике рецидивов заболевания, которые иначе обязательно разовьются вновь. Открытое дренирование полости перикарда существенно повышает выживаемость. В редких случаях при раннем обнаружении инфекции, когда в полости перикарда транссудат, а не экссудат, возможно выполнение нескольких пункций с установкой дренажа и адекватной антибиотикотерапией; таким больным открытое дренирование полости перикарда не проводят. Наиболее распространенные

возбудители гнойного перикардита — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* типа b и *Neisseria meningitidis* (антибактериальная терапия изложена в т. 3, гл. 234, 246 и 244 соответственно). *Туберкулезный перикардит* бывает у детей довольно редко. В подобных случаях показано активное лечение туберкулостатиками (см. т. 3, гл. 265). *Иммунокомплексный (асептический) перикардит* может развиться на 5–7-й день лечения тяжелой системной или менингеальной инфекции, обусловленный менингококком или *Haemophilus influenzae* типа b. Лечение включает противовоспалительные препараты и перикардицентез при развитии тампонады.

Острая ревматическая лихорадка. Перикардит развивается при этой патологии как компонент панкардита (см. т. 3, п. 215.1, и гл. 531) и сочетается с острым вальвулитом. Перикардит и другие проявления острого ревматического панкардита лечат глюкокортикоидами. Тампонада сердца развивается крайне редко.

Ювенильный ревматоидный артрит. Перикардит — частое проявление ювенильного ревматоидного артрита (см. т. 3, гл. 213). В редких случаях перикардит может стать единственным проявлением заболевания и предшествовать началу артрита за несколько месяцев или даже лет. Дифференциальная диагностика ревматоидного перикардита с иными системными заболеваниями соединительной ткани, особенно СКВ, может быть весьма затруднительной. Лечение включает глюкокортикоиды или салицилаты, которые назначают на протяжении длительного времени.

Уремия. Уремический перикардит развивается только при длительной тяжелой почечной недостаточности в результате химического раздражения перикарда вследствие метаболических нарушений. Уремический перикардит может приводить к тампонаде сердца либо сопровождаться периодами резкой гипотензии в процессе гемодиализа. При отсутствии эффекта от гемодиализа рекомендуют перикардэктомию.

Новообразования. Выпот в полость перикарда развивается у больных с такими новообразованиями, как лимфогранулематоз, лимфосаркома и лейкоз; причиной выпота служит непосредственная инвазия злокачественных клеток в перикард. Тампонада сердца может быть лишь на поздних этапах заболевания. Изредка инфильтрация перикарда становится первым проявлением новообразования. В ряде случаев причиной перикардита у больных

со злокачественными новообразованиями служит лучевая терапия средостения.

Посткардиотомный синдром (см. гл. 528). Выпот в полость перикарда может развиваться через 1–2 нед. или несколько позже после открытой операции на сердце, по данным эхокардиографического исследования — у 15–23 % больных. Причиной синдрома служит неспецифическая аллергическая реакция в ответ на травму перикарда и эпикардальной поверхности сердца. Клиническая симптоматика синдрома сопровождается высоким титром специфических антител против тканей сердца. Вначале у пациентов отмечается небольшая лихорадка, сонливость, потеря аппетита и боль в животе, иногда — боль в области сердца или в боку при дыхании. Посткардиотомный синдром следует заподозрить у ребенка с острым заболеванием в течение 4–6 нед. после операции на сердце. В большинстве случаев эффективен аспирин или иные НПВС. В тяжелых случаях могут потребоваться глюкокортикоиды; в отсутствие лечения развивается тампонада сердца. Терапию продолжают в течение 1–3 мес., однако рецидив возможен по прошествии года после оперативного вмешательства, что требует повторного лечения.

533.1. КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

В большинстве случаев констриктивный перикардит развивается по прошествии нескольких месяцев или лет после исходного перикардита; реже встречается острый, быстро прогрессирующий процесс. Констриктивный перикардит обычно не бывает осложнением какого-либо основного заболевания, включая генерализованное системное поражение.

Клинические проявления отражают нарушения диастолического наполнения желудочков и угнетения сократимости миокарда. Гепатомегалия и асцит могут не соответствовать иным признакам и симптомам заболевания, что свидетельствует о хроническом поражении печени. Биохимические показатели функции печени лишь незначительно отличаются от нормы; тщательное физикальное обследование позволяет обнаружить скрытые признаки констриктивного перикардита: расширение вен шеи, слабый пульс, ослабленный верхушечный толчок, приглушение тонов сердца, легкий шум трения перикарда и повышенный парадоксальный

пульс. Типичные проявления развиваются постепенно, а потому могут оказаться незамеченными. К более очевидным признакам относят ранний перикардальный щелчок по данным аускультации и кальцификаты перикарда на рентгенограмме грудной клетки. Тяжелый констриктивный перикардит может сочетаться с экссудативной энтеропатией, гипопроотеинемией и лимфопенией.

Дифференциальная диагностика констриктивного перикардита и хронической рестриктивной кардиомиопатии довольно сложна (см. п. 532.3). Угнетение функции миокарда может отмечаться при обоих состояниях. Поражение миокарда при констриктивном перикардите подвергается обратному развитию после перикардэктомии. Иногда окончательный диагноз удается поставить на основании диагностической торакотомии и непосредственного обследования перикарда.

Единственным эффективным методом лечения констриктивного перикардита служит радикальная перикардэктомия с декортикацией перикарда на большой площади сердца, включая магистральные артерии и вены. В большинстве случаев хирургическое лечение сопровождается быстрым улучшением в виде повышения сердечного выброса и диуреза. Долговременный прогноз обычно хороший.

ЛИТЕРАТУРА

- Fowler N. O. Cardiac tamponade: A clinical or an echocardiographic diagnosis? *Circulation* 1993; 87: 1738.
- Gersony W. M., Hordof A. H. Infective endocarditis and diseases of the pericardium. *Pediatr Clin North Am* 1978; 25: 831.
- Hara K. S., Ballard D. J., Ilstrup D. M. et al. Rheumatoid pericarditis: Clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 81.
- Nishimura R. A., Connolly D. C., Parkin T. W. et al. Constrictive pericarditis: Assessment of current diagnostic procedures. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 397.
- Sinzobahamya N., Ikeogu M. O. Purulent pericarditis. *Arch Dis Child* 1987; 62: 696.

Глава 534

Опухоли сердца

Первичные опухоли сердца в периоде новорожденности и в детском возрасте весьма редки и чаще доброкачественные. Клинические проявления за-

висят в первую очередь от локализации опухоли и в меньшей степени от ее гистологического строения.

К наиболее распространенным доброкачественным опухолям сердца относят рабдомиому, фиброму и миксому. *Рабдомиома* развивается в виде одиночных или множественных узлов в стенке камер сердца. В большинстве случаев они остаются клинически незначимыми и регрессируют с возрастом, но иногда вызывают механическую обструкцию, сердечную недостаточность или аритмии. Рабдомиома часто сочетается с *туберозным склерозом*. Обычно эти опухоли обнаруживают у детей до 1 года. Стойкая желудочковая тахикардия у ребенка до 2 лет позволяет заподозрить мелкую эпикардальную или эндокардиальную *рабдомиому* либо *опухоль из клеток Пуркенье*. *Фибромы* обычно развиваются в виде одиночных, лишенных капсулы узлов, расположенных в желудочке; иногда они бывают значительного размера. Лечение рабдомиом и фибром зависит от их локализации и размера. Мелкие бессимптомные опухоли в миокарде той или иной камеры сердца либо межжелудочковой перегородки следует наблюдать на предмет их роста или регресса. Рабдомиомы в сочетании с туберозным склерозом часто разрешаются самостоятельно по мере взросления ребенка. Крупные опухоли, которые приводят к обструкции кровотока или желудочковым аритмиям, должны быть удалены. Крупные или диффузные опухоли существенно влияют на функцию сердечной мышцы. Удаление крупных опухолевых очагов часто затруднено, поскольку в исходе операции остается слишком мало функционирующего миокарда, поэтому единственным эффективным методом лечения больных служит трансплантация сердца.

Миксомы имеют внутрисердечное расположение, преимущественно в левом предсердии (75 %); женщины страдают чаще (до 75 % общего числа больных). Это плотные гладкие образования размером 1–8 см с ножкой, с помощью которой они фиксированы к межпредсердной перегородке. Опухоль выступает в полость предсердий и в зависимости от своего положения относительно митрального или трехстворчатого клапана вызывает его периодическую обструкцию с характерной клинической картиной стеноза (обморок, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий). Миксоме следует заподозрить у пациента с обмороками, изменением характера шумов при перемене по-

ложения тела (лежа — стоя), а также с эмболией вен большого круга кровообращения или легких. Миксома предсердия может также сопровождаться лихорадкой, недомоганием и артралгией; все это в сочетании с эпизодами тромбоемболии вен большого круга кровообращения может наводить на ложную мысль об эндокардите, ревматизме или СКВ. К лабораторным признакам относят повышение СОЭ и гематурию; в ходе эхокардиографии отмечают наличие опухоли. Миксома предсердий сочетается с множественным пигментным поражением кожи (очаговый меланоз), миксоидной фиброаденомой молочных желез, миксомой кожи, пигментной узловой дисплазией надпочечников. Иногда миксома сочетается с различными кожными и соединительнотканскими образованиями, а также опухолями яичек или аденомой гипофиза (синдром Керни). Лечение включает хирургическое иссечение опухоли, которое должно захватывать все ее основание во избежание рецидивов.

К иным доброкачественным опухолям относят *папиллому*, которая фиксируется на створках клапана и может наблюдаться у новорожденных, *липому*, расположенную в толще стенки желудочков, а также *мезотелиому*, которая может поражать АВ-узел с нарушением проводимости вплоть до полной АВ-блокады.

Первичные злокачественные опухоли сердца у детей представлены, за редким исключением, *саркомой*. Опухоль обычно расположена в правых отделах сердца, межпредсердной перегородке, стенке правого предсердия либо в корне легочного ствола. Опухоль способна к распространению в прилегающие камеры, вызывая обструкцию кровотока, либо в полость перикарда с образованием выпота, вплоть до тампонады сердца. Кроме того, сердце может быть органом-мишенью диссеминации метастазов экстракардиальных опухолей, например лейкоза, лимфомы либо нефробластомы (опухоль

Вильмса). В последнем случае опухоль распространяется непосредственно в правое предсердие через нижнюю полую вену. Физикальное обследование позволяет оценить локализацию и размер опухоли при условии, если она нарушает кровоток. Нарушение проводящей системы оценивается по данным ЭКГ. Окончательный диагноз можно установить по данным эхокардиографии, позволяющей визуализировать локализацию и распространение опухоли. Допплеровское исследование оценивает степень обструкции кровотока опухолью. Катетеризация сердца предоставляет дополнительную информацию относительно анатомии опухоли и ее влияния на гемодинамику. При соответствующих показаниях проводят хирургическое вмешательство — удаление опухоли, устранение обструкции, а также контроль аритмий. Долговременный исход зависит от типа опухоли, радикальности хирургического вмешательства, а также целостности структур сердца и миокарда в послеоперационном периоде. При неоперабельных опухолях, когда их невозможно отделить от нормальной ткани сердца, выполняют трансплантацию сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Bini R. M., Westaby S., Barger L. M.* et al. Investigation and management of primary cardiac tumors in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 351.
- Birnbaum S., McGahan J. P., Janos G. G.* et al. Fetal tachycardia and intramyocardial tumors. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1358.
- Garson A. Jr., Gillette P. C., Titus J. L.* et al. Surgical treatment of ventricular tachycardia in infants. *N Engl J Med* 1984; 310: 1443.
- Shapiro L. M.* Cardiac tumours: Diagnosis and management. *Heart* 2001; 85: 218–22.
- Stratakis C. A., Kirschner L. S., Carney J. A.* Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041–6.

Раздел 7

Лечение заболеваний сердца

Дэниел Бернштейн (Daniel Bernstein)

Глава 535

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность развивается в том случае, когда сердце не способно обеспечить адекватный выброс, соответствующий метаболическим потребностям организма. На ранней стадии сердечной недостаточности для поддержания нормальной метаболической функции включаются разнообразные компенсаторные механизмы. При их неэффективности возникают прогрессирующие тяжелые клинические проявления (см. т. 2, п. 122.2).

Патофизиология. Сердце можно рассматривать в качестве насоса, чей выброс пропорционален объему наполнения и обратно пропорционален сопротивлению, которое противодействует этому насосу. По мере повышения конечного диастолического давления в желудочках здоровое сердце повышает сердечный выброс до максимального уровня, когда дальнейшее повышение становится

более невозможным (принцип Франка–Старлинга; рис. 535.1). Рост ударного объема происходит за счет растяжения волокон миокарда, что сопровождается также увеличением напряжения стенки и повышением потребности миокарда в кислороде. При различных типах нагрузки сердце функционирует по разным кривым Франка–Старлинга. При исходном снижении сократимости сердечная мышца требует большей дилатации для обеспечения роста ударного объема, а потому она не достигает того значения максимального выброса, которое обеспечивает здоровый миокард. Если камеры сердца уже дилатированы вследствие заболеваний, сопровождаемых ростом преднагрузки (например, при сбросе крови слева направо либо клапанной недостаточности), резерв дополнительной дилатации и усиления сердечного выброса становится недостаточным. Поражения, ведущие к росту постнагрузки (аортальный или легочный стеноз), снижают сердечный выброс и приводят к депрессии кривой Франка–Старлинга. Способность незрелого сердца увеличивать сердечный выброс в ответ на повышенную преднагрузку менее выражена по сравнению со зрелым, поэтому у недоношенных

Рис. 535.1. Кривая Франка–Старлинга. По мере роста конечно-диастолического давления в левом желудочке сердечный индекс увеличивается, даже у больного с сердечной недостаточностью, до некоторого критического уровня этого давления. Назначение препарата с положительным инотропным эффектом (дигоксина) смещает кривую из положения I в положение II (Gersony W. M., Steep C. N. In: Smith's The Critically Ill Child: Diagnosis and Medical Management, 3rd ed. / J. D. Dickerman, J. F. Lucey (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1984)



новорожденных сброс крови слева направо имеет более тяжелые последствия по сравнению с детьми, рожденными в срок.

Транспорт кислорода в организме подсчитывают на основании сердечного выброса и содержания кислорода в крови большого круга. Сердечный минутный выброс представляет собой произведение ударного объема и ЧСС. Основными показателями, определяющими ударный объем, служат *постнагрузка* (работа давления), *преднагрузка* (работа объема) и *сократимость* (собственно функция миокарда). Нарушения сердечного ритма также снижают сердечный выброс, вызывая как бради-, так и тахикардии; в последнем случае отмечается укорочение интервала диастолы для наполнения желудочков. Нарушения способности крови к транспорту кислорода (например, анемия или гипоксемия) также влечет ухудшение транспорта кислорода, а при недостаточности компенсаторных механизмов — снижение доставки субстрата к тканям.

В некоторых случаях сердечной недостаточности сердечный выброс сохраняется в норме или даже повышен, однако вследствие снижения оксигенации артериальной крови (как проявление анемии) или повышения потребности в кислороде (вследствие гипервентиляции, гипертиреоза или активации метаболизма) развивается несоответствие между потребностью организма и возможностью сердечно-сосудистой системы. Это состояние, называемое *сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом*, приводит к развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности при отсутствии исходных нарушений функции миокарда и сердечном выбросе, превышающем норму. Такая картина наблюдается и при крупных артериовенозных свищах. Подобные состояния снижают ОПСС и постнагрузку сердца, увеличивая сократимость миокарда. Сердечная недостаточность развивается в том случае, когда потребность в сердечном выбросе превышает ответную возможность сердца. Хроническая тяжелая сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом может в итоге вести к угнетению функции сердца, поскольку метаболические потребности миокарда перестают удовлетворяться.

Основной компенсаторный механизм повышения сердечного выброса — рост активности симпатической системы вследствие увеличения секреции адреналина надпочечниками и норадреналина

нервными волокнами. Первоначальный положительный эффект стимуляции симпатической системы включает повышение ЧСС и сократимости миокарда, что приводит к росту сердечного выброса. Из-за локальной вазоконстрикции кровь может перераспределяться из сосудов кожи, внутренних органов и почек в сердце и головной мозг. Длительная стимуляция симпатической системы имеет отрицательные последствия, к которым относят стимуляцию метаболизма, рост постнагрузки, возможные аритмии, повышение потребности миокарда в кислороде и прямое токсическое воздействие на миокард. Периферическая вазоконстрикция влечет угнетение функции почек, печени и ЖКТ.

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от объема резерва сердца в различных состояниях. У новорожденных в критическом состоянии или детей с истощением компенсаторных механизмов до степени несоответствия сердечного выброса базальным метаболическим потребностям появляются симптомы сердечной недостаточности в покое. У других пациентов в покое состояние удовлетворительное, однако в ответ даже на небольшую физическую нагрузку сердечный выброс не может увеличиваться без тяжелой клинической симптоматики. При менее тяжелом состоянии для угнетения функции сердца требуется большая физическая нагрузка. Для диагностики сердечной недостаточности и определения ее возможных причин требуется тщательно собранный анамнез. Родители, которые ежедневно общаются со своими детьми, могут не заметить скрытых проявлений, развивающихся в течение нескольких дней или недель. Цианоз может рассматриваться как более темный цвет кожи и не вызывать у родителей беспокойства. Расспрашивая о состоянии новорожденного, следует обратить особое внимание на кормление (см. гл. 516). Новорожденные с сердечной недостаточностью обычно получают меньший объем пищи, а при кормлении у них возникает одышка или выраженная потливость. Для оценки утомляемости у ребенка старшего возраста необходимо задавать специальные вопросы относительно его физической активности.

Признаки и симптомы сердечной недостаточности у *детей* часто сходны с таковыми у взрослых и включают утомляемость, непереносимость физической нагрузки, анорексию, боль в животе, одышку и кашель. Однако у детей старшего возраста и подростков основная жалоба сводится к боли в жи-

воте, а жалобы со стороны дыхательной системы, к удивлению, отсутствуют. Повышение венозного давления в большом круге кровообращения можно оценить по давлению в яремной вене и увеличению печени. Обычно имеет место ортопноэ той или иной степени, а в нижних отделах легких выслушиваются хрипы; характерны периферические отеки или анасарка. Кардиомегалию удается обнаружить всегда. При аускультации отмечают ритм галопа, выраженная дилатация желудочков сопровождается пансистolicким шумом митральной или трикуспидальной недостаточностью.

Сердечную недостаточность у новорожденных диагностировать весьма сложно. К основным проявлениям относят тахипноэ, затруднения в процессе кормления, недостаточная прибавка массы тела, избыточное потоотделение, раздражительность, слабый крик, шумное, затрудненное дыхание, западение межреберных промежутков и расширение крыльев носа. Признаки отека легкого вследствие сердечной недостаточности можно не отличить от таковых при бронхолите; основное проявление — свистящее дыхание. Характерен пневмонит с наличием или отсутствием ателектаза, особенно в средней и нижней долях правого легкого вследствие компрессии легких увеличенным сердцем. Гепатомегалия встречается часто, а кардиомегалия — в подавляющем большинстве случаев. Несмотря на выраженную тахикардию, иногда удается уловить ритм галопа. Клинически оценить давление в яремных венах у новорожденных трудно из-за короткой шеи и невозможности полного расслабления младенца. Отеки могут быть генерализованными с распространением на веки и мошонку, реже — на ноги и ступни. Дифференциальная диагностика заболевания зависит от возраста (бокс 535.1).

Диагностика. На рентгенограмме грудной клетки определяют увеличение сердца. Легочный рисунок различен и может зависеть от причины сердечной недостаточности. У новорожденных и детей старшего возраста со сбросом крови слева направо отмечается расширение легочных артерий на периферии легочных полей, на начальной стадии кардиомиопатии легочный рисунок может сохраняться неизменным. Диффузное расширение корня легких, свидетельствующее о венозном застое и остром отеке легких, наблюдаются только при тяжелой сердечной недостаточности. Увеличение сердца часто бывает неожиданной находкой на рентгенограмме грудной клетки, выполняемой

◆ Бокс 535.1. Этиология сердечной недостаточности

Плод

- Тяжелая анемия (гемолиз, плодово-материнская трансфузия, парвовирусная инфекция, гипопластическая анемия)
- Наджелудочковая тахикардия
- Желудочковая тахикардия
- Полная АВ-блокада

Недоношенный новорожденный

- Гиперволемия
- Открытый артериальный проток
- Дефект межжелудочковой перегородки
- Легочное сердце (бронхолегочная дисплазия)
- Гипертония

Доношенный новорожденный

- Асфиктическая кардиомиопатия
- Артериовенозные мальформации (например, большой мозговой вены, печеночной вены)
- Обструктивные пороки левых отделов сердца (коарктация аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца)
- Дефекты сердца со значительным смешением крови (единый желудочек, аортолегочный ствол)
- Вирусный миокардит

Дети до 2 лет

- Сброс крови слева направо (дефект межпредсердной перегородки)
- Гемангиома (артериовенозные мальформации)
- Аномалии левой коронарной артерии
- Метаболическая кардиомиопатия
- Острая гипертония (гемолитико-уремический синдром)
- Наджелудочковая тахикардия
- Болезнь Кавасаки
- Вирусный миокардит

Дети — подростки

- Ревматическая лихорадка
- Острая гипертония (гломерулонефрит)
- Вирусный миокардит
- Тиреотоксикоз
- Гемосидероз
- Лечение рака (лучевая терапия, доксорубицин)
- Серповидноклеточная анемия
- Эндокардит
- Легочное сердце (муковисцидоз)
- Кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная)

в ходе диагностики вероятной легочной инфекции или бронхиальной астмы.

Гипертрофия камер сердца на ЭКГ может помочь оценить причину сердечной недостаточности, но не позволяет поставить точный диагноз. При

кардиомиопатии ишемические изменения левого или правого желудочка могут соответствовать клиническим и иным неинвазивным параметрам функции желудочков. Низкая амплитуда комплекса *QRS* и аномалии сегмента *ST* могут свидетельствовать о воспалительном заболевании миокарда, но наблюдаются и при перикардите. Электрокардиография — оптимальный метод оценки нарушений ритма в качестве возможной причины сердечной недостаточности.

Метод *эхокардиографии* эффективен при оценке функции желудочков. Наиболее распространенный параметр — это переднезаднее укорочение полости левого желудочка, определяемое как разница между конечно-систолическим и конечно-диастолическим диаметром, разделенная на конечно-диастолический диаметр. В норме фракция укорочения варьирует в диапазоне от 28 до 40 %, нормальная фракция выброса (объемный показатель) составляет 55–65 % по данным ангиографии. Отношение длительности фазы изоволюмического сокращения и длительности периода изгнания левого желудочка определяется по результатам исследования в М-режиме; данный показатель в норме менее 40 %. Длительный период изоволюмического сокращения и короткая фаза изгнания левого желудочка свидетельствуют о недостаточности функции миокарда. Допплеровское исследование может быть использовано для определения сердечного выброса. Показатель Ro_2 артериальной крови может снижаться при вентилиационно-перфузионном несоответствии вследствие отека легких. При тяжелой сердечной недостаточности может развиваться тяжелый дыхательный и/или метаболический *ацидоз*. У новорожденных с сердечной недостаточностью часто определяется *гипонатриемия* как результат задержки почками воды. При этом общее количество натрия в организме может быть повышенным. Длительное назначение диуретиков зачастую вызывает дополнительное снижение уровня натрия. Оценка уровня натрийуретического пептида В-типа — сердечного нейrogормона, выделяемого в ответ на увеличение напряжения стенки желудочков, — позволяет обнаружить его повышение у взрослых пациентов с одышкой вследствие дыхательной недостаточности. Быстрое определение этого показателя позволяет провести дифференциальную диагностику сердечной недостаточности и других причин одышки.

Лечение. Лежащие в основе сердечной недостаточности причины должны быть по возможности устранены. При возможности хирургического вмешательства необходимо подготовить больного к операции адекватной консервативной терапией. Последняя требуется и в раннем послеоперационном периоде, когда происходит адаптация организма после искусственного кровообращения. Если причиной сердечной недостаточности служит кардиомиопатия, консервативное лечение позволяет лишь облегчить симптомы и продлить срок ожидания донорского сердца для трансплантации.

Общие мероприятия. Строгий постельный режим необходим лишь в редких случаях, в процессе лечения следует обеспечить ребенку возможность частого отдыха и адекватного сна. Большинство пациентов старшего возраста спят лучше в положении полусидя. Для новорожденных с сердечной недостаточностью можно использовать детское кресло. После начала ответной реакции на лечение ограничение физической активности должно быть пересмотрено с учетом конкретной болезни и состояния пациента. Значительная физическая нагрузка и занятия большинством видов спорта противопоказаны. При тяжелом отеке легких помимо лекарственной терапии может потребоваться ИВЛ. Для лечения неотложных состояний можно использовать агонисты β -адренорецепторов (дофамин, адреналин, добутамин), ингибиторы фосфодиэстеразы и препараты для снижения постнагрузки (например, нитропруссид, каптоприл).

Диета. У новорожденных с сердечной недостаточностью может наблюдаться задержка физического развития в связи с возросшими метаболическими потребностями и недостаточной калорийностью питания. Увеличение калорийности — важный аспект их лечения. Эффективно использование детских смесей с повышенной калорийностью либо их сочетание с грудным молоком. Многие новорожденные не переносят повышения калорийности более 24 кал/30 мл из-за диареи либо высокой солевой нагрузки в сочетании с нарушенной функцией почек.

Новорожденные в тяжелом состоянии часто не имеют достаточно сил для эффективного кормления — крайняя утомляемость, частое дыхание и общая слабость препятствуют нормальному процессу. В подобных условиях начинают питание через назогастральный зонд. У детей с увеличени-

ем сердца нарушение пищеварения связано с желудочно-пищеводным рефлюксом. Непрерывное капельное введение питательной смеси через назогастральный зонд на протяжении ночи с помощью инфузомата позволяет обеспечить достаточную калорийность питания, решая проблему рефлюкса. При выраженном желудочно-пищеводном рефлюксе может потребоваться хирургическое вмешательство (фундопликация Ниссена). Истощение может быть важным фактором в решении вопроса о более раннем хирургическом вмешательстве у пациента с операбельным врожденным пороком сердца.

Питательные смеси с низким содержанием натрия при плановом лечении новорожденных с сердечной недостаточностью не рекомендуются, поскольку они обычно плохо переносятся и могут усиливать обусловленную диуретиками гипонатриемию. Грудное молоко — идеальное питание с низким содержанием натрия. Более мощные диуретики для коррекции водно-солевого баланса позволяют использовать широко распространенные питательные смеси. Детям более старшего возраста рекомендуется бессолевая диета, продукты с большим количеством натрия должны быть исключены. Строгая диета с крайне низким содержанием натрия требуется редко.

Дигитализация. Дигоксин — гликозид наперстянки, который наиболее часто применяется в педиатрической практике. Его 36-часовой период полувыведения достаточен, чтобы назначать препарат 1–2 раза в день, и достаточно короткий, чтобы избежать токсических эффектов передозировки. Дигоксин хорошо всасывается в ЖКТ (60–85 %) даже у новорожденных. Показатели абсорбции лучше при использовании эликсира, а не таблеток. Первоначальное действие может наблюдаться в течение 30 мин после приема внутрь, а максимальный эффект развивается приблизительно через 2–6 ч. При внутривенном введении препарата первичный эффект развивается через 15–30 мин, а максимальное действие — по прошествии 1–4 ч. Препарат проникает через плацентарный барьер, а потому его можно использовать для лечения сердечной недостаточности вследствие аритмии у плода, назначая матери. Дигоксин выделяется почками, поэтому его дозу подбирают с учетом функции почек пациента. Экскреция дигоксина пропорциональна СКФ. После внутривенного введения 50–70 % выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения

дигоксина у больных с анурией может достигать 6 дней, поскольку выведение препарата через печень у них также замедлено.

Быструю дигитализацию у новорожденных и детей проводят внутривенным введением дигоксина. Доза зависит от возраста пациента (табл. 535.1). Рекомендованная схема заключается в том, чтобы дать $1/2$ насыщающей дозы сразу, а затем 2 раза с интервалом в 12 ч — по $1/4$ насыщающей дозы. В процессе дигитализации необходим тщательный контроль ЭКГ с оценкой ритма перед каждым из 3 введений препарата. Введение дигоксина прекращают в случае появления новых нарушений ритма. Удлинение интервала *P–R* не является показанием для обязательной отмены дигоксина, однако необходимо рассмотреть вопросы о снижении дозы либо о более позднем введении препарата в зависимости от клинического состояния пациента. Определение уровня дигоксина в сыворотке крови важно при подозрении на токсические эффекты, хотя у новорожденных этот показатель может оказаться менее достоверным. Изменения сегмента *ST* или зубца *T* часто встречаются при лечении сердечными гликозидами и не должны влиять на схему дигитализации. Электролитный баланс следует определять до и после дигитализации. Гипокалиемия и гиперкальциемия усиливают токсическое действие сердечных гликозидов. По причине относительной распространенности гипокалиемии у пациентов, получающих диуретики, уровень калия следует строго контролировать при назначении гликозидов с калийвыводящими диуретиками (например, с фуросемидом).

Поддерживающую терапию начинают примерно через 12 ч после полной дигитализации. Суточную дозу делят на 2 приема и назначают с интервалом в 12 ч для поддержания постоянного уровня препарата в крови и большей управляемости при развитии токсических эффектов. Доза препарата составляет $1/4$ общей насыщающей дозы. В случае быстрой дигитализации внутривенным введением препарата поддерживающую терапию проводят, давая дигоксин внутрь при условии хорошей переносимости обычного питания. По причине менее полной абсорбции препарата из ЖКТ дозу препарата для приема внутрь увеличивают на 20–25 % (см. табл. 448.1). Суточная доза дигоксина для детей старше 5 лет, которую рассчитывают на основании массы тела ребенка, не должна превышать обычную взрослую дозу, равную 0,2–0,5 мг/сут.

Таблица 535.1

Дозы препаратов, наиболее часто используемых для лечения сердечной недостаточности

Препарат	Доза
Дигоксин Дигитализация: насыщающие дозы внутрь ($1/2$ дозы — первоначально, затем $1/4$ дозы каждые 8–12 ч) Поддерживающие дозы	Недоношенные новорожденные: 20 мкг/кг Доношенные новорожденные (до 1 мес.): 20–30 мкг/кг Дети: 25–40 мкг/кг Подростки или взрослые: 0,5–1,0 мг, разделенные на несколько приемов. Доза для в/в введения составляет 75 % дозы для приема внутрь 5–10 мкг/кг/сут, разделенные на 2 приема Минимальный сывороточный уровень препарата: 1,5–3,0 нг/мл для детей до 6 мес.; 5–10 мкг/мл для детей старше 6 мес. Доза для в/в введения составляет 75 % дозы для приема внутрь
Фуросемид (лазикс) Внутривенно Внутрь	1–2 мг/введение по необходимости 1–4 мг/кг/сут, разделенные на 1–3 приема
Буметанид (бумекс) Внутривенно Внутрь	0,01–0,1 мг/кг/введение 0,05–0,1 мг/кг/сут, разделенные на 3–4 приема
Хлортиазид (диурил), внутрь	20–50 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема
Спиронолактон (альдактон), внутрь	1–3 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема
<i>Агонисты β-адренорецепторов, внутривенно</i>	
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин
Дофамин	2–30 мкг/кг/мин
Изопроterenол	0,01–0,5 мкг/кг/мин
Адреналин	0,05–1,0 мкг/кг/мин
Норадреналин	0,1–2,0 мкг/кг/мин
<i>Ингибиторы фосфодиэстеразы, внутривенно</i>	
Амринон	3–10 мкг/кг/мин
Милринон	0,25–1,0 мкг/кг/мин
<i>Препараты, снижающие постнагрузку</i>	
Каптоприл (капотен), внутрь Новорожденные Дети	0,1–0,5 мг/кг/прием каждые 8–12 ч (максимальная доза — 4 мг/кг/сут) Недоношенные: начинать с 0,02 мг/кг/прием 0,1–2,0 мг/кг/прием каждые 8–12 ч (взрослая доза — 6,25–25,0 мг/кг/прием)
Эналаприл (вазотек), внутрь	0,08–0,5 мг/кг/прием каждые 12–24 ч (максимальная доза — 1 мг/кг/сут)
Гидралазин (апрезолин) Внутривенно или внутримышечно Внутрь	0,1–0,5 мг/кг/введение (максимально — 20 мг) 0,25–1,0 мг/кг/прием каждые 6–8 ч (максимально — 200 мг/сут)
Нитроглицерин	0,25–5 мкг/кг/мин
Нитропруссид (ниприд), внутривенно	0,5–8 мкг/кг/мин
Празозин	0,005–0,05 мг/кг/прием каждые 6–8 ч (максимальная доза — 0,1 мг/кг/прием)
Карведилол, внутрь	Пробная доза 0,08–0,09 мг/кг 0,18 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, с повышением в течение 8–12 нед. до 0,4–0,7 мг/кг/сут на 2 приема; максимальная доза для взрослых — 50 мг/сут

Примечание. Детские дозы в расчете на массу тела не должны превышать дозы для взрослых. Поскольку рекомендации могут меняться, эти дозы следует всегда проверять дважды. Кроме того, коррекция дозы необходима у больных с дисфункцией почек или печени.

При отсутствии критического состояния пациента насыщение дигоксином можно проводить лекарственной формой для приема внутрь; в большинстве случаев дигитализация завершается в течение 24 ч. При необходимости медленной дигитализации, например, в раннем послеоперационном периоде, поддерживающую дозу дигоксина начинают вводить без первоначального периода насыщения, достигая полной дигитализации в течение 7–10 дней. Часто такое лечение можно проводить в амбулаторных условиях.

Определение уровня дигоксина в сыворотке крови полезно при определенных обстоятельствах:

- 1) при неизвестном количестве дигоксина, который был введен внутривенно или принят внутрь;
- 2) при нарушении функции почек либо возможности лекарственного взаимодействия;
- 3) при сомнении относительно выполнения пациентом назначений врача;
- 4) при подозрении на дигиталисную интоксикацию.

Кровь берут немедленно перед приемом препарата, а также по крайней мере через 4 ч после последнего введения, чтобы обеспечить выравнивание концентраций между плазмой и тканями. Адекватный уровень дигоксина в крови составляет 2–4 нг/мл в новорожденных и 1–2 нг/мл у детей старшего возраста. Превышение этих показателей не оказывает существенного воздействия при лечении сердечной недостаточности, однако повышает риск токсических эффектов. При подозрении на интоксикацию повышение сывороточной концентрации дигоксина не рассматривается как диагностический критерий сам по себе; его трактовка возможна только в комплексе с клиническими и ЭКГ-признаками (нарушения ритма и проводимости). Проявления токсичности в виде тошноты и рвоты встречаются у детей менее часто. Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, воспалительные заболевания миокарда способствуют усилению токсического действия сердечных гликозидов, особенно у недоношенных новорожденных. Аритмия, которая возникла у ребенка на фоне лечения сердечными гликозидами, может быть связана с основным заболеванием сердца, а не с токсическим действием препарата. Вместе с тем любая форма аритмий в подобной ситуации должна рассматриваться как проявление токсичности, пока не доказано обратное. До разрешения этого вопроса последующие дозы гликозидов не назначаются.

Диуретики. Эти препараты влияют на реабсорбцию воды и натрия в почках, что приводит к снижению ОЦК, ограничению перегрузки легких жидкостью и падению диастолического давления в желудочках. Диуретики часто назначают вместе с сердечными гликозидами пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью.

Фуросемид — самый распространенный диуретик, который используется у пациентов с сердечной недостаточностью. Он ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных канальцах нефронов и петле Генле. Для быстрой стимуляции диуреза пациенту внутривенно или внутримышечно вводят фуросемид в начальной дозе 1–2 мг/кг, что обычно приводит к быстрому улучшению состояния, особенно при наличии симптомов застоя в легких. Длительное лечение фуросемидом проводят в дозе 1–4 мг/кг/сут, назначаемой 1–4 раза в сутки. Длительная терапия фуросемидом требует тщательного мониторинга электролитов из-за высокой вероятности гипокалиемии и назначения калия хлорида, за исключением случаев сопутствующего введения калийсберегающего диуретика спиронолактона. Длительное применение фуросемида может вызвать сокращение внеклеточной жидкости с развитием гиповолемического алкалоза (см. т. 2, п. 113.8). Лечение гипонатриемии, вызванной приемом диуретиков у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, затруднено.

Спиронолактон — ингибитор альдостерона, который усиливает задержку калия и часто исключает необходимость назначения внутрь калия хлорида, обычно плохо переносимого больными. Спиронолактон чаще всего назначают внутрь в дозе 2–3 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема. Комбинация спиронолактона и хлоротиазида удобна, а потому получила широкое распространение. Введение этого ингибитора альдостерона в схему лечения диуретиками позволило повысить показатели выживаемости взрослых пациентов.

Реже для стимуляции диуреза у детей с менее выраженной сердечной недостаточностью применяется **хлортиазид**. Эффект от этого препарата развивается позже, а действие — меньше по сравнению с фуросемидом. Хлортиазид воздействует только на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах. Суточная доза составляет 20–40 мг/кг в несколько приемов. При изолированном назначении препарата может потребоваться дополнительный прием калия хлорида.

Препараты, снижающие постнагрузку, и ингибиторы АПФ. Эта группа препаратов ограничивает постнагрузку желудочков путем снижения ОПСС, повышая тем самым эффективность работы миокарда. Некоторые из этих препаратов снижают также тонус вен большого круга кровообращения, что существенно снижает преднагрузку. Препараты для снижения постнагрузки особенно эффективны у детей с сердечной недостаточностью вследствие кардиомиопатии либо у пациентов с тяжелой митральной или аортальной недостаточностью. В ряде случаев эти лекарственные средства применяются при сердечной недостаточности, вызванной сбросом крови справа налево. При стенозе выносящего тракта левого желудочка эти препараты обычно не показаны. Ингибиторы АПФ могут оказывать дополнительное положительное воздействие на ремоделирование миокарда вне зависимости от влияния на постнагрузку. У взрослых пациентов с дилатационной кардиомиопатией дополнительное назначение ингибиторов АПФ к стандартной консервативной терапии снижало как количество осложнений, так и летальность. Препараты, снижающие постнагрузку, и ингибиторы АПФ чаще всего используются в сочетании с другими препаратами для лечения сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, диуретики).

Внутривенное введение *нитропруссид* возможно только в условиях отделения интенсивной терапии, а продолжительность лечения должна быть сведена к минимуму. Короткий период полувыведения нитропруссид при внутривенном введении делает его идеальным в подборе дозы у больных в критическом состоянии. К основным эффектам относят расширение периферических артерий и снижение постнагрузки, однако расширение вен с последующим снижением венозного возврата к сердцу может также вызывать положительный эффект. В процессе лечения необходим постоянный мониторинг АД из-за вероятности внезапной гипотензии. Нитропруссид противопоказан пациентам с предшествовавшими эпизодами гипотензии. В процессе метаболизма препарата образуется небольшое количество цианида, который подвергается детоксикации в печени с образованием тиоцианата; последний выводится с мочой. При назначении высоких доз нитропруссид на протяжении нескольких дней возможна симптоматика, характерная для

отравления тиоцианатом — утомляемость, тошнота, нарушение ориентации, ацидоз и мышечный спазм. При длительном лечении нитропруссидом необходим контроль уровня тиоцианата в плазме крови. Повышение данного показателя более 10 г/дл сопровождается клиническими проявлениями интоксикации. К эффективным препаратам для снижения постнагрузки относятся также ингибиторы фосфодиэстеразы (см. ниже).

Активный при приеме внутрь ингибитор АПФ *каптоприл* способствует дилатации артерий путем блокады продукции ангиотензина II, приводя тем самым к существенному снижению постнагрузки. Существуют сведения о воздействии препарата на процесс расширения вен и сопутствующем снижении преднагрузки. Кроме того, этот препарат нарушает продукцию альдостерона, позволяя контролировать задержку натрия и воды. Ингибиторы АПФ обеспечивают дополнительное положительное воздействие на структуру и функцию миокарда, которое может не зависеть от влияния на постнагрузку. Для приема внутрь доза составляет 0,3–6 мг/кг/сут, обычно ее делят на 2–3 приема. Побочные реакции каптоприла включают гипотензию и ее последствия (например, обморок, слабость и головокружение). У 5–8 % пациентов отмечается пятнисто-папулезная зудящая сыпь, однако она не требует прекращения лечения, поскольку часто исчезает самостоятельно с течением времени. Также встречаются нейтропения, токсическое воздействие на почки и хронический кашель. *Эналаприл* представляет собой ингибитор АПФ продолжительного действия, который применяется 1–2 раза в день. В последнее время в протоколы лечения взрослых пациентов с сердечной недостаточностью включены блокаторы рецепторов ангиотензина II, однако информация о применении этих препаратов у детей ограничена.

Незиритид для внутривенного введения — рекомбинантный натрийуретический пептид головного мозга человека (В-типа), обладает способностью расширять артериальные, венозные и коронарные сосуды. Натрийуретический пептид В-типа выделяется миокардом желудочка при сердечной недостаточности. Внутривенное введение незиритида взрослым пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью сопровождалось улучшением гемодинамических показателей и клинической симптоматики.

Агонисты α - и β -адренорецепторов. Эти препараты обычно назначают в условиях отделения неотложной помощи, где существует возможность тонкого подбора дозы в ответ на изменения гемодинамики. Непрерывно определяют АД и ЧСС; в качестве дополнительного эффективного метода мониторинга гемодинамических показателей выступает оценка сердечного выброса методом термодилуции с помощью термистора катетера Свана–Ганца. Несмотря на высокую эффективность препаратов этой группы в остром периоде, при длительном применении агонистов адренергических рецепторов у пациентов с сердечной недостаточностью возникает вероятность повышения летальности и осложнений.

Дофамин оказывает преимущественное действие на β -адренорецепторы, однако в повышенных дозах обеспечивает эффект и в отношении α -адренорецепторов. Дофамин обладает меньшим хронотропным и аритмогенным свойствами по сравнению с чистым β -агонистом изопроterenолом. Кроме того, дофамин приводит к избирательной вазодилатации почечных сосудов вследствие взаимодействия с дофаминовыми рецепторами почек; этот эффект особенно важен у пациентов с нарушением функции почек, которое часто сопровождается низким сердечным выбросом. В дозе 2–10 мкг/кг/мин дофамин приводит к увеличению сократимости сердца и небольшой периферической вазоконстрикции. Вместе с тем превышение дозы 15 мкг/кг/мин вызывает выраженную вазоконстрикцию вследствие воздействия на α -адренорецепторы.

Добутамин — производное дофамина; этот препарат эффективен при лечении низкого сердечного выброса. Прямой инотропный эффект сопровождается умеренным снижением ОПСС. Добутамин можно использовать в качестве дополнительного средства в терапии дофамином для предупреждения сосудосуживающего эффекта высоких доз дофамина. Добутамин реже вызывает нарушения сердечного ритма по сравнению с изопроterenолом. Обычная доза составляет 2–20 мкг/кг/мин.

Изопроterenол — чистый агонист β -адренорецепторов, обладающий выраженным хронотропным свойством. Этот препарат наиболее эффективен у пациентов с брадикардией, а в случае тахикардии его следует применять с большой осторожностью. Дети, которые получают изопроterenол, должны наблюдаться на предмет развития аритмий.

Адреналин — смешанный агонист α - и β -адренергических рецепторов, который обычно оставляют в резерве для больных с кардиогенным шоком и низким АД. Несмотря на свойство адреналина эффективно повышать сердечный выброс, его применение также сопровождается ростом общего сосудистого сопротивления, что повышает постнагрузку.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. **Милринон** успешно применяется в лечении больных с низким сердечным выбросом при неэффективности стандартной терапии. Механизм действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы, что предотвращает разрушение внутриклеточного цАМФ. Милринон оказывает положительное инотропное влияние на сердце и выраженное периферическое сосудорасширяющее действие; чаще он используется в сочетании с дофамином или добутамином в отделениях неотложной помощи. Препарат вводят внутривенно со скоростью 0,25–1,0 мкг/кг/мин; иногда первоначальная нагрузочная доза составляет 50 мкг/кг. Основной побочный эффект — гипотензия вследствие периферической вазодилатации, особенно при введении нагрузочной дозы. Борьба с гипотензией обычно сводится к инфузионной терапии для восстановления ОЦК. **Амринон**, другой препарат из этой группы, может вызывать тромбоцитопению, тяжесть которой связана со скоростью инфузии и длительностью терапии. Прекращение лечения амриноном приводит к нормализации показателей тромбоцитов.

Длительное лечение β -блокаторами. Исследования у детей и взрослых с дилатационной кардиомиопатией показали, что препараты из группы β -адреноблокаторов, которые постепенно были включены во все программы лечения сердечной недостаточности, повышают переносимость физической нагрузки, снижают срок госпитализации и общие показатели смертности. Наиболее распространенными препаратами из этой группы являются метопролол, селективный антагонист β_1 -адренергических рецепторов, и карведилол — неселективный α, β -адреноблокатор, обладающий способностью нейтрализовать свободные радикалы. β -блокаторы используют для длительного лечения больных с сердечной недостаточностью, их не применяют у пациентов с острой сердечной недостаточностью (например, в условиях отделения интенсивной терапии на фоне инфузий адреномиметиков). Предварительные неконтролируемые исследования у детей пока-

зали, что β -адреноблокаторы хорошо переносятся и высоко эффективны. В настоящее время проводятся многоцентровые контролируемые исследования по применению карведилола у детей.

535.1. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

См. также т. 2, п. 122.2.

Кардиогенный шок может развиваться как осложнение 1) тяжелого угнетения функции сердца до или после кардиохирургической операции, 2) сепсиса, 3) тяжелых ожогов, 4) анафилактического шока, 5) кардиомиопатии, 6) миокардита, 7) инфаркта миокарда или оглушенного миокарда, 8) острого заболевания ЦНС. Кардиогенный шок характеризуется низким сердечным выбросом и гипотензией, что приводит к недостаточной перфузии тканей.

Лечение направлено на восстановление сердечного выброса и периферического кровоснабжения для предотвращения нежелательных последствий длительной ишемии жизненно важных органов, а также на устранение основной причины данного осложнения. В физиологических условиях сердечный выброс повышается в результате активации симпатической нервной системы, что увеличивает ЧСС. Однако в условиях кардиогенного шока с выраженной тахикардией ЧСС более не будет повышаться, а сердечный выброс может быть снижен вследствие ограниченного времени наполнения левого желудочка. В подобных условиях сердечный выброс необходимо повышать путем увеличения ударного объема. При высокой скорости инфузионной терапии ЦВД и диастолическое давление в желудочках (преднагрузка) повышаются, что по механизму Франка–Старлинга приводит к росту ударного объема. Оптимальное диастолическое давление в желудочках варьируемо и зависит от ряда экстракардиальных факторов, включая ИВЛ в режиме ПДКВ, максимальное давление на вдохе и внутрибрюшное давление. Следует также учитывать повышенное давление, необходимое для заполнения относительно неизмененного желудочка, особенно после открытой операции на сердце. Если в условиях увеличения скорости инфузионной терапии сердечный выброс не повышается, это свидетельствует о нарушении сократимости миокарда и/или чрезмерном повышении преднагрузки.

Сократимость миокарда нормализуется при условии адекватного лечения основной причины

шока, устранении гипоксии и коррекции ацидоза. Вместе с тем дофамин, адреналин и добутамин также повышают сократимость миокарда, увеличивают ЧСС и в итоге стимулируют сердечный выброс.

Использование сердечных гликозидов для лечения острого синдрома низкого сердечного выброса противопоказано. Дигоксин оказывает более медленное действие по сравнению с катехоламинами даже при внутривенном введении. Кроме того, сердечные гликозиды характеризуются менее предсказуемыми побочными эффектами, которые зависят от уровня кальция и калия в миокарде и сыворотке крови. У пациентов с кардиогенным шоком часто отмечается нарушение перфузии почек, поэтому назначение дигоксина может сопровождаться его накоплением в плазме крови (выводится препарат преимущественно почками). При необходимости назначения дигоксина этим пациентам следует использовать меньшие дозы и кратность введения; при этом крайне важно контролировать уровень препарата в плазме крови.

У пациентов с кардиогенным шоком может отмечаться заметное повышение ОПСС, приводящее к высокой постнагрузке и недостаточной перфузии периферических тканей. Если высокое ОПСС сохраняется, а монотерапия препаратами с положительным инотропным эффектом не сопровождается улучшением перфузии периферических тканей, необходимо рассмотреть вопрос о назначении лекарственных средств для снижения постнагрузки (например, нитропруссид или милринон) в комбинации с дофамином. Для выбора лечения у таких пациентов крайне информативным диагностическим приемом служит установка катетера Свана–Ганца с термистром (оценка сердечного выброса по методу термодилуции).

В отношении больного с кардиогенным шоком необходимо применять последовательную тактику обследования и лечения (см. т. 2, п. 122.2). В табл. 535.2 представлены основные *принципы терапии* кардиогенного шока в большинстве случаев. Лечение новорожденных и детей старшего возраста с низким сердечным выбросом после операции на сердце зависит от вида хирургического вмешательства и состояния пациента в послеоперационном периоде (см. гл. 528).

При ухудшении состояния у больного с кардиогенным шоком возможно использование портативного аппарата вспомогательного кровообращения

Таблица 535.2

Лечение кардиогенного шока*

	Факторы, определяющие ударный объем		
	Преднагрузка	Сократимость	Постнагрузка
Оцениваемые параметры	ЦВД, ДЗЛА, ДЛП, размеры камер сердца по данным эхокардиографии	СВ, АД, переднезаднее укорочение полости левого желудочка по данным эхокардиографии, насыщение O ₂ СВК	АД, состояние микроциркуляции, ОПСС
Патологические физиологические проявления	Низкое ЦВД, ДЗЛА или ДЛП, снижение СВ и АД	Высокое ЦВД, ДЗЛА или ДЛП; низкое насыщение O ₂ СВК, снижение СВ и АД	Высокое ЦВД, ДЗЛА, ДЛП, ОПСС, снижение СВ, нормальное или повышенное АД
Лечение, направленное на повышение СВ	Повышение ОЦК, инфузионная терапия кристаллоидами, коллоидами, введение компонентов крови	Агонисты β-адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы	Препараты для снижения постнагрузки: каптоприл, эналаприл, лизиноприл

* Цель лечения -- улучшить микроциркуляцию путем повышения сердечного выброса. Сердечный выброс = ЧСС × Ударный объем.

Примечание: ЦВД — центральное венозное давление; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ДЛП — давление в левом предсердии (измеряемое с помощью постоянного катетера в левом предсердии); СВ — сердечный выброс; СВК — смешанная венозная кровь; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление (подсчитывается на основании СВ и среднего АД).

для левого желудочка. Эти устройства с успехом применялись у детей и подростков в процессе ожидания операции по трансплантации сердца. В некоторых случаях возникает необходимость использования портативного аппарата вспомогательного кровообращения для левого и правого желудочков. Имплантация такого устройства нормализует состояние больного, позволяя его экстубировать, а в ряде случаев — перевести на амбулаторное лечение в ожидании операции по трансплантации сердца. У пациентов с обратимой желудочковой недостаточностью, например, в раннем послеоперационном периоде или при наличии острого миокардита может быть эффективна экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ЛИТЕРАТУРА

Bruns I. A., Chrisant M. K., Lamour J. M. et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505–11.
 Clark B. J. 3rd. Treatment of heart failure in infants and children. *Heart Dis* 2000; 2: 354–61.
 Colucci W. S., Elkayam U., Horton D. P. et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246–53.
 Cowie M. R., Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *Br Med J* 2002; 325: 422–5.
 HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction —

pharmacological approaches. *Heart Failure Society of America. Pharmacotherapy* 2000; 20: 495–522.

Hunt S. A., Baker D. W., Chin M. H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation endorsed by the Heart Failure Society of America (1). *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 189–203.

Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–40.

Kay J. D., Colan S. D., Graham T. P. Jr. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J* 2001; 142: 923–8.

Laer S., Mir T. S., Behn F. et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916–22.

Maisel A. S., Krishnaswamy P., Nowak R. M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–6.

Nohria A., Lewis E., Stevenson L. W. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628–40.

Shaddy R. E. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl.): 237–40.

Weber K. T. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689–97.

Глава 536

Трансплантация сердца
или комплекса сердце-
легкие в педиатрии

536.1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

К 1999 г. в 226 медицинских центрах по всему миру было выполнено уже более 4600 операций по трансплантации сердца у детей. Показатели выживаемости у детей по сравнению с взрослыми оказались удовлетворительными: годовая выживаемость у детей составила 78 %, а 5-летняя — 68 % (рис. 536.1). Около 60 % оставались живыми через 10 лет после операции. По мере внедрения новых медикаментозных препаратов долговременная перспектива детей, перенесших трансплантацию сердца, продолжает улучшаться. Небольшое, но непрерывно растущее число детей демонстрирует 15- и 20-летнюю выживаемость.

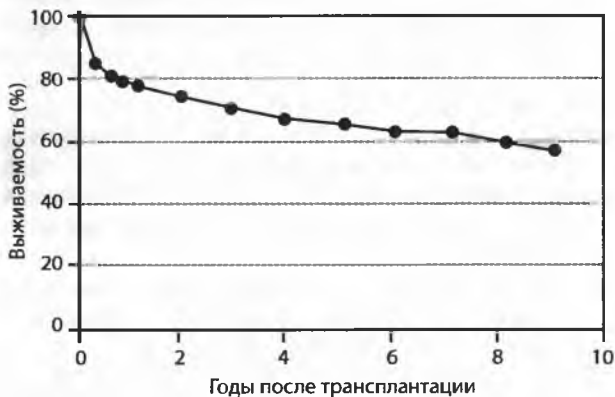


Рис. 536.1. Показатели выживаемости после трансплантации сердца у детей. Данные получены на основании изучения 4500 случаев трансплантации по всему миру с 1982 по 1999 г., содержащихся в регистре Международного сообщества по трансплантации сердца и легких (ISHLT)

Показания. Трансплантация сердца выполняется новорожденным и детям старшего возраста в терминальной стадии кардиомиопатии и при неэффективности консервативных методов лечения, а также пациентам с некоторыми формами сложных врожденных пороков сердца (например, синдромом гипоплазии левых отделов сердца), когда стандартные оперативные вмешательства имеют

слишком высокий риск. На долю кардиомиопатий приходится более 50 % случаев трансплантации сердца у детей в возрасте старше 1 года, хотя число детей с врожденными пороками сердца (около 25 %) имеет устойчивую тенденцию к росту. В возрасте до 1 года причиной трансплантации сердца у 75 % детей выступают врожденные пороки сердца. Кроме того, трансплантацию выполняют также тем детям, которые ранее перенесли направленное на коррекцию врожденного порока сердца хирургическое вмешательство с последующим развитием дисфункции миокарда.

Отбор реципиентов и доноров. Вероятные реципиенты сердца не должны иметь серьезных экстракардиальных заболеваний, включая болезни нервной системы, генерализованные инфекции, тяжелое поражение почек и печени, тяжелое истощение. У многих детей с дисфункцией желудочков может развиваться легочная гипертензия и даже поражение сосудов легких, что препятствует трансплантации сердца. По этой причине с помощью катетеризации сердца таким больным измеряют легочное периферическое сопротивление как в исходных условиях, так и при назначении вазодилаторов. Пациенты со стойким повышением легочного периферического сопротивления (более 6–8 ед. Вуда) имеют более высокий риск трансплантации сердца и могут рассматриваться в качестве кандидатов для трансплантации комплекса сердце-легкие (см. п. 536.2). Консультации по всестороннему социальному обслуживанию — важный этап обследования реципиента. Из-за сложного режима лечения в послеоперационном периоде необходимо убедиться, что семья больного ребенка выполняла все врачебные назначения в прошлом. Возможно получение от семьи пациента детального информированного согласия.

Недостаток доноров — серьезная проблема как детской, так и взрослой трансплантологии. В национальном регистре реципиентов по трансплантации в США (объединенная система по распределению органов для трансплантации — UNOS) все трансплантаты подбираются с учетом группы крови по системе АВ0 и массе тела. В настоящее время оценка соответствия по системе HLA в сфере трансплантации сердца невозможна, однако с учетом современных достижений иммуносупрессивной терапии этот критерий имеет минимальные преимущества. Соответствие трансплантата по системе АВ0 для новорожденного не требуется.

Лечащий врач пациента — потенциального донора — должен связаться с координатором по донорским органам в учреждении по трансплантологии. Последний с профессиональной точки зрения оценивает возможность использования данного пациента в качестве донора, а также общается с его членами семьи. Противопоказания к *донорству органа* включают длительную остановку сердца с умеренной или тяжелой дисфункцией миокарда, наличие системного заболевания или генерализованной инфекции, а также тяжелую патологию сердца в анамнезе. Наличие в анамнезе сведений о реанимационных мероприятиях либо врожденных пороков сердца, которые подвергаются хирургическому лечению, не является основанием для однозначного исключения возможности стать донором. Доноры с остановившимся сердцем могут предоставить дополнительный шанс для тех, кто включен в длинный список нуждающихся реципиентов.

Решение о сроке включения пациента в список нуждающихся реципиентов зависит от множества факторов, включая крайнее угнетение функции желудочков (переднезаднее укорочение левого желудочка менее 10 % при норме 28–40 %), низкую эффективность препаратов при сердечной недостаточности, многократные случаи госпитализации по поводу нее, прогрессирующее ухудшение функции почек и печени, ранние стадии поражения сосудов легких, истощение. Среди пациентов, ожидающих трансплантации, угнетение функции левого желудочка (переднезаднее укорочение полости левого желудочка менее 15 %) обычно служит показанием к назначению варфарина для снижения риска пристеночного тромбоза и тромбоэмболии. При неэффективности консервативных методов лечения кардиогенного шока возможна установка аппарата вспомогательного кровообращения для левого или обоих желудочков, что помогает стабилизировать гемодинамику и подготовить больного к операции.

Ход оперативного вмешательства. При классическом варианте операции удаление сердца донора и реципиента проводят таким образом, что задний отдел предсердий, содержащий нижнюю полую и легочные вены, сохраняется интактными. Аорту и легочный ствол пересекают на уровне полулунных клапанов. Затем передняя часть предсердий донора накладывается на сохраненную заднюю часть предсердий реципиента, что позволяет избежать тонкого шва на полые или легочные вены.

Магистральные артерии донора и реципиента соединяются наложением анастомоза конец в конец. Возможно наложение бикавального анастомоза, при котором правое предсердие донора сохраняется интактным, а левое предсердие присоединяется по классическому принципу.

В раннем послеоперационном периоде иммуносупрессию чаще всего обеспечивают применением схемы из трех препаратов. Один протокол включает циклоспорин в дозе 2–10 мг/кг/сут, азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут и преднизон в начальной дозе 0,6–1,0 мг/кг/сут с последующим снижением на 0,2 мг/кг/сут в течение первых 6–12 нед. Следует помнить, что для достижения терапевтической концентрации циклоспорина в крови у детей возможен широкий диапазон доз. В большинстве медицинских центров на протяжении 1-й недели лечения указанную схему дополняют антилимфоцитарными препаратами, например антитимоцитарным глобулином, моноклональными антителами к Т-лимфоцитам (муронаб-CD3), либо одним из гуманизированных антител к рецепторам ИЛ-2. У детей с отсутствием признаков отторжения трансплантата дозы кортикостероидов могут быть снижены. Чаще всего по прошествии первых 6–12 мес. после операции у этих пациентов кортикостероиды применяют через день. В некоторых медицинских центрах кортикостероиды включают в схему иммуносупрессивной терапии только при развитии острой реакции отторжения трансплантата. Иные лечебные учреждения вместо циклоспорина предпочитают использовать такролимус (FK506, Prograf). Для замены азатиоприна все чаще начинают применять микофеноловую кислоту (CellCept) и рапамицин.

В большинстве случаев после трансплантации сердца пациента экстубируют в течение первых 48 ч; постельный режим отменяется в течение 3–4 сут. Выписывают из стационара по прошествии 2 нед. после трансплантации. При наличии у пациента предшествующих факторов высокого риска послеоперационное лечение существенно удлиняется.

Диагностика и лечение острого отторжения трансплантата. Цель лечения в послеоперационном периоде сводится к подбору такой схемы, которая бы обеспечивала баланс между риском отторжения трансплантата и побочным эффектом выраженной иммуносупрессии. Наряду с инфекцией острое отторжение трансплантата — главная

причина смерти взрослых и детей, перенесших трансплантацию сердца. Самый высокий риск отторжения отмечается в течение первых 3 мес. после операции; в последующем этот показатель существенно снижается. Большая часть детей переносят по крайней мере один эпизод острого отторжения трансплантата в течение первых 2 лет после хирургического вмешательства, обычно в связи с прекращением приема одного из иммунодепрессантов. В связи с тем, что симптоматика отторжения может напоминать многие обычные заболевания детского возраста (например, гастроэнтерит), центр по трансплантологии своевременно осведомляют о случае острого заболевания у ребенка, перенесшего трансплантацию сердца.

Клинические проявления острого отторжения трансплантата могут включать утомляемость, задержку жидкости, лихорадку, потливость, боль в животе и ритм галопа. На ЭКГ отмечают снижение амплитуды зубцов, предсердную или желудочковую аритмию либо АВ-блокаду. На рентгенограмме грудной клетки обнаруживают увеличение сердца, выпот в плевральную полость или отек легких. Циклоспорин изменяет течение реакции отторжения трансплантата: большая часть эпизодов развивается без клинической симптоматики. По данным эхокардиографии показатели систолической функции левого желудочка обычно не ухудшаются до развития тяжелого отторжения. Показатели утолщения стенок камер сердца и диастолической функции левого желудочка не подтвердили мнения о них в качестве важных факторов раннего прогноза отторжения. Большинство центров трансплантологии при оценке реакции отторжения не основываются исключительно на данных эхокардиографии.

Биопсия миокарда — наиболее достоверный метод контроля пациентов на отторжение трансплантата. Биопсия из межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка у новорожденных и детей более старшего возраста относительно безопасна. У детей старшего возраста ее осуществляют с периодичностью 1–4 нед. на протяжении первых 3–6 мес. после трансплантации. Впоследствии биопсию проводят до 2–4 раз в год при отсутствии клинических эпизодов реакции отторжения. У детей младшего возраста и новорожденных она необходима реже — 1–2 раза в год. Следует помнить, что эпизоды отторжения трансплантата возможны у детей без характерной клинической симптоматики даже по прошествии 5–10 лет после транс-

плантации, поэтому большинство центров детской трансплантологии продолжают плановую биопсию 1–2 раза в год.

Критерии оценки реакции отторжения основаны на системе, разработанной Международным сообществом по трансплантации сердца и легких (ISHLT), — степени клеточной инфильтрации и наличии некроза кардиомиоцитов. Отторжение по системе ISHLT степени 1A, 1B и 2 обычно не требует немедленного лечения и часто разрешается самостоятельно. Повторную биопсию обычно проводят в течение нескольких недель. При степени отторжения 3A лечение начинают с внутривенного введения метилпреднизолона либо приема внутрь в виде пульс-терапии с последующим снижением дозы. Отсутствие симптоматики и нормальная ЭКГ по прошествии 3 мес. после трансплантации позволяют перевести пациента на амбулаторное лечение. При степени отторжения трансплантата 3B и 4, особенно при нестабильной гемодинамике, пациентов госпитализируют и внутривенно назначают глюкокортикоиды. При их неэффективности проводят повторные курсы антилимфоцитарных препаратов (муронаб-CD3 или антитимоцитарный иммуноглобулин), метотрексата либо тотальное облучение лимфоидных органов. При повторных эпизодах отторжения может быть эффективным переход от циклоспорина на такролимус (или наоборот), а также от азатиоприна на микофеноловую кислоту. В редких случаях при устойчивой к лекарственной терапии реакции отторжения требуется повторная трансплантация.

Осложнения иммуносупрессии

Инфекция — одна из двух главных причин смерти детей, перенесших трансплантацию сердца (рис. 536.2). Частота инфекционных осложнений максимальна в первые 3 мес. после трансплантации, когда дозы иммунодепрессантов максимальны. Наиболее распространена вирусная инфекция, особенно ЦМВ, на долю которой приходится до 25 % всех инфекционных осложнений. ЦМВ-инфекция может развиваться первично либо реактивироваться. Тяжелая ЦМВ-инфекция может быть диссеминированной либо сочетаться с пневмонитом и провоцировать эпизоды острого отторжения трансплантата или коронарной артериопатии в трансплантированном сердце (см. ниже). Во многих медицинских центрах в качестве профилактики применяют внутривенное введение ганцикловира и/или иммуноглобулина против ЦМВ всем



Рис. 536.2. Основные причины смерти у детей, перенесших трансплантацию сердца (данные Стэнфордского университета)

реципиентам, которые получили сердце от донора, инфицированного ЦМВ, а также всем реципиентам с серологическими признаками ЦМВ-инфекции в анамнезе. Метод ПЦР существенно повысил диагностику ЦМВ-инфекции и позволил проводить периодический контроль эффективности терапии. Для длительного лечения вирусной инфекции применяют ганцикловир внутрь. Аденовирусная инфекция может сопровождаться отторжением трансплантата.

Большинство обычных детских вирусных инфекций хорошо переносится больными и не требует специфической терапии. Средний отит и инфекция верхних дыхательных путей можно лечить в амбулаторных условиях, хотя лихорадка и иные симптомы, которые превышают по срокам их обычное течение, требуют дополнительного обследования. Гастроэнтерит, особенно с рвотой, способен приводить к заметному снижению всасывания иммунодепрессанта, провоцируя эпизоды острого отторжения трансплантата. В подобных ситуациях необходимо тщательно контролировать уровень препарата в крови и вводить его внутривенно. Контакт ребенка с больным ветряной оспой требует назначения специфического иммуноглобулина, а при клинических признаках ветряной оспы показано внутривенное введение ацикловира.

Бактериальные инфекции несколько менее часты. Наиболее распространенным очагом инфекции служат легкие (35 %), реже — кровь, мочевые пути, область стернотомии. Другими возбудителями инфекции бывают грибы (14 %) и простейшие (6 %). Частота тяжелых инфекций существенно ниже у тех детей, которых не лечат кортикостероидными препаратами.

Задержка роста. У детей, которые получают длительную терапию стероидными препаратами, обычно отмечается задержка роста. Переход на прием глюкокортикоидов через день чаще всего сопровождается нормализацией процесса. Если при снижении дозы стероидных препаратов происходит отторжение трансплантата, эту группу лекарственных средств следует заменить на иные методы иммуносупрессии (метотрексат, облучение лимфоидных органов). У детей, которые пережили 5 лет после трансплантации и больше, в 75 % случаев отмечается нормальный рост.

Артериальная гипертензия распространена у пациентов, которые получают циклоспорин. Причиной повышения давления служит увеличение объема плазмы и нарушение выделения почками натрия. Глюкокортикоиды обычно потенцируют артериальную гипертензию, обусловленную циклоспорином. В большинстве случаев больным назначают комбинацию диуретиков и вазодилататоров. Дополнительное преимущество имеют блокаторы кальциевых каналов, которые, вероятно, снижают выраженность реакции отторжения трансплантата (см. ниже). Частота гипертензии у детей, принимающих такролимус, может быть несколько ниже.

Угнетение функции почек. Длительное назначение циклоспорина или такролимуса может вызвать у взрослых тубулоинтерстициальную нефропатию почек; однако тяжелое поражение почек у детей встречается нечасто. У большинства из них отмечается постепенный рост уровня креатинина сыворотки крови в течение первого года после трансплантации; при развитии ХПН показано снижение дозы циклоспорина. Длительная терапия

иммунодепрессантами редко приводит к необходимости трансплантации почек.

Неврологические осложнения. К неврологическим побочным эффектам циклоспорина и такролимуса относят тремор, миалгию, парестезии, а иногда и судороги. Устраняют эти осложнения, снижая дозы препаратов, а иногда назначая препараты магнезии внутрь. Внутричерепные инфекции подвергают пациента высокому риску, поскольку в условиях иммуносупрессии их многие клинические признаки (например, ригидность затылочных мышц) могут отсутствовать. В качестве этиологических факторов чаще всего выступают *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* и *Listeria monocytogenes*. Асептический менингит может развиваться по прошествии нескольких дней или недель после введения муронаб-CD3 и в большинстве случаев разрешается самостоятельно.

Опухоли. Одним из серьезных осложнений, ограничивающих долговременную выживаемость у детей после трансплантации сердца, служит риск новообразований. Чаще всего встречается пострасплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ) — состояние, которое сочетается с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр. ПТЛЗ обычно реагирует на снижение дозы иммунодепрессантов и назначение ацикловира; в редких случаях требуется химиотерапия. В настоящее время перспективным препаратом для лечения ПТЛЗ служат моноклональные антитела против антигена CD20 активированных лимфоцитов. Повышенный риск рака кожи требует соответствующей предосторожности — охранять ребенка от прямого солнечного света.

Хроническая реакция отторжения трансплантата. Коронарная артериопатия в трансплантированном сердце представляет собой проявление хронической реакции отторжения трансплантата, которая развивается у 1–20 % детей. Причина до настоящего времени неясна; полагают, что артериопатия — это форма иммунного поражения сосудов. Гиперхолестеринемия и гипергликемия повышают ее риск. В отличие от обычного атеросклероза коронарных артерий коронарная артериопатия в трансплантированном сердце — это диффузный процесс со значительным поражением дистальных сосудов. Поскольку трансплантированное сердце лишено иннервации, пациенты не ощущают симптомов стенокардии при эпизодах ишемии, поэтому первым проявлением этого состояния может быть

остановка кровообращения и внезапная смерть. В большинстве центров таким пациентам ежегодно проводят ангиографию сосудов сердца для своевременного выявления патологии коронарных артерий, реже — интракоронарное УЗИ. Существует ряд сообщений о том, что информативным методом диагностики коронарной артериопатии в трансплантированном сердце служит добутаминовая стресс-эхокардиография. Стандартная процедура аортокоронарного шунтирования обычно малоэффективна из-за диффузного характера процесса, хотя при изолированном поражении иногда используют внутрикоронарное стентирование. В ряде случаев единственным методом лечения служит повторная трансплантация сердца. Было показано, что блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем) предотвращают или замедляют развитие коронарной артериопатии в трансплантированном сердце у взрослых людей. Кроме того, для снижения риска коронарной артериопатии в трансплантированном сердце и реакции отторжения трансплантата могут быть эффективны препараты из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины — правастатин, аторвастатин).

Иные осложнения. Лечение кортикостероидами часто сопровождают лунообразное лицо, стероидные угри и стрии. Циклоспорин незначительно изменяет черты лица (гипертрихоз, гиперплазия десен). Эти косметические дефекты представляют особую проблему у подростков и могут служить основанием для отказа приема иммунодепрессантов. Большинство таких осложнений дозозависимые и исчезают при снижении дозы иммунодепрессантов. К дополнительным причинам как можно более раннего снижения дозы кортикостероидов относят остеопороз и асептический некроз костей (особенно головки бедренной кости). Диабет и панкреатит встречаются редко, но представляют собой тяжелые осложнения.

Реабилитация. Несмотря на возможный риск иммунодепрессии перспектива реабилитации детей после трансплантации сердца очень хорошая. Около 95 % из них не имеют функциональных ограничений в повседневной жизнедеятельности. 2-летнее наблюдение показало, что почти 70 % детей за этот срок не потребовалась госпитализация по поводу реакции отторжения трансплантата.

Дети, перенесшие трансплантацию сердца, могут посещать детский сад и школу, участвовать в неконтактных видах спорта и сохранять соответ-

ствующую возрасту физическую активность. Показатели функции желудочков в пределах нормальных значений. По причине денервации трансплантированного сердца увеличение ЧСС и сердечного выброса во время физической нагрузки у пациентов замедлено, а максимальные показатели несколько ограничены. Вместе с тем указанные обстоятельства редко замечают сами больные.

Рост трансплантированного сердца не нарушается, хотя в ряде случаев даже по прошествии нескольких лет после трансплантации имеет место легкая гипертрофия желудочков и межжелудочковой перегородки. Зоны анастомозов в области предсердий и магистральных сосудов растут без развития обструкции. Однако у новорожденных, которым провели трансплантацию сердца по поводу синдрома гипоплазии его левых отделов, возможна юкстадуктальная коарктация аорты.

Согласно данным стандартных психологических тестов, психологическая адаптация детей к трансплантированному сердцу обычно хорошая. Основные сложности связаны с отказом от приема препаратов в подростковом возрасте, что способно привести к угрожающей жизни реакции отторжения трансплантата. Снизить этот риск может своевременная психологическая поддержка.

536.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ И КОМПЛЕКСА СЕРДЦЕ–ЛЕГКИЕ

Около 60 институтов по всему миру провело к настоящему времени более 400 операций по трансплантации комплекса сердце–легкие и более 580 операций по трансплантации одного либо обоих легких. Основные показания к трансплантации комплекса сердце–легкие включают сложные врожденные пороки сердца с гипоплазией легких или синдромом Эйзенменгера, первичную легочную гипертензию, врожденные аномалии легких, дефицит α_1 -антитрипсина и конечную стадию паренхиматозных заболеваний легких (бронхолегочная дисплазия, хронические заболевания легких, пневмосклероз, муковисцидоз). Многие из этих пациентов с нормальным строением сердца могут рассматриваться в качестве кандидатов для трансплантации одного или обоих легких. Пациентам с муковисцидозом проводят только двустороннюю трансплантацию легких, поскольку при одностороннем вмешательстве сохраняется высокий риск инфекционных осложнений в пораженном

контралатеральном легком. Кандидатов отбирают по критериям, большая часть которых аналогична таковым для реципиентов трансплантации сердца (см. п. 536.1).

Иммуносупрессия после трансплантации осуществляется по трехкомпонентной схеме, сходной с таковой при трансплантации сердца. Многие медицинские центры не назначают кортикостероиды с целью обеспечить лучшее заживление верхних дыхательных путей. В отличие от пациентов с изолированной трансплантацией сердца, некоторым больным после трансплантации легких можно вообще отменить кортикостероиды. Профилактику инфекционных осложнений обеспечивают триметопримом/сульфаметоксазолом или ингаляциями пентамидина. По аналогии с больными, перенесшими трансплантацию сердца, профилактику ЦМВ-инфекции проводят ганцикловиром или специфическим иммуноглобулином (см. п. 536.1).

Реакция отторжения легких бывает довольно часто у больных, перенесших трансплантацию комплекса сердце–легкие, тогда как отторжение сердца происходит реже по сравнению с детьми после изолированной трансплантации сердца. К симптомам отторжения легких относят лихорадку и утомляемость, хотя в большинстве случаев симптоматика выражена незначительно. Контроль отторжения проводят с помощью мониторинга функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ую секунду — ОФВ₁, скорость форсированного выдоха — СФВ, максимальная скорость выдоха на различном уровне ФЖЕЛ — МСВ₂₅₋₇₅), а также с помощью показателя $Р_{O_2}$ артериальной крови, рентгенограммы грудной клетки и повторной биопсии легких. В первые 3 мес. плановую биопсию легких проводят часто, затем — 1 раз в 3 мес. Из-за технических ограничений биопсию не проводят у новорожденных, поэтому контролируют реакцию отторжения у них только на основании клинических данных.

Выживаемость после трансплантации комплекса сердце–легкие и легких у детей в настоящее время составляет 75 % для 1 года и 45 % для 5 лет; оптимизация отбора пациентов и послеоперационного лечения непрерывно улучшает показатели выживаемости. Как и в случае изолированной трансплантации сердца, инфекция остается главной причиной ранней смерти; на ее долю приходится до 50 % смертельных исходов на протяжении

первого года после трансплантации. К иным причинам ранних осложнений и смертельного исхода относят поражение трахеи, обструкцию легочных вен, дисфункцию донорского легкого, кровотечение и острую реакцию отторжения. *Облитерирующий бронхолит* — одна из форм хронической реакции отторжения — остается главным ограничением долговременной выживаемости у значительного числа пациентов. Облитерирующий бронхолит развивается у 10–50 % пациентов, которые долго живут после трансплантации легких. Повышение дозы иммунодепрессантов существенно снижает частоту облитерирующего бронхолита. К дополнительным поздним осложнениям относят стеноз дыхательных путей, ускоренную коронарную артериопатию в трансплантированном сердце (менее часто по сравнению с изолированной трансплантацией сердца) и иные побочные эффекты длительной иммуносупрессии (см. т. 3, гл. 196 и 197).

Послеоперационные показатели *функции сердечно-легочной системы* и переносимость физической нагрузки существенно улучшаются. Более 95 % пациентов не имеют ограничений физической активности на протяжении 2 лет наблюдения. Доступность доноров при необходимости трансплантации легких еще более сложна. Для частичного решения этой проблемы применяют трансплантацию органа от живого донора; в этом случае один из родителей становится донором доли легкого для своего ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

Трансплантация сердца

- Bernstein D., Baum D., Berry G.* et al. Neoplastic disorders after pediatric heart transplantation. *Circulation* 1993; 88: 230.
- Boucek M. M., Faro A., Novick R. J.* et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourth Official Pediatric Report -- 2000. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 39–52.
- Canter C., Naftel D., Caldwell R.* et al. Survival and risk factors for death after cardiac transplantation in infants. A multi-institutional study. The Pediatric Heart Transplant Study. *Circulation* 1997; 96: 227.
- Elliott M. J., Mallory G. Jr., Khagani A.* Transplantation from non-heart-beating donors. *Lancet* 2001; 357: 819.
- Gao S. Z., Schroeder J. S., Alderman E. L.* et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987; 76: 56.

- Hornung T. S., de Goede C., O'Brien C.* et al. Renal function after pediatric cardiac transplantation: The effect of early cyclosporin dosage. *Pediatrics* 2001; 107: 1346–50.
- Holton J. R., Enzmann D. R.* Neurologic complications of cardiac transplantation. *Neurol Clin* 1988; 6: 346.
- Pahl E., Zales V. R., Flicker F. J., Addonizio L. J.* Posttransplant coronary artery disease in children. A multicenter national survey. *Circulation* 1994; 90: 1156.
- Ringewald J. M., Gidding S. S., Crawford S. E.* et al. Non-adherence is associated with late rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Pediatr* 2001; 139: 75–8.
- Schowengerdt K. O., Naftel D. C., Seib P. M.* et al. Infection after pediatric heart transplantation: Results of a multi-institutional study. The Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1207.
- Schroeder J. S., Gao S. Z., Alderman E. L.* A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993; 3: 164.
- Shaddy R. E., Naftel D. C., Kirklin J. K.* et al. Outcome of cardiac transplantation in children. Survival in a contemporary multi-institutional experience. *Pediatric Heart Transplant Study. Circulation* 1996; 94 (9 Suppl.): 1169.
- Shirali G. S., Ni J., Chinnock R. E.* et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1498–503.
- Sigfusson G., Fricker F. J., Bernstein D.* et al. Long term survivors of pediatric heart transplantation: A multicenter report of 68 children who have survived greater than five years. *J Pediatr* 1997; 130: 862.
- Webber S. A.* Immunology of pediatric heart transplantation: A clinical update. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2001; 4: 158–84.
- West L. J., Pollock-Barziv S. M., Dipchand A. I.* et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 793–800.

Трансплантация легких

- Conte J. V., Robbins R. C., Reichenspurner H.* et al. Pediatric heart-lung transplantation: Intermediate-term results. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 692.
- Mendeloff E. N., Huddleston C. B., Mallory G. B.* et al. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 404.
- Spray T. L., Mallory G. B., Canter C. E.* et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 216.
- Starnes V. A., Oyer P. E., Bernstein D.* et al. Heart, heart-lung, and lung transplantation in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 306.
- Sweet S. C., Spray T. L., Huddleston C. B.* et al. Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital, 1990–1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1027.
- Theodore J., Starnes V. A., Lewiston N. J.* Obliterative bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1990; 11: 309.
- Watson T. J., Starnes V. A.* Pediatric lobar lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 313.

Раздел 8

Заболевания периферических сосудов

Дэниел Бернстайн (Daniel Bernstein)

Глава 537

Заболевания кровеносных сосудов (аневризмы и свищи)

537.1. БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

См. также т. 2, гл. 224, и п. 532.5.

Аневризмы коронарных артерий и артерий большого круга кровообращения могут осложнять болезнь Kawasaki, представляя собой основную причину смерти при этом состоянии (рис. 537.1). Аневризмы, не связанные с болезнью Kawasaki, встречаются у детей нечасто и локализуются преимущественно в аорте (в сочетании с коарктацией аорты и открытым артериальным протоком) или внутричерепных сосудах (см. т. 5, гл. 623), иногда сочетаются с синдромом Марфана. Вторичная аневризма развивается в результате распространения бактериальных эмболов, распространения инфекции из очага в непосредственной близости к сосуду, вследствие травмы, врожденной аномалии структуры сосуда (особенно медиального слоя), а также артериита (например, узелкового полиартериита или аортоартериита) (см. т. 3, гл. 225).

537.2. АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ СВИЩИ

Артериовенозные свищи могут быть ограничены до мелких кавернозных гемангиом либо иметь значительные размеры (см. гл. 598 и т. 3, гл. 360). Чаще всего у новорожденных и детей более старшего возраста они обнаруживаются в черепе, печени, легких, на конечностях, а также в сосудах грудной стенки. Эти свищи могут быть врожденными, развиваться вследствие травм либо служить проявлением наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Ослера–Вебера–Рандю). Артериовеноз-

ные фистулы на бедре — редкое осложнение чрескожной катетеризации бедренных сосудов.

Клинические проявления. Клинические симптомы характерны только для крупных артериовенозных соустьев, когда артериальная кровь попадает в систему вен с низким давлением; при этом местное венозное давление повышается, а артериальное давление дистальнее свища снижается. Общее артериальное сопротивление падает вследствие сброса крови через свищ. Компенсаторные механизмы включают тахикардию и повышение ударного объема, что сопровождается ростом сердечного выброса. ОЦК также растет. При крупных свищах отмечаются дилатация левого желудочка, повышение пульсового давления и сердечная недостаточность. Введение контрастного вещества в артерию проксимально от свища позволяет подтвердить диагноз.

Крупные *внутричерепные артериовенозные свищи* чаще всего развиваются у новорожденных



Рис. 537.1. Двухмерная эхокардиограмма. Гигантская аневризма коронарной артерии у пациента с болезнью Kawasaki:

PA — легочная артерия; Ao — аорта; Cor — коронарная артерия

в сочетании с аномалией большой мозговой вены Галена. Большой внутричерепной сброс крови слева направо приводит к сердечной недостаточности из-за потребности в высоком сердечном выбросе. Более мелкие соустья могут не сопровождаться клинической симптоматикой со стороны сердечно-сосудистой системы, но повышать впоследствии риск гидроцефалии (см. т. 5, п. 615.11) или судорог. У новорожденных с симптомами крупных внутричерепных свищей прогноз неблагоприятный. Некоторые из них выживают на фоне активного лечения, однако впоследствии страдают от осложнений внутричерепного объемного образования. Диагноз можно установить путем аускультации головы, услышав непрерывный шум. К характерным признакам рассеянных внутричерепных артериовенозных мальформаций относят внутричерепные кальцификаты и высокий сердечный выброс без сердечной недостаточности.

Артериовенозные свищи печени могут быть генерализованными или локализованными, будучи представленными гемангиоэндотелиомами или кавернозными гемангиомами. Свищ может располагаться между печеночной артерией и венозным протоком или воротной веной. Кроме того, у детей может отмечаться наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера–Вебера–Рандю). Крупные артериовенозные свищи сопровождаются повышенным сердечным выбросом и сердечной недостаточностью. Характерна гепатомегалия, а над печенью может выслушиваться систолический или непрерывный шум.

Периферические артериовенозные свищи обычно образуются на конечностях и сопровождаются изменением формы конечностей, их отеком, а иногда и видимыми гемангиомами. Иногда свищи при соответствующем расположении вызывают обструкцию верхних дыхательных путей. Сердечная недостаточность встречается редко из-за редких случаев выраженного сброса крови.

Лечение. Консервативное лечение сердечной недостаточности может быть эффективным у новорожденных с артериовенозными свищами; с течением времени объем сброса крови может уменьшиться, а симптоматика самостоятельно разрешиться. Гемангиома печени способна к полному самостоятельному разрешению. При крупных гемангиомах печени назначают кортикостероиды, ϵ -аминокапроновую кислоту, интерферон, применяют методы местного сдавления, эмболизацию

или местную лучевую терапию. Положительный эффект этих методов не подтвержден, поскольку указанные состояния у отдельных пациентов имеют различное клиническое течение и без лечения. *Эмболизация через катетер* приобретает все более широкое распространение и становится методом выбора у пациентов с артериовенозным свищом. В качестве объектов для эмболизации используют отделяющийся баллончик, спираль Джантурко или биологический клей метилцианоакрилат. Часто для существенного снижения кровотока требуется нескольких процедур. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и неэффективностью консервативных методов лечения крупные свищи удаляют в ходе оперативного вмешательства. Хирургическое лечение может быть противопоказано или оказаться безуспешным при обширном диффузном поражении либо при особом расположении этих образований, когда существует высокий риск повреждения расположенных по соседству тканей и органов в процессе оперативного вмешательства или иных инвазивных процедур.

ЛИТЕРАТУРА

- Fong L. V., Lee S. H., Salmon A. P. Diagnosis of cerebral arteriovenous malformations by colour Doppler examination. *Eur Heart J* 1992; 13: 415.
- Ford E. G., Stanley P., Tolo V. et al. Peripheral congenital arteriovenous fistulae: Observe, operate, or obturate? *J Pediatr Surg* 1992; 27: 714.
- Friedman D. M., Verma R., Madrid M. et al. Recent improvement in outcome using transcatheter embolization techniques for neonatal aneurysmal malformations of the vein of Galen. *Pediatrics* 1993; 91: 5S3.
- Grifka R. G., Mullins C. E., Gianturco C. et al. New Gianturco-Grifka vascular occlusion device. Initial studies in a canine model. *Circulation* 1995; 91: 1840.

Глава 538

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия развивается чаще всего у взрослых и при отсутствии лечения представляет значимый фактор риска инфаркта миокарда, инсульта и почечной недостаточности. Частота артериальной гипертензии повышается с возрастом — от 15 % в молодом возрасте и до 60 % у лиц

старше 65 лет. У новорожденных и детей старшего возраста артериальная гипертония встречается редко, она чаще бывает проявлением основного заболевания (*вторичная артериальная гипертония*). У подростков может развиться *первичная, или эссенциальная, гипертония* (с отсутствием лежащего в ее основе заболевания), которая сопровождается пациента и по мере взросления. С целью ранней выявляемости артериальной гипертонии всем детям в возрасте старше 3 лет следует измерять АД при плановом ежегодном физикальном обследовании. Кроме того, важно собрать подробный семейный анализ по артериальной гипертонии.

Точное измерение АД требует комфортного расположения пациента и в значительной мере зависит от выбора аппарата, будь то простой манометр или современное электронное устройство. Точное измерение АД у новорожденного часто наиболее трудоемкая и продолжительная часть физикального обследования. У пациента любого возраста в связи с процедурой измерения может возникать некоторое беспокойство, которое иногда приводит к ложной диагностике гипертонии. АД следует измерять в положении пациента сидя или лежа на спине; ребенок младшего возраста может сидеть на коленях у родителя. Последующее повторное измерение для сравнения проводят в том же положении пациента. С целью профилактики гипердиагностики следует выбирать манжету оптимального размера. В любом медицинском учреждении, где часто обследуют детей, должен быть большой набор разных по размеру манжет. Манжета должна полностью охватывать плечо ребенка и обеспечивать одинаковое давление со всех сторон. Надувная манжета должна покрывать по крайней мере $\frac{2}{3}$ длины плеча и $\frac{3}{4}$ ее окружности. Слишком узкая или короткая манжета будет приводить к искусственному завышению результатов измерения. АД следует измерять на всех четырех конечностях с целью исключить коарктацию аорты (см. п. 521.6).

Систолическое давление определяют по появлению I тона Короткова. Истинное диастолическое давление, вероятно, определяется в момент между приглушением и исчезновением тонов Короткова. У детей младшего возраста выявление феномена приглушения тонов может быть затруднено. Пальпация пульса позволяет быстро оценить систолическое АД, хотя его значение обычно на 10 мм рт. ст. меньше по сравнению с полученным методом аускультации. Допплеровское исследова-

ние позволяет очень точно определить систолическое АД и менее точно — диастолическое. Осциллометрические методики часто используются для обследования новорожденных и детей младшего возраста, однако они подвержены артефактам и лучше подходят для определения среднего АД.

АД повышается постепенно по мере взросления человека; по этой причине для интерпретации результатов измерения необходимо использовать стандартные номограммы (см. рис. 516.1 и 516.2). При обнаружении легкой артериальной гипертонии необходимо дважды повторить измерение АД на протяжении 6 нед. По мере ознакомления ребенка с процедурой беспокойство обычно исчезает. АД, которое постоянно определяется на уровне, превышающем 95-й перцентиль возрастной нормы, требует дополнительного обследования. Измерение АД в домашних условиях особенно полезно у тех подростков, у которых была обнаружена пограничная гипертония при обследовании врачом.

Этиология и патофизиология. АД — производное сердечного выброса и ОПСС. Повышение сердечного выброса либо ОПСС приводит к росту АД; если один из этих факторов повышается, а другой снижается, то АД может не повышаться. Если артериальная гипертония — проявление иного заболевания, ее называют *вторичной*. При отсутствии известной причины повышения давления говорят о *первичной, или эссенциальной, артериальной гипертонии*. В развитии эссенциальной гипертонии играет роль множество факторов — наследственность, питание, стрессы и ожирение.

Вторичная гипертония наиболее распространена среди новорожденных и детей младшего возраста. Многие детские болезни сопровождаются острым или длительным повышением АД (боксы 538.1 и 538.2). Наиболее вероятные причины варьируют в зависимости от возраста. Гипертония у новорожденных чаще всего сочетается с катетеризацией пупочной артерии и тромбозом почечной артерии. Гипертония раннего детского возраста может быть связана с заболеванием почек, коарктацией аорты, эндокринными заболеваниями или приемом лекарственных препаратов. У подростков превалирует эссенциальная гипертония. Тяжесть гипертонии также позволяет провести дифференциальную диагностику между ее первичным и вторичным характером: первичная гипертония у детей и подростков характеризуется незначительным превышением АД уровня 95-го перцентиле возрастной нормы.

◆ **Бокс 538.1.** Состояния, сопровождаемые преходящей гипертонией у детей

Заболевания почек

- Острый постстрептококковый гломерулонефрит
- Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха с нефритом
- Гемолитико-уремический синдром
- Острый канальцевый некроз
- Состояние после трансплантации почек (сразу после операции либо на фоне реакции отторжения трансплантата)
- Состояние после трансфузии крови у пациента с азотемией
- Гиперволемия
- Состояние после оперативного вмешательства на мочевом тракте
- Пиелонефрит
- Травма почки
- Инфильтрация почек при лейкозе
- Обструкция мочевых путей при болезни Крона

Прием лекарственных препаратов и интоксикация

- Кокаин
- Пероральные контрацептивы
- Симпатомиметики
- Амфетамины
- Фенциклидин
- Кортикостероиды и АКГГ
- Циклоспорин и сиролимус, назначаемые после трансплантации
- Солодка (глицирризиновая кислота)
- Свинец, ртуть, кадмий, таллий
- Отмена гипотензивных препаратов (клонидин, метилдофа, пропранолол)
- Отравление витамином D

Поражение центральной и вегетативной нервной системы

- Повышение внутричерепного давления
- Синдром Гийена–Барре
- Ожоги
- Семейная вегетативная дисфункция
- Синдром Стивенса–Джонсона
- Поражение задней черепной ямки
- Порфирия
- Полиомиелит
- Энцефалит

Прочие состояния

- Преэклампсия
- Перелом длинных трубчатых костей
- Гиперкальциемия
- Состояние после коррекции коарктации аорты
- Трансфузия лейкоцитов
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Хроническая обструкция верхних дыхательных путей

◆ **Бокс 538.2.** Состояния, сопровождаемые постоянной гипертонией у детей

Заболевания почек

- Хронический пиелонефрит
- Хронический гломерулонефрит
- Гидронефроз
- Врожденная дисплазия почек
- Поликистоз почек
- Одиночная киста почки
- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- Сегментарная гипоплазия
- Обструкция мочеточников
- Опухоли почек
- Травма почек
- Реакция отторжения после трансплантации почки
- Состояние после облучения
- СКВ (и другие диффузные болезни соединительной ткани)

Сосудистые заболевания

- Коарктация грудной или брюшной аорты
- Поражение почечных артерий (стеноз, фибромускулярная дисплазия, тромбоз, аневризма)
- Катетеризация пупочной вены с образованием тромба
- Нейрофиброматоз (сужение просвета сосуда изнутри и извне)
- Тромбоз почечной вены
- Васкулит
- Артериовенозный свищ
- Синдром Вильямса–Бейрена (кардиоваскулярная, или идиопатическая, гиперкальциемия)
- Болезнь моя-моя

Эндокринные заболевания

- Гипертиреоз
- Гиперпаратиреоз
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников
- Синдром Кушинга
- Первичный гиперальдостеронизм
- Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии
- Феохромоцитома
- Опухоли нервного гребня (нейробластома, ганглионейробластома, ганглионеврома)
- Диабетическая нефропатия
- Синдром Лидлла

Заболевания ЦНС

- Внутричерепные объемные образования
- Кровоизлияние
- Остаточные явления травмы мозга
- Тетраплегия

Эссенциальная гипертония

- С низким уровнем ренина
- С нормальным уровнем ренина
- С высоким уровнем ренина

На долю *почечной и реноваскулярной гипертонии* приходится основное число случаев вторичной гипертонии у детей. Сведения об инфекции мочевых путей в анамнезе (а иногда и их обструкции) удается получить у 25–50 % этих пациентов. Причиной реноваскулярной гипертонии может служить задержка натрия и повышенная секреция ренина. Иные почечные паренхиматозные заболевания, которые сочетаются артериальной гипертонией, перечислены в боксах 538.1 и 538.2. Снижение СКФ при нефрите приводит к задержке солей и воды, активации секреции ренина, объемные образования почек (киста, солидная опухоль или гематома) могут нарушать кровоснабжение и стимулировать продукцию ренина юкстагломерулярным аппаратом. Опухоль Вильмса и опухоль юкстагломерулярной зоны (гемангиоперицитомы) способны секретировать ренин и иные сосудосуживающие вещества без тормозной обратной связи.

Такие патологические состояния, как стеноз почечной артерии вызывают гипертонию посредством стимуляции *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*. Ренин — протеолитический фермент, секретлируемый юкстагломерулярным аппаратом; этот фермент обеспечивает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. На секрецию ренина влияют перфузионное давление афферентных артериол почек, концентрация натрия в плазме и первичной моче, активация симпатической нервной системы и иные факторы, например уровень простагландинов, натрийуретического пептида и количество потребления калия с пищей. Ангиотензин I обладает незначительной физиологической активностью и быстро превращается в ангиотензин II с помощью АПФ. Этот фермент также обеспечивает разрушение в процессе метаболизма кининов, обладающих сосудорасширяющим свойством. Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, который также стимулирует секрецию альдостерона, что ведет к задержке солей и воды.

Ряд *заболеваний эндокринной системы* сопровождается артериальной гипертонией; к ним относят патологию щитовидной, паращитовидных желез и надпочечников. Повышение систолического АД и тахикардия характерны для гипертиреоза, однако диастолическое АД обычно в пределах нормы. Гиперкальциемия, развивающаяся вследствие гиперпаратиреоза или иных причин, часто сопровождается легким подъемом АД из-за повышения сосудистого тонуса. Патология коры над-

почечников (альдостеронсекретирующие опухоли, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Кушинга) могут сопровождаться повышением АД при условии повышенной секреции минералокортикоидов. *Феохромоцитомы* — опухоль, секретирующая катехоламины, а артериальная гипертония при ней связана с периферическим сосудистым действием адреналина и норадреналина. У детей с феохромоцитомой чаще отмечается стойкое, а не периодическое повышение АД (см. т. 2, гл. 170). Феохромоцитомы развивается примерно у 5 % больных с нейрофиброматозом. Нарушение симпатического тонуса служит причиной острого или периодического повышения АД у детей с синдромом Гийена–Барре, полиомиелитом, ожогами, синдромом Стивенса–Джонсона, а также внутричерепным поражением.

У подростков артериальная гипертония может быть связана с *наркоманией, приемом лекарственных препаратов и воздействием токсинов*. Кокаин способен вызывать быстрое повышение АД и приводить к судорогам или внутричерепному кровоизлиянию. Фенциклидин вызывает преходящее повышение АД, которое при постоянном приеме препарата становится стойким. Табакокурение также способно повышать АД. Кроме того, периферическая вазоконстрикция и различная степень стимуляции сердечной деятельности наблюдается при применении симпатомиметиков (сосудосуживающие капли в нос, анорексанты и стимуляторы при синдроме нарушения внимания). Восприимчивость отдельных лиц к этим препаратам может быть различной. В качестве причины артериальной гипертонии у девушек-подростков следует предполагать пероральные контрацептивы, хотя использование препаратов этой группы с низким содержанием эстрогенов существенно снижает этот риск. Иммунодепрессанты (циклоsporин и такролимус) способствуют повышению АД у лиц после трансплантации органов; стимуляцию этого эффекта отмечают при одновременном назначении кортикостероидов. Кроме того, одной из причин артериальной гипертонии служит интоксикация тяжелыми металлами.

Первичная гипертония — самая распространенная форма гипертонии у взрослых; среди подростков она встречается значительно чаще по сравнению с детьми младшего возраста. Причина первичной гипертонии многофакторна, но доказано, что ее патогенез связан с ожирением, генетиче-

ским нарушением системы транспорта кальция и натрия, реактивностью гладкой мускулатуры сосудов, активностью ренин-ангиотензиновой системы и с чувствительностью к инсулину. У детей с нормальным АД от родителей с гипертензией могут отмечаться аномальные физиологические реакции, сходные с таковыми у родителей. При исследовании ответной реакции на стресс или соревнование в группе детей от родителей с гипертензией показано, что степень повышения АД и ЧСС у них существенно выше по сравнению с детьми родителей с нормальным АД. Сходная картина отмечалась и в отношении уровня метаболитов катехоламинов в моче (в исследуемой группе он оказался выше), а также ответной реакции на нагрузку натрием в виде увеличения массы тела и подъема АД (эти показатели в исследуемой группе также оказались выше). Подобная закономерность оказалась более выраженной у лиц негроидной расы по сравнению с белым населением. В качестве возможных маркеров последующего развития гипертензии рассматривались такие факторы, как состояние системы транспорта натрия в эритроцитах, концентрация свободного кальция в лейкоцитах и тромбоцитах, экскреция калликреина с мочой, а также уровень и состояние рецепторов симпатической нервной системы.

Разделение первичной гипертензии в соответствии с активностью ренина в плазме крови (высокая, нормальная или низкая) оказалось полезным для понимания патофизиологии и разработки схем лечения у взрослых, однако у подростков с первичной гипертензией такие исследования не проводились. Большое число взрослых пациентов с первичной гипертензией оказались особо чувствительными к поваренной соли. Механизм этого феномена неясен и скорее всего связан с транспортом ионов Cl^- , а не Na^+ . В подгруппе лиц с чувствительностью к поваренной соли было отмечено нарушение способности к экскреции солей с мочой. Предсердные натрийуретические гормоны стимулируют экскрецию натрия почками; их роль в поддержании нормального АД и развитии гипертензии в настоящее время изучается.

У каждого человека на протяжении времени прослеживаются собственные относительные значения АД по сравнению со сверстниками. У детей и подростков с АД более 90-го перцентиля возрастной нормы риск артериальной гипертензии в зрелом возрасте повышается в 3 раза по сравнению

с теми, у кого АД находится на уровне 50-го перцентиля. Артериальная гипертензия у подростков характеризуется повышенным сердечным выбросом и нормальным значением ОПСС; у взрослых картина обратная: сердечный выброс сохраняется в норме, а ОПСС повышается. Отмечены различия в зависимости от цвета кожи: у взрослых пациентов негроидной расы отмечается более выраженное повышение ОПСС, тогда как у белых пациентов с повышенным АД увеличен преимущественно сердечный выброс.

Клинические проявления. У детей и подростков с первичной артериальной гипертензией симптоматика обычно отсутствует; повышение АД обычно незначительное, а его определение связано с плановым обследованием либо медицинским осмотром перед спортивными соревнованиями. У этих детей может отмечаться ожирение легкой или умеренной степени.

У детей с вторичной артериальной гипертензией степень повышения АД может варьировать от легкой до тяжелой. За исключением случаев резкого подъема давления клинические симптомы также отсутствуют. Таким образом, диагностика такой гипертензии чаще всего связана с клиническими проявлениями основного заболевания, например с задержкой развития ребенка с хроническим заболеванием почек. При стойкой гипертензии могут, однако, отмечаться головная боль, головокружение, носовые кровотечения, анорексия, зрительные нарушения и судороги. Гипертоническую энцефалопатию подозревают по таким признакам, как рвота, гипертермия, атаксия, сопор и судороги. Независимо от причины высокая гипертензия сопровождается поражением органов-мишеней (сердце и почки).

Детям младшего возраста и новорожденным с внезапным развитием сердечной недостаточности или судорог следует измерять АД. Эти пациенты часто не могут рассказать о симптомах, например головной боли, а нарушения поведения могут отсутствовать до развития осложнений гипертензии. После нормализации АД родители часто отмечают, что до измерения АД и определения гипертензии у их ребенка отмечалась повышенная раздражительность.

Диагностика. Диагноз первичной гипертензии ставят на основании возраста (обычно подросток), уровня АД (чаще незначительно повышенного), массы тела ребенка (легкое или умеренное ожире-

ние), характерного семейного анамнеза, а также отсутствия признаков и симптомов основного заболевания. У детей до 10 лет она встречается довольно редко. Ожирение характерно для первичной гипертонии; при вторичном характере повышения АД (за исключением болезней коры надпочечников) ожирение не распространено. Наследственность — еще один важный фактор, определяющий уровень АД, поэтому у подростка с небольшим повышением АД и семейным анамнезом первичной гипертонии вторичная гипертония встречается редко. При подозрении на первичную гипертонию подростку следует регулярно измерять АД для оценки его динамики с течением времени. Если АД продолжает расти на протяжении недель или месяцев в ходе наблюдения необходимы дополнительные обследования для исключения вторичной гипертонии.

Диагностика вторичной, или симптоматической, гипертонии также основана на возрасте пациента (обычно ребенок до 12 лет), уровне повышения АД (от легкого до высокого) и наличии характерной симптоматики. Анамнез может включать сведения о перемежающейся лихорадке как проявлении рецидивирующей инфекции мочевых путей (рефлюкс-нефропатия). Необходимо собрать семейный анамнез с особым вниманием на заболевания сердца или раннее развитие патологии сердечно-сосудистой системы. В каждом случае крайне важен контроль роста и массы тела ребенка, поскольку при хроническом заболевании эти показатели чаще всего не достигают нормы. При физикальном обследовании следует исключить объемное образование в боковых отделах живота и шум над брюшной аортой. Для выявления коарктации аорты следует пальпировать пульс на всех конечностях и измерять АД на обеих руках и одной ноге. Систолическое давление на нижних конечностях в норме у детей должно быть на 10–20 мм рт. ст. выше по сравнению с давлением на руках. Лабораторное исследование включает общеклинический анализ крови и мочи, электролиты крови, азот мочевины крови, креатинин, кальций и мочевую кислоту. Посев мочи следует выполнять даже в том случае, если исследование осадка не отмечает патологии. При подозрении на первичную гипертонию либо в случае характерного семейного анамнеза проводят фенотипирование липидов крови. Эхокардиография позволяет определить длительность гипертонии по степени гипертрофии левого желудочка.

Лучевое исследование почек описано в т. 5, гл. 668–672. УЗИ почек позволяет сравнить их размеры, а также оценить анатомию чашечно-лоханочной системы. Сцинтиграфия помогает обнаружить различия перфузии и рубцовых изменений в обеих почках. Доплеровское исследование почек и ангиография дает возможность оценить поражение главных артерий или сегментарных ветвей; при ангиографии берут венозную кровь из почечных вен и нижней полой вены для исследования активности ренина. Кроме того, доплеровское исследование способно обнаружить патологический кровоток в артериях и венах.

Активность ренина плазмы периферической крови — информативный метод диагностики реноваскулярных и паренхиматозных заболеваний почек. Нормальные значения этого показателя снижаются с возрастом и варьируют в зависимости от лаборатории. Снижение показателя свидетельствует об избыточном действии минералокортикоидов, тогда как его повышение характерно для поражения паренхимы или сосудов почек. Один из диагностических подходов у подростков с артериальной гипертонией представлен на рис. 538.1. Тест на беременность следует выполнять у женщин с гипертонией, ведущих активную половую жизнь, для исключения в последующем преэклампсии.

Течение и прогноз. Особенности течения первичной гипертонии, выявленной в детском или подростковом возрасте, изучаются в ходе нескольких крупных долгосрочных популяционных исследований. У многих из этих детей гипертония сохраняется и в зрелом возрасте, хотя четкая зависимость здесь отсутствует. Показано, что лекарственная терапия взрослых пациентов с первичной гипертонией сопровождается снижением числа случаев сердечной недостаточности, почечной недостаточности и инсультов.

Прогноз у ребенка с вторичной гипертонией определяется в первую очередь природой основного заболевания и эффективностью специфической терапии. Выживаемость пациента с хроническим заболеванием почек определяется его ответом на процедуры гемодиализа и успешностью трансплантации почки. У больных с реноваскулярной гипертонией уровень повышения активности ренина в почечной вене позволяет прогнозировать эффект лечения. Несоответствие показателей ренина между двумя почками более чем 1,5:1 свидетельствует о том, что гипертония связана с поражением пре-

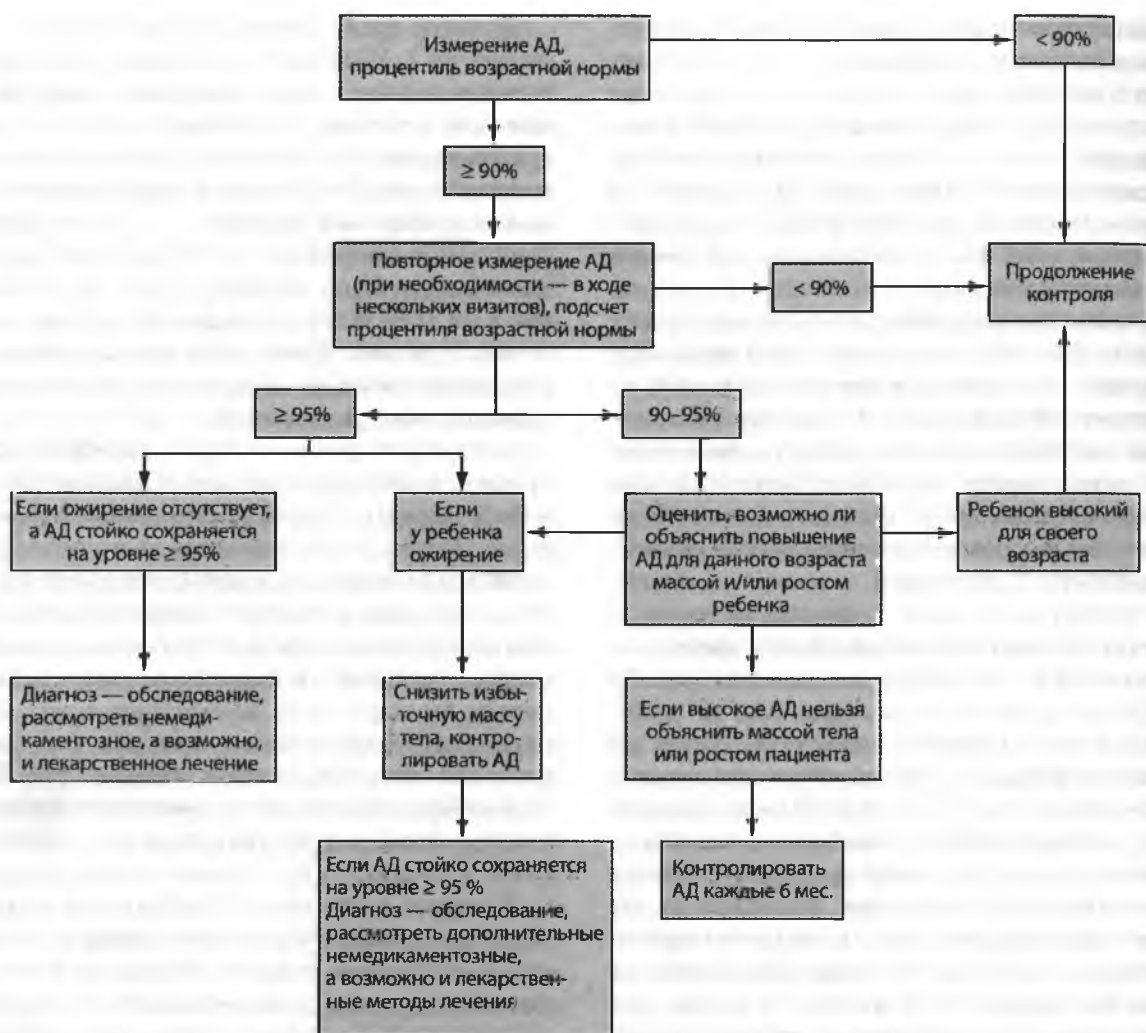


Рис. 538.1. Алгоритм диагностического поиска у ребенка с повышенным АД. Используется только среднее значение АД, полученное по крайней мере при двух измерениях (Протокол II комиссии по профилактике артериальной гипертензии у детей Национального института по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов дыхания и крови, 1987. Task Force on Blood Pressure Control in children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics 1987; 79: 1. Copyright American Academy of Pediatrics, 1987)

имущественно одной из почек. В подобном случае высока вероятность того, что хирургическое лечение приведет к заметному снижению либо полному устранению гипертензии. Прогноз после хирургического лечения коарктации аорты variabelen и частично зависит от возраста пациента, когда произведена операция. У большинства пациентов, оперированных в периоде новорожденности или раннем детском возрасте, АД нормализуется, за исключением случаев рецидива коарктации. У пациентов с коарктацией аорты, диагностированной в юности, существует, однако, риск стойкого повы-

шения АД. Долговременный прогноз благоприятен у новорожденных с гипертензией вследствие катеризации пупочной артерии. Некоторым из этих новорожденных требуется продолжение лечения по достижении возраста 1 года; у большинства отмечается нормализация перфузии почек.

Профилактика гипертензии может рассматриваться как часть профилактики остальных заболеваний сердечно-сосудистой системы и инсульта — главной причины смерти у взрослых жителей США. К иным факторам риска заболеваний сердечно-сосудистой системы относят ожирение,

высокий уровень холестерина сыворотки крови, высокое потребление поваренной соли с пищей, малую физическую активность, злоупотребление алкоголем и курение. Начиная в детском и продолжая в подростковом возрасте, важно рассказывать детям о вреде курения и его последствиях со стороны легких и сердечно-сосудистой системы. Уплотнение стенок аорты и повышение вязкости крови, наблюдаемое при воздействии компонентов табачного дыма, отягощает течение гипертонии. Профилактика первичной гипертонии в популяции включает ограничение потребления поваренной соли и увеличение физической активности, реализуемое через школьные программы.

Лечение. Цель лечения гипертонии — снижение АД до уровня ниже 95-го перцентиля возрастной нормы. В настоящее время у детей с этой патологией применяются медикаментозные и нефармакологические методы лечения. Первоначальное лечение подростков с первичной гипертонией проводят *нефармакологическими методами*. Основное внимание должно уделяться тем факторам риска, которые в разделе по профилактике были обозначены как важные. Поскольку у многих пациентов с незначительным повышением АД имеется ожирение, нормализация массы тела может сопровождаться снижением систолического АД на 5–10 мм рт. ст. Ограничение потребления соли с пищей часто дает аналогичный эффект. При легкой первичной гипертонии эффективно изменение образа жизни, связанное с участием в программах аэробной физической нагрузки. Учитывая несомненную пользу этих мероприятий и нежелательные эффекты многих гипотензивных препаратов, лицам молодого возраста с первичной гипертонией следует широко рекомендовать контролируемые программы нефармакологических методов лечения. Подросткам следует объяснять неблагоприятное влияние алкоголя и курения на уровень АД. Если пациент не может выполнять описанные рекомендации либо эффект от них недостаточно высок, показана гипотензивная терапия. Вместе с тем надо понимать, что подростки, которые не выполняют рекомендаций по изменению образа жизни, вряд ли будут строго придерживаться долговременной схемы лекарственной терапии.

Для большинства детей с вторичной гипертонией и некоторых пациентов с первичной требуется *фармакологическая терапия*. В настоящее время существует большой перечень гипотензивных пре-

паратов для купирования гипертонического криза и планового лечения гипертонии (табл. 538.1). Для купирования *гипертонического криза* важно выбрать препарат с быстрым и предсказуемым началом действия, а затем проводить контроль АД при его снижении. Поскольку гипертонический криз может осложняться гипертонической энцефалопатией, из гипотензивных препаратов следует выбирать те, которые оказывают минимальное побочное влияние на ЦНС. В противном случае различить осложнение заболевания и побочный эффект препарата может быть трудно. Предпочтительное внутривенное введение препарата объясняется необходимостью тщательного подбора дозы для адекватного снижения АД. Поскольку слишком быстрое снижение АД способно нарушить кровоснабжение внутренних органов, необходимо планировать поэтапное лечение. В большинстве случаев в первые 6 ч лечения необходимо снизить АД на $\frac{1}{3}$ от запланированного значения, остального снижения добиваются в течение 48–72 ч.

При *неотложных ситуациях*, связанных с гипертонией, выбирают внутривенное введение лабеталолла или нитропруссиды либо сублингвальный прием нифедипина. Лабеталол блокирует α - и β -адренорецепторы; однократное введение с последующей непрерывной инфузией препарата позволяет добиться контролируемого снижения АД, как и при введении нитропруссиды. Нифедипин характеризуется быстрым началом действия, но короткой его продолжительностью. В связи с тем, что нифедипин выпускается в виде капсул с жидким содержимым, его применение у детей младшего возраста может быть затруднительным. Нифедипин часто назначают под язык для ускорения всасывания, при применении внутрь он также быстро начинает действовать, что используют при гипертоническом кризе. Внутривенное введение гидралазина и диазоксида через определенные интервалы времени обладает равной эффективностью при лечении криза, однако эта схема часто не позволяет добиться желаемого постепенного снижения АД. У большей части детей гипертонический криз возникает на фоне острого или хронического заболевания почек, что требует тщательного контроля водно-солевого баланса и диуреза. Чаще всего эффективно внутривенное введение фуросемида, даже на фоне нарушенной СКФ.

При выборе оптимального препарата для *долговременного лечения* важно понимать патофизиоло-

Гипотензивные препараты

Препарат	Механизм действия	Диапазон доз	Путь введения	Длительность действия	Побочные эффекты
<i>Артериальные вазодилаторы</i>					
Гидралазин	Расслабляет гладкую мускулатуру артериол	0,1–0,4 мг/кг/введение 0,25–1,0 мг/кг/прием с последующим повышением дозы до максимальной – 200 мг/сут	Внутривенно Внутрь	2–4 ч 6–8 ч	Тахикардия, тошнота Волчаночный синдром
Диазоксид	Расслабляет гладкую мускулатуру	1–3 мг/кг/введение, максимальная доза – 150 мг	Внутривенно	6–24 ч	Тахикардия, гипотензия, гипергликемия
Нитропруссид	Дилатация артериол и венул	0,5–8,0 мкг/кг/мин	Внутривенно	На протяжении инфузии	Образование тиоцианата, редко – гипотиреоз
Миноксидил	Дилатация артериол	0,1–0,2 мг/кг/сут, максимально – 50 мг/сут	Внутрь	12–24 ч	Гипертрихоз, задержка жидкости
<i>Блокаторы адренергических рецепторов</i>					
Фентоламин	α -адреноблокатор	0,05–0,1 мг/кг/введение, максимальная доза – 5 мг	Внутривенно	1–2 ч	Рефлекторная тахикардия
Феноксibenзамин	α -адреноблокатор	0,2–1,2 мг/кг/сут, максимальная однократная доза – 10 мг	Внутрь	6–12 ч	Тахикардия с возможностью аритмии
Празозин	α -адреноблокатор	0,005–0,1 мг/кг/прием	Внутрь	6–12 ч	Ортостатическая гипотензия при первом приеме
Пропранолол	β -адреноблокатор Снижение выработки ренина	0,01–0,1 мг/кг/введение 0,5–6,0 мг/кг/сут, максимальная доза – 16 мг/кг/сут или 60 мг/сут	Внутривенно медленно Внутрь	6–8 ч	Бронхоспазм, брадикардия, яркие устрашающие сновидения
Лабеталол	α, β -адреноблокатор	0,2–1,0 мг/кг/введение, максимальная доза – 20 мг 0,25–2,0 мг/кг 1–3 мг/кг/сут	Внутривенно струйно Внутривенно капельно Внутрь	На протяжении инфузии 6–12 ч	Ортостатическая гипотония, головокружение, бронхоспазм
Клонидин	Агонист α -2 адренорецепторов головного мозга	0,005–0,025 мг/кг/сут первоначально; максимально – 0,9 мг/сут	Внутрь	6–12 ч	Седативное действие, запоры, синдром отмены, гипертония
<i>Ингибиторы АПФ</i>					
Каптоприл	Ингибирование АПФ	Новорожденные до 2 мес.: 0,05–0,1 мг/кг/прием до 0,5 мг/кг/прием Младенцы и дети: 0,15–0,5 мг/кг/прием до 6 мг/кг/сут Дети старшего возраста и подростки: 6,25–12,5 мг/прием до 450 мг/сут	Внутрь Внутрь Внутрь	6–24 ч 8–12 ч 8–12 ч	Протеинурия, нейтропения, сыпь, дисгевзия, кашель
Эналаприлат	Ингибирование АПФ	Дети: 0,005–0,010 мг/кг/введение Взрослые: 0,625–1,25 мг/введение	Внутривенно Более 5 мин	8–24 ч	Преходящая гипотензия

Препарат	Механизм действия	Диапазон доз	Путь введения	Длительность действия	Побочные эффекты
Эналаприл	Ингибирование АПФ	Дети: 0,2–1 мг/кг/сут Подростки: 2,5–5 мг/сут до 40 мг/сут	Внутрь	12–24 ч	Гипотензия
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>					
Нифедипин	Блокатор кальциевых каналов	Дети: 0,25–0,5 мг/кг/прием, максимум – 10 мг/прием и 1–2 мг/кг/сут Подростки: 10–30 мг (капсулы) 30–120 мг 1 раз в сутки (длительного действия)	Внутрь, сублингвально Внутрь Внутрь	Повторять каждые 4–6 ч 6–8 ч 24 ч	Покраснение лица, тахикардия
<i>Диуретики</i>					
Гидрохлортиазид	Стимуляция диуреза	1–2 мг/кг/сут, максимум – 100 мг/сут	Внутрь	12–24 ч	Гипокалиемия, гиперурикемия, гиперкальциемия
Фуросемид	Стимуляция диуреза	1 мг/кг/введение 1–2 мг/кг/прием до 6 мг/кг/сут	Внутривенно Внутрь	4–6 ч 6–12 ч	Гипокалиемия, алкалоз
Буметанид	Стимуляция диуреза	0,015–0,1 мг/кг/прием, максимум – 10 мг/сут	Внутрь	6–24 ч	Гипокалиемия, гипергликемия, гиперурикемия

П р и м е ч а н и е. Детские дозы в расчете на массу тела не должны превышать дозы для взрослых. В связи с тем, что рекомендации могут меняться, эти дозы должны всегда проверяться дважды. Кроме того, коррекция дозы необходима у больных с дисфункцией почек или печени.

гию процесса у конкретного пациента. В настоящее время доступны препараты с различными местом приложения и механизмом действия, что позволяет индивидуализировать лечение. К примеру, при избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с успехом применяются β -блокаторы (например, пропранолол) для подавления секреции ренина, ингибиторы АПФ (например, каптоприл) или антагонисты альдостерона (спиронолактон). Ингибиторы АПФ неэффективны у пациентов с высокой концентрацией ренина при реноваскулярной, паренхиматозной или первичной гипертензии. Избыточная продукция ангиотензина, вероятно, служит причиной большинства случаев гипертензии у новорожденных после частичной закупорки почечной артерии тромбом. Чаще всего в таких ситуациях эффективен каптоприл, однако его применение требует тщательного мониторинга функции почек. α -адреноблокаторы (фентоламин, феноксibenзамин) показаны пациентам с опухолью нервного гребня и высоким уровнем катехоламинов периферической крови. Для контроля ЧСС этим больным назначают также β -адренолитики либо лабеталол. Симпатолитик лабеталол также эффективен у пациентов с выраженной стимуляцией сердечно-сосудистой системы под действием высоких доз кокаина.

Пациентам юношеского возраста с первичной гипертензией и необходимостью лекарственной терапии назначают диуретики или β -блокаторы. У пациентов с гипертензией, вызванной повышением ОЦК, обычно эффективно лечение диуретиками; при высокой концентрации ренина и высоком сердечном выбросе назначают β -адреноблокаторы. При недостаточном снижении АД диуретики комбинируют с блокаторами кальциевых каналов, а место ингибиторов АПФ могут занять β -блокаторы. Длительное использование диуретиков может привести к повышению уровня липидов крови с соответствующим ростом риска ИБС у взрослых пациентов с гипертензией. Долговременное исследование побочных эффектов у детей не проводилось. Применение β -блокаторов также сопровождается изменениями липидного профиля, а ряд исследований свидетельствует о легком снижении переносимости физической нагрузки при лечении пропранололом. Пациенты с бронхоспазмом не переносят лечение β -блокаторами.

Поскольку ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов не вызывают указанных побочных

эффектов, их можно рассматривать в качестве исходных терапии у подростков со значительной гипертензией. Хотя каптоприл получил широкое распространение в лечении гипертензии у детей и подростков, другие ингибиторы АПФ (например, эналаприл) имеют определенные преимущества – более продолжительное действие и менее частый прием.

У пациентов с длительной гипертензией, которая плохо поддается лечению, в основе заболевания лежит сложная патофизиология. Этим больным часто требуется подбор различных комбинаций гипотензивных препаратов для контроля существенно повышенного или лабильного АД. Основной принцип комбинированной гипотензивной терапии сводится к совместному назначению препаратов с различным механизмом действия или различным местом приложения. По причине возможных сложностей соблюдения схемы лечения последняя должна быть максимально упрощена преимущественным использованием препаратов длительного действия, которые назначаются 1–2 раза в день. Чтобы наиболее точно соблюдать схему лечения, необходимо рекомендовать вести лекарственный дневник, убеждать родителей в важности контроля приема препаратов ребенком, а также обеспечить постоянное доверительное общение между ребенком и врачом.

У пациентов с вторичным стенозом почечной артерии вследствие ее фибромускулярной дисплазии эндоваскулярная баллонная ангиопластика может быть эффективна в 50 % случаев. Вместе с тем этот метод неэффективен при стенозе почечной артерии вследствие ее атеросклеротического поражения. При неэффективности ангиопластики рекомендуют установку внутрисосудистого стента либо оперативное вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

- Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. *Pediatrics* 1997; 99: 637.
- Bartosh S. M., Aronson A. J. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 235–52.
- Blaszak K. T., Savage J. A., Ellis E. N. The use of short-acting nifedipine in pediatric patients with hypertension. *J Pediatr* 2001; 139: 34–7.

- Choi Y., Kang B. C., Kim K. J. et al. Renovascular hypertension in children with moyamoya disease. *J Pediatr* 1997; 131: 258.
- Drugs for hypertension. *Med Lett* 2001; 43: 17-22.
- Egger D. W., Deming D. D., Hamada N. et al. Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 35-40.
- Flynn J. V. What's new in pediatric hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 503-10.
- Flynn J. T., Pasko D. A. Calcium channel blockers: Pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 302-16.
- Harshfield G. A., Alpert B. S., Pullman D. A. et al. Ambulatory blood pressure readings in children and adults. *Pediatrics* 1994; 94: 180.
- Kay J. D., Sinaiko A. R., Daniels S. R. Pediatric hypertension. *Am Heart J* 2001; 142: 422-32.
- Sinaiko A. R. Hypertension in children. *N Engl J Med* 1996; 335: 1968.
- Tyagi S., Kaul U. A., Satsangi D. K. et al. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: Initial and long-term results. *Pediatrics* 1997; 99: 44.
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 649.
- Weir M. R. Impact of age, race, and obesity on hypertensive mechanisms and therapy. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl.): 3.
- Wolfish N. M., Delbrouck N. F., Shanon A. et al. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 1993; 123: 559.

Раздел 1 Система гемопоэза

Глава 539

Развитие системы гемопоэза

Робин К. Оулс (Robin K. Ohls), Роберт Д. Кристенсен (Robert D. Christensen)

Регуляция гемопоэза у плода значительно отличается от регуляции гемопоэза у взрослого человека. Если у взрослых основная функция гемопоэза заключается в поддержании гомеостаза, то у эмбриона и плода все фазы гемопоэза характеризуются постоянной изменчивостью. Рост плода и возникающая в связи с этим потребность в увеличении массы красных клеток крови обуславливают чрезвычайно высокую напряженность эритропоэза в процессе внутриутробного развития. Кроме того, сочетание относительно низкого P_{O_2} с высокой интенсивностью обмена веществ в тканях плода обуславливает характеристики системы доставки кислорода, которая в итоге отличается от таковой у взрослых рядом уникальных особенностей. Во время эмбрионального гранулопоэза в стерильных внутриамниотических условиях существует низкая потребность в нейтрофилах, что избавляет от необходимости большого резерва нейтрофилов. Знание регуляции эмбрионального гемопоэза помогает врачу интерпретировать гематологические данные постнатального периода и позволяет лучше

оценить возможности и ограничения эритро- и гранулоцитопоэза у недоношенных детей.

Эмбриональный гемопоэз проходит в своем развитии три анатомические стадии: мезобластную, печеночную и миелоидную. Мезобластный гемопоэз осуществляется во внеэмбриональных структурах, главным образом в желточном мешке, и начинается в период между 10–14-м днем гестации. К 6–8-й неделе гестации основным местом кроветворения становится печень, а к 10–12-й неделе внеэмбриональный гемопоэз в основном прекращается. На протяжении остального периода гестации гемопоэз осуществляется в печени, хотя во II триместре продуцирование клеток в печени начинает снижаться по мере увеличения гемопоэза в костном мозге. Тем не менее печень остается основным кроветворным органом на 20–24-й неделе внутриутробного развития.

Каждый кроветворный орган продуцирует четко определенные гемопоэтические популяции. Например, на 18–24-й неделе внутриутробного развития печень плода продуцирует более 85 % эритроидных клеток и почти не продуцирует нейтрофилы. В это же время костный мозг продуцирует менее 40 % эритроидных клеток и примерно 15 % нейтрофилов. Более того, субпопуляции лейкоцитов в печени и костном мозге изменяются в процессе внутриутробного развития. Макрофаги появляются раньше гранулоцитов как в печени, так и в костном мозге, и соотношение макрофаги/гранулоциты уменьшается с внутриутробным развитием. Таким

Таблица 539.1

Характеристики гемопоэтических факторов роста

Фактор роста	Молекулярная масса (кДа)	Локализация хромосомы	Основная клетка-мишень
<i>Эритропоэтин</i>	30–39	7q11–22	КОЕ-Э, фетальная БОЕ-Э
<i>Колонiestимулирующие факторы</i>			
Г-КСФ	18–22	17q11.2–21	КОЕ-Г, КОЕ-смешанная, зрелый нейтрофил
ГМ-КСФ	18–30	5q23–31	КОЕ-смешанная, КОЕ-ГМ, БОЕ-Э, моноцит, зрелый нейтрофил
М-КСФ	45–70, димер 2 субъединиц	5q331	КОЕ-М, макрофаг
ФСК	36	12	КОЕ-смешанная, БОЕ-Э, КОЕ-ГМ, тучная клетка
<i>Интерлейкины</i>			
ИЛ-1	17	Альфа 2q13 Бета 2q13–21	Гепатоцит, макрофаг, лимфоцит
ИЛ-2	15–20	4q26–27	Т-клетка, цитотоксический лимфоцит
ИЛ-3	14–30	5q23–31	КОЕ-смешанная, КОЕ-Мег, КОЕ-ГМ, БОЕ-Э, макрофаг
ИЛ-4	16–20	5q23–31	Т-клетка, В-клетка
ИЛ-5	46, димер 2 субъединиц	5q23–31	КОЕ-Эо, В-клетка
ИЛ-6	19–26	7p21–24	КОЕ-смешанная, КОЕ-ГМ, БОЕ-Э, моноцит, В-клетка, Т-клетка, цитотоксический лимфоцит
ИЛ-7	35	8q12–13	В клетка
ИЛ-8	8–10	4	Нейтрофил, эндотелиальная клетка, Т-клетка
ИЛ-9	16	5q31–32	БОЕ-Э, КОЕ-смешанная
ИЛ-10	18.7	1	Макрофаг, лимфоцит
ИЛ-11	23	19q13	КОЕ-Мег, В-клетка, кератиноцит
ИЛ12	70–75, димер субъединиц p35/p40	3(p35) и 11 (p40)	Т-клетки, НК-клетки, макрофаги
ИЛ-13	9	5q23–31	Пре-В-лимфоцит, макрофаг
ИЛ-14	53	5q31	В-клетки
ИЛ-15	14–15	4q25–35	В-клетки, Т-клетки
ИЛ-16	12–14	–	Т-клетка
ИЛ-17	20–30	2q31	Костномозговая стромальная клетка
ИЛ-18	24	9p13	CD4 ⁺ , Т-клетки, НК-клетки
ИЛ-21	–	–	Т-клетки
ИЛ-23	Димеры субъединиц p19/ИЛ-12p40	–	CD4 ⁺ , Т-клетки
<i>Тромбопоэтин</i>	35–38	3q27–28	Предшественник мегакариоцита, мегакариоцит

Примечание: КОЕ – колониеобразующая единица; БОЕ – бурсобразующая единица; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФСК – фактор стволовой клетки.

образом, во время гестации не только меняется анатомическое место гемопоэза, но также и популяции клеток, продуцируемых в этих местах. Механизм, ответственный за изменение анатомического места гемопоэза и за разный состав клеток крови, продуцируемых в желточном мешке, печени и костном

мозге, пока неясен. Независимо от внутриутробного возраста или от анатомического местоположения образование всех кроветворных тканей начинается с полипотентных стволовых клеток, которые способны как к самообновлению, так и к клональному созреванию в клетки всех линий крови. Диффе-

ренциация клеток-предшественниц осуществляется под влиянием гемопоэтических факторов роста (табл. 539.1), продуцируемых плодом.

Показатели эритроидных и гранулоцитарных клеток крови меняются в течение внутриутробного развития и продолжают меняться на протяжении первого года жизни. Концентрация циркулирующих эритроцитов и гранулоцитов постепенно увеличивается во II и III триместрах (табл. 539.2). Параллельно с увеличением концентрации эритроцитов гематокрит увеличивается до 30–40 % во время II триместра и к концу III триместра достигает родовых значений. При рождении гематокрит варьирует в пределах 50–63 % (вариабельность обусловлена задержкой перевязки пуповины и местом взятия анализа). В отличие от концентрации эритроцитов и нейтрофилов концентрация тромбоцитов остается постоянной начиная с 18-й недели внутриутробного развития и сохраняется в пределах 150 000–450 000/мкл.

Средний объем клетки (MCV) обычно обратно пропорционален сроку гестации и времени жизни клетки. Средний объем эритроцита в эмбрионе превышает 180 фл, в середине беременности он снижается до 130, а к 40-й неделе беременности — до 115 фл (см. табл. 539.2). Средний объем тромбоцита при рождении соответствует 10–12 фл, и иногда по нему можно определить, что является причиной уменьшения количества тромбоцитов — снижение их продуцирования (малый средний объем) или повышенное разрушение (нормальный или большой средний объем).

Гранулоцитопоз. Процесс, в результате которого гемопоз переходит из желточного мешка в печень и затем в костный мозг, заключается не просто в изменении локализации, потому что каждая

анатомическая структура продуцирует уникальные для нее виды клеток. Например, желточный мешок человеческого эмбриона не продуцирует нейтрофилы. Печень человеческого плода продуцирует нейтрофилы в очень малом количестве, если вообще их продуцирует. Эти немногочисленные нейтрофилы, обнаруживаемые в печени плода, не организованы в гемопоэтические островки, как развивающиеся печеночные эритробласты, а располагаются главным образом около сосудов на значительном расстоянии друг от друга, что позволяет предположить, что они были образованы в другом месте и занесены в печень кровотоком. Нейтрофилы не образуются и в селезенке человеческого плода. В селезенке обнаруживаются в основном зрелые, равномерно распределенные нейтрофилы, что позволяет предположить, что они, так же как и нейтрофилы в печени, были образованы в другом месте и занесены сюда кровотоком.

Нейтрофилы впервые обнаруживаются у плода человека на 5-й неделе после оплодотворения в виде маленьких скоплений (кластеров) клеток вокруг аорты. Эти клетки содержат миелопероксидазу и созревают в клетки с сегментными ядрами; о других аналогиях между ними и нейтрофилами взрослых пока неизвестно. Пространство для костного мозга начинает формироваться примерно на 8-й неделе внутриутробного развития. Начиная с 8–10-й недели пространство костного мозга увеличивается, но нейтрофилы обнаруживаются в этом пространстве не ранее 10,5 нед. Эти первые нейтрофилы костного мозга имеют круглые ядра, содержат миелопероксидазу и имеют поверхность, характерную для миелобластов и промиелоцитов. Начиная с 14-й недели и до конца внутриутробного развития наиболее распространенным типом

Таблица 539.2

Показатели клеток крови во внутриутробном периоде и при рождении

Неделя внутриутробного развития	Общее кол-во лейкоцитов* ($\times 10^9/\text{л}$)	Скорректированное кол-во лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Эритроциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)	MCV (фл)
18–21 (n = 760)	4,68 ± 2,96	2,57 ± 0,42	234 ± 57	2,85 ± 0,36	11,69 ± 1,27	37,3 ± 4,3	131,1 ± 110
22–25 (n = 1200)	4,72 ± 2,84	73,73 ± 2,17	247 ± 59	3,09 ± 0,34	12,2 ± 1,6	38,6 ± 3,9	125,1 ± 7,8
26–29 (n = 460)	5,16 ± 2,53	4,08 ± 0,84	242 ± 69	3,46 ± 0,41	12,91 ± 1,38	40,9 ± 4,4	118,5 ± 8,0
> 30 (n = 440)	7,71 ± 4,99	6,40 ± 2,99	232 ± 87	3,82 ± 0,64	13,64 ± 2,21	43,6 ± 7,2	114,4 ± 9,3
Доношенный ребенок		18,1 (9,0–30,0)	290 ± 100	4,70 ± 0,40	16,5 ± 1,5	51,0 ± 4,5	108 ± 5,0

* Включая нормобласты.

Forester F., Daffos F., Catherine N. et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood 1991; 77: 2361.

клетки в пространстве костного мозга является нейтрофил.

У детей и взрослых нейтрофилы и макрофаги образуются из общего предшественника. Пока не выяснено, происходит ли это аналогичным образом у плода, потому что нейтрофилы и макрофаги появляются у него в разное время и в разных анатомических точках. До того как сформируется полость костного мозга, макрофаги вначале появляются в желточном мешке, печени, легких и головном мозге.

Механизмы, регулирующие образование гранулоцитов у плода, пока еще точно не установлены. Вполне вероятно, что, как и у взрослых, в этом процессе участвует гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), так как они экспрессируются в развивающемся костном мозге плода уже на 6-й неделе после оплодотворения, в печени — на 8-й неделе. В тканях плода также широко распространены гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и фактор стволовой клетки (ФСК). Тем не менее пока не выявлено никаких изменений экспрессии мРНК какого-либо из этих факторов или их специфических рецепторов, а также изменений в концентрации белков (что определяется иммуногистохимическим окрашиванием), которые могли бы служить сигналом для образования у плода нейтрофилов и макрофагов. Точные сигналы пока не идентифицированы.

До III триместра в кровотоке обнаруживается мало нейтрофилов. Форестер (Forester) и Даффос (Daffos) определили, что среднее количество циркулирующих нейтрофилов у плодов на 20-й неделе гестации составляет $190/\text{мм}^3$ (диапазон — от 0 до $490/\text{мм}^3$). Хотя кровь плода содержит очень мало зрелых нейтрофилов, в ней относительно много клеток-предшественниц, способных генерировать клоны нейтрофилов. При культивировании этих клеток-предшественниц плода *in vitro* в присутствии рекомбинантного Г-КСФ они созревают в большие колонии нейтрофилов. Физиологическая роль Г-КСФ заключается в регулировании образования нейтрофилов в сторону увеличения; по видимому, они выполняют эту роль и у плода, и у новорожденного, и у взрослого человека. Таким образом, малые количества циркулирующих и резервных нейтрофилов во II триместре могут быть частично обусловлены продуцированием малого

количества Г-КСФ. Моноциты, выделенные из крови взрослого человека, продуцируют этот фактор при стимулировании различными медиаторами воспаления, например липополисахаридами бактерий или ИЛ-1. В отличие от этого, моноциты, выделенные из пуповинной крови недоношенных детей и из печени и костного мозга выкидышей на сроке до 24 нед., продуцируют лишь небольшое количество (в 10–100 раз меньше на клетку) белка Г-КСФ и мРНК при стимулировании липополисахаридами бактерий или ИЛ-1. Несмотря на такую низкую способность продуцировать Г-КСФ, нейтрофилы новорожденных несут на своей поверхности такое же количество рецепторов Г-КСФ, с такой же аффинностью, что и нейтрофилы взрослого.

Действие Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ и ФСК у плода не ограничивается гемопоэзом. Рецепторы для каждого из этих факторов находятся в четко определенных участках ЦНС и ЖКТ плода, и характер их экспрессии меняется по мере развития. Помимо известного участия в гемопоэзе эти факторы играют другие важные роли в развитии плода.

Тромбоцитопоэз. Компаратмент мегакариоцитов в костном мозге можно представить как состоящий из двух клеточных пулов: *предшественников мегакариоцитов* и *мегакариоцитов*. Пул предшественников мегакариоцитов идентифицируется двумя способами: в культуре, где предшественники определяются по способности образовывать колонии мегакариоцитов, и с помощью иммунологических методов окрашивания, которое характеризует клетки по специфическим антигенам. Мегакариоциты идентифицируются по своим морфологическим свойствам при эндоредупликации, в результате которой образуются большие клетки с полиплоидными ядрами.

Предшественники мегакариоцитов подразделяются на две большие популяции: мегакариоцитарные бурстобразующие единицы (БОЕ-МК), которые являются примитивными предшественниками мегакариоцитов, и колониобразующие мегакариоцитарные единицы (КОЕ-МК), являющиеся более дифференцированными клетками. БОЕ-МК образуют большие многоочаговые колонии, состоящие из 50 мегакариоцитов и более; КОЕ-МК обычно образуют более маленькие одноочаговые колонии (3–50 клеток в одной колонии). БОЕ-МК экспрессируют CD34, а не HLA-DR, в то время как КОЕ-МК экспрессируют CD34 и HLA-DR. Колонии, образованные фетальными БОЕ-МК,

содержат значительно больше мегакариоцитов, чем колонии из БОЕ-МК взрослого, поэтому считается, что они представлены несколько более примитивными клетками.

Мегакариоциты, в отличие от предшественников мегакариоцитов, не обладают способностью образовывать клоны. Скорее, они проходят полный цикл созревания от маленьких одноядерных клеток до больших полиплоидных. Коэффициент плоидности мегакариоцита (модальная плоидность) в костном мозге здорового взрослого человека соответствует $16N$. У плода и новорожденного коэффициент плоидности ниже, размер мегакариоцитов меньше. Однако в пуповинной крови концентрация мегакариоцитов выше, чем в крови взрослого человека. Крупные мегакариоциты образуют больше тромбоцитов, чем малые мегакариоциты; таким образом, считается, что мегакариоциты новорожденного образуют меньше тромбоцитов, чем мегакариоциты взрослого.

Процесс образования тромбоцитов и их выход из мегакариоцитов пока еще не совсем понятны. Существует предположение, что сначала на мегакариоцитах костного мозга образуются маленькие отростки (протромбоциты), которые затем «отшнуровываются» и выделяются из костного мозга в виде тромбоцитов. С другой стороны, можно предположить, что выделение тромбоцитов из мегакариоцитов происходит в основном в легких в результате действия сдвиговых сил. В пользу этой теории говорит тот факт, что мегакариоцитов в легких большое количество.

Тромбопоэтин (ТПО) — физиологический регулятор образования тромбоцитов и действует как мощный стимулятор на всех стадиях роста и развития мегакариоцитов. Ген, кодирующий ТПО, находится на длинном плече хромосомы 3, и ТПО-мРНК экспрессируется преимущественно в печени и почках и в меньшей степени в строме костного мозга. ТПО является основным регулятором образования тромбоцитов, но это не единственная его функция. Он также стимулирует пролиферацию и жизнь не только предшественников мегакариоцитов, но и предшественников эритроидных, миелоидных и полипотентных клеток. Испытания I и II фазы на людях продемонстрировали, что рекомбинантный ТПО (рТПО) стимулирует образование тромбоцитов у взрослых без тромбоцитопении, а также у пациентов с тромбоцитопенией, индуцированной химиотерапией. рТПО явно поддерживает

рост колоний мегакариоцитов у новорожденных и детей более старшего возраста. Клетки-предшественницы недоношенных детей более чувствительны к рТПО, чем таковые у доношенных детей. Однако ничего не известно о преимуществах и риске назначения рТПО новорожденным и детям.

Эритропоэз. Эритропоэз плода контролируется факторами роста эритроидных клеток, продуцируемыми исключительно плодом. Эритропоэтин (ЭПО) не проникает через человеческую плаценту; следовательно, стимулирование образования ЭПО у матери не стимулирует продукцию эритроцитов у плода. Более того, подавление эритропоэза у матери гипертрансфузией не подавляет эритропоэза у плода.

Пока неясно, регулируется ли эритропоэз у плода или у недоношенного ребенка теми же механизмами, что и у взрослого. Продукция красных клеток крови контролируется многими факторами роста, вырабатываемых множеством вспомогательных клеток, например макрофагами, лимфоцитами и стромальными клетками. Эти клетки и клеточные продукты образуют эритропоэтическое микроокружение и стимулируют созревание, рост и дифференциацию красных клеток крови на разных стадиях их продуцирования. Из всех факторов, стимулирующих эритропоэз, наиболее важную регуляторную функцию выполняет ЭПО. Он представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 30–39 кДа, который связывается со специфическими рецепторами на поверхности предшественников эритроидных клеток и стимулирует их дифференцировку и клональное созревание в зрелые эритроциты. Регуляция экспрессии гена эритропоэтина осуществляется чувствительными к кислороду механизмами, и как гипоксия, так и анемия стимулируют эритропоэз, транскрипцию мРНК и продукцию ЭПО. Продукция эритропоэтиновой мРНК регулируется элементами промотора и 3'-энхансерных участков, действующими в *cis*-положении и чувствительными к гипоксии. Два фактора, печеночный нуклеарный фактор 4 (ПНФ-4) и гипоксически индуцируемый фактор (ГИФ-1), обнаруживают транскрипционную активность в отношении ЭПО и других индуцируемых гипоксией генов. Показано, что ПНФ-4 специфически связывается с промотором ЭПО и энхансерными (усилительными) участками гена и экспрессируется в почках, печени и НерЗВ-клетках. ГИФ-1 является основным фактором транскрипции спираль-петля-спи-

раль, и состоит из субъединиц ГИФ-1 α и ГИФ-1 β , которые связываются с действующими в *цис*-положении чувствительными к гипоксии элементами и индуцируют транскрипцию ЭПО. ГИФ-1 экспрессируется во многих клетках и участвует в повышающей регуляции множества гипоксически регулируемых белков. ГИФ-1 α конститутивно экспрессируется и быстро распадается в нормальных аэробных условиях. Регуляция ГИФ-1 осуществляется через связывание с ДНК и стабилизацию белка. Стабильность РНК может зависеть от системы деградации протеосом убиквитина; торможение этой системы приводит к увеличению ГИФ-1 и ЭПО даже в нормальных аэробных условиях. У мышей, подвергнутых действию гипоксии, не обнаруживаются значительных изменений концентрации мРНК ГИФ-1 α . Неизвестно, аналогичным ли образом действует ГИФ-1 α у плода. Более того, необходимо еще выяснить развитие этих активирующих транскрипцию факторов у плода и недоношенных детей. Существуют некоторые свидетельства того, что ГИФ-1 действует в разной степени во время внутриутробного развития плода.

ЭПО продуцируется в печени плода в I и II триместрах главным образом клетками моноцитарно/макрофагального происхождения. В определенный момент III триместра и в течение первых недель жизни образование ЭПО меняет анатомическую локализацию и переходит из печени в почки. Специфический стимул для этого перемещения неясен, но вполне возможно, что он связан со значительными изменениями P_{O_2} артериальной крови в момент рождения. У животных отмечается более низкая чувствительность к гипоксии печеночных механизмов, чем почечных. Кроме того, печень медленнее реагирует на гипоксию продукцией ЭПО. Несмотря на то что в почке человеческого плода обнаруживается мРНК ЭПО и белок, неизвестно, является ли это биологически значимым. Однако установлено, что образование ЭПО в почках не имеет большого значения для нормального эритропоза у плода, о чем свидетельствует нормальная концентрация ЭПО в сыворотке крови и нормальный гематокрит у плодов с отсутствующими почками.

Изучение клеток костного мозга в культуре тканей позволяет лучше понять реакцию предшественников эритроидных клеток на факторы роста. При помещении клеток костного мозга в полутвердые культуральные среды на 5–7 дней ЭПО-чувствительные предшественники, называемые эритроид-

ными колониеобразующими единицами (КОЕ-Э), клонально созревают в кластеры, содержащие 30–100 нормобластов. Специфические предшественники эритроидных клеток в меньшей степени дифференцированы, чем КОЕ-Э, следовательно, они являются более примитивными клетками и поэтому называются бурстобразующими эритроидными единицами (БОЕ-Э). Через 12–14 дней после помещения этих клеток в культуру БОЕ-Э развиваются в большие кластеры нормобластов с количеством клеток в каждом кластере 200–10 000. БОЕ-Э человеческого плода реагируют несколько иначе, чем БОЕ-Э, выделенные у взрослых. В частности, фетальные БОЕ-Э быстрее развиваются в эритроидные клоны и образуют больше нормобластов, чем БОЕ-Э взрослых. Более того, для созревания в клоны БОЕ-Э, выделенных из взрослого костного мозга, необходима комбинация ЭПО и другого фактора, например ИЛ-3 или ГМ-КСФ, в то время как фетальные БОЕ-Э созревают в присутствии только одного ЭПО.

Гемоглобин. Процесс окисления, который является важнейшим для организма, требует постоянного снабжения тканей кислородом. Эволюционное развитие переносящих кислород белков, гемоглобинов, повысило способность крови переносить кислород. Более того, соединение кислорода с гемоглобином и его отсоединение от гемоглобина происходят без затрат энергии обмена веществ.

Гемоглобин представляет собой сложный белок, состоящий из железосодержащих гемовых групп и белкового компонента глобина. Динамическое взаимодействие гема и глобина сообщает гемоглобину уникальное свойство обратимого транспортирования кислорода. Молекула гемоглобина представляет собой тетрамер, состоящий из 4 полипептидных цепей, соединенных с 4 молекулами гема. Полипептидные цепи разных гемоглобинов отличаются по химическому составу. Основной гемоглобин здорового взрослого человека (HbA) состоит из 2 полипептидных цепей- α и 2 полипептидных цепей- β , обозначаемых $\alpha_2\beta_2$. Основной гемоглобин плода (HbF) представлен цепями $\alpha_2\gamma_2$.

Разные гемоглобиновые цепи отличаются количеством и последовательностью аминокислот, синтез которых регулируется отдельными генами (рис. 539.1). Хромосома 16 содержит два набора генов для α -цепей. Две пары аллелей обеспечивают генетическую информацию для структуры α -цепи.

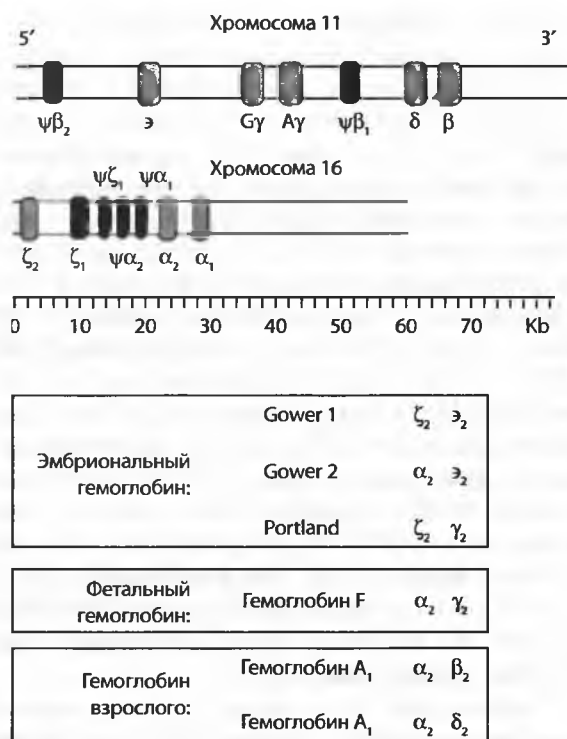


Рис. 539.1. Структура глобиновых генов. Нижняя линия — шкала в килобазах (kb). Транскрипция мРНК идет в направлении от участка 5' до 3'. Верхний сегмент показывает гены, кодирующие β -цепи на хромосоме 11, нижний сегмент — гены, кодирующие α -цепи на хромосоме 16. Участки гена, кодирующие основные белки глобина, закрашены; участки, кодирующие псевдогены (ψ , неэкспрессированные остатки), заштрихованы. Приведен состав гемоглобина эмбриона, плода и взрослого человека

Гены для β -, γ -, δ -цепей тесно расположены на хромосоме 11.

В эритроцитах эмбриона, плода, ребенка и взрослого в норме присутствуют шесть типов гемоглобина: эмбриональные гемоглобины — Gower-1, Gower-2 и Portland, фетальный гемоглобин (HbF) и гемоглобины взрослого (HbA и HbA₂). Электрофоретическая подвижность гемоглобинов варьирует в зависимости от их химической структуры. Время появления и количественные взаимоотношения гемоглобинов определяются комплексом процессов развития (рис. 539.2).

Эмбриональный гемоглобин. Кровь раннего эмбриона человека содержит два медленно мигрирующих типа гемоглобина — Gower-1 и Gower-2, а также Portland, подвижность которого аналогична таковой HbF. ζ -цепи гемоглобина Portland

и Gower-1 структурно аналогичны α -цепям. Оба вида гемоглобина Gower содержат уникальную полипептидную ϵ -цепь. Гемоглобин Gower-1 имеет структуру $\zeta_2\epsilon_2$, Gower-2 — $\alpha_2\epsilon_2$, а Portland — $\zeta_2\gamma_2$. У 4–8-недельного эмбриона преобладают гемоглобины Gower, но к 3-му месяцу они исчезают.

Фетальный гемоглобин. HbF содержит γ -полипептидные цепи вместо β -цепей HbA. Его устойчивость к денатурации сильными щелочами служит указанием для определения наличия фетальных эритроцитов в кровотоке матери (тест Клейхауэр–Бетке). Начиная с 8-й недели внутриутробного развития HbF является преобладающим видом гемоглобина; на 24-й неделе он составляет 90 % всего гемоглобина. В течение III триместра содержание HbF постепенно снижается, и в момент рождения его уровень составляет 70 % всего гемоглобина. В постнатальный период синтез HbF быстро снижается и к 6–12-му месяцу жизни он присутствует лишь в следовых количествах. У детей старшего возраста и у взрослых методом денатурации щелочью обнаруживается менее 2% HbF. Он является гетерогенным, поскольку содержит два типа γ -цепей, синтез которых контролируется двумя наборами генов. Цепи различаются наличием разного кислотного остатка в позиции 136: глицина (G γ) или аланина (A γ). Отношение цепей G γ к A γ у новорожденных составляет 3:1.

Гемоглобин взрослого человека. Некоторое количество HbA ($\alpha_2\beta_2$) обнаруживается даже у самых ранних эмбрионов. Соответственно уже на 16–20-й неделе гестации можно пренатально диагностировать основные гемоглобинопатии β -цепей, например большую талассемию. Пренатальная диагностика основана на определении скорости синтеза β -цепей или структуры синтезированных β -цепей. Если причиной гемоглобинопатии является дефект структуры ДНК, возможна ранняя диагностика методами молекулярной биологии и образцов ткани ворсин хориона или амниотической жидкости. С помощью этих же методов обнаруживаются нарушения, вызванные делецией генов, например α -талассемии.

На 24-й неделе гестации в крови присутствует 5–10 % HbA. После этого его содержание неуклонно повышается и к моменту рождения достигает в среднем 30 %. К 6–12 мес. жизни образуется нормальная структура HbA. Минорный компонент гемоглобина A (HbA₂) содержит δ -цепи и имеет структуру $\alpha_2\delta_2$. Он выявляется только при

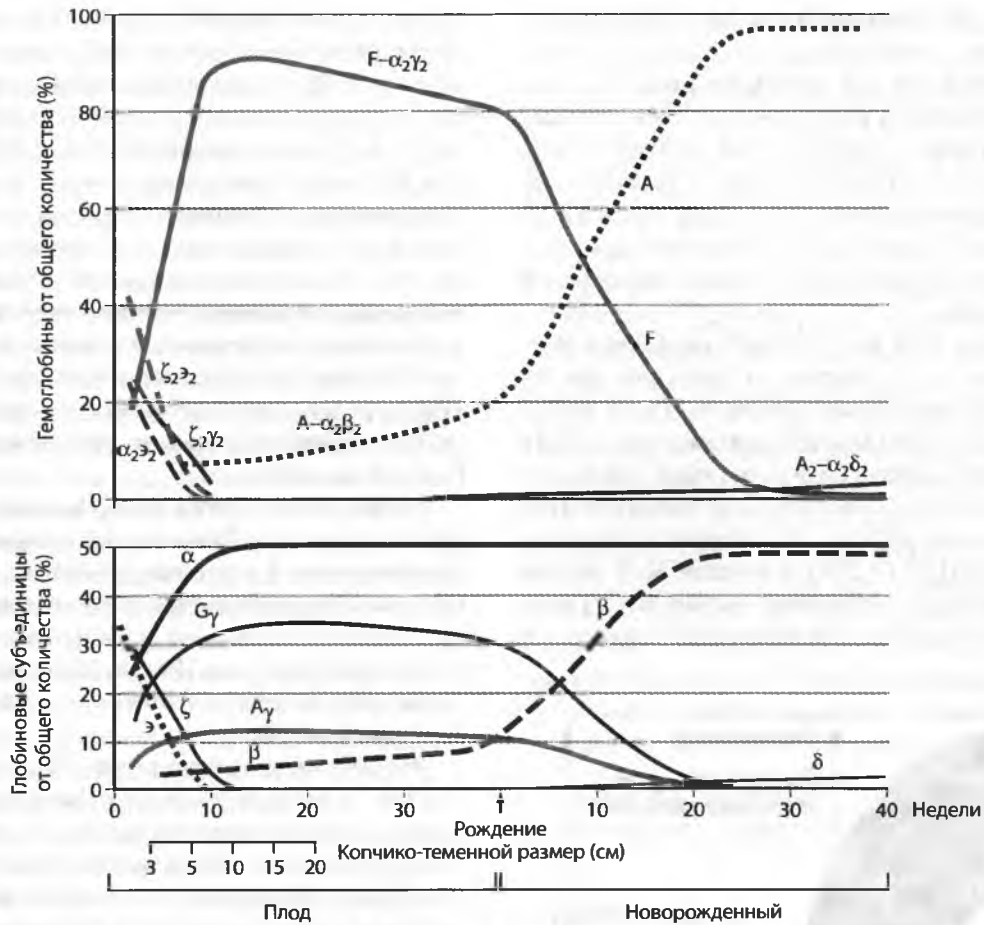


Рис. 539.2. Изменения в тетрамерах гемоглобина (вверху) и в субъединицах глобина (внизу) в процессе развития человека от эмбриона до раннего детства (Polin R. A., Fox W. W. Fetal and Neonatal Physiology, 2nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1769)

значительном количестве HbA. При рождении обнаруживается менее 1,0 % HbA₂, но к 12 мес. он достигает нормального уровня (2–3,4 %). На протяжении жизни нормальное отношение HbA/HbA₂ составляет 30:1.

Нормальные соотношения между разными видами гемоглобина. Во время внутриутробного развития и в раннем детстве скорость синтеза γ - и β -цепей и количество HbA и HbF обратно пропорциональны. Такие отношения объясняются «механизмом переключения», аналогичным генетическим регуляторным механизмам в бактериях, но пока неясны генетические, биологические процессы и механизмы развития, которые «переключают» процесс с преимущественного синтеза γ -цепей у плода на преимущественный синтез β -цепей после рождения. Неизвестно, основан ли этот ме-

ханизм на генетическом торможении или на генетическом облегчении. Увеличение соотношения глобинов α_1/α_2 после 36-й недели внутриутробного развития соотносится с быстрым снижением синтеза γ -глобина, что позволяет предположить, что эти изменения регулируются согласованным молекулярным механизмом. В результате дифференциальной селекции и усиленного образования предшественников эритроцитов из БОЕ-Э образуется значительное количество HbF. Это может быть причиной повышенного уровня фетального гемоглобина при многих гипопролиферативных или гемолитических анемиях. Другое объяснение подразумевает наличие неких генетических регуляторов в последовательности ДНК, которые располагаются по обе стороны комплексов генов гемоглобина.

Изменения гемоглобинов при заболеваниях. Поскольку гемоглобины, содержащие ϵ -цепи, в норме определяются только на ранних стадиях внутриутробного развития, они представляют преимущественно теоретический интерес. Малое количество гемоглобинов Gower обнаружено у нескольких новорожденных детей с трисомией 13, 15. Повышенный уровень Portland отмечен в пуповинной крови мертворожденных детей с гомозиготной α -талассемией.

На уровень HbF могут влиять различные факторы. Поскольку в течение первого года жизни уровень HbF несколько повышен, очень важно знать темп его нормального снижения (рис. 539.3). У лиц, гетерозиготных по β -талассемии (носительство β -талассемии), послеродовое снижение HbF замедлено; около 50 % из них сохраняют повышенный уровень HbF (> 2 %) в течение всей жизни. Для гомозиготной талассемии (анемия Кули) и наследственного персистенция HbF характерен

высокий уровень HbF. У пациентов с гемоглобинопатией основных β -цепей (например, HbSS, SC) уровень HbF повышен, особенно в детском возрасте. У недоношенных детей, которые прошли лечение человеческим рекомбинантным ЭПО, продукция HbF может быть повышена за счет активации эритропоэза. И наконец, умеренно повышенный HbF может наблюдаться при многих заболеваниях, сопровождаемых гематологическим стрессом, например при гемолитической анемии, лейкемии и апластической анемии, из-за малой популяции эритроцитов, содержащих повышенное количество HbF. При синдроме α -талассемии могут определяться тетрамеры γ - (γ_4 или гемоглобин Barts) или β -цепей (β_4 , HbH).

Нормальный уровень HbA₂ у взрослых (2–3,4 %) редко изменяется. Повышенное содержание HbA₂, превышающее 3,4 %, обнаруживается у большинства лиц с β -талассемией и у больных мегалобластной анемией, вызванной дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Пониженный уровень HbA₂ характерен для лиц с железодефицитной анемией и α -талассемией.

Метаболизм эритроцитов. Ядросодержащие красные клетки в костном мозге осуществляют разные метаболические функции, включая активный синтез белка. После вытеснения ядра клетки утрачивают большую часть своей метаболической активности, в том числе и способность синтезировать белки. Потеря ядра делает эритроцит более удобным средством для транспорта кислорода, но в то же время ограничивает продолжительность его жизни, поскольку без ядра клетка не способна к замене или репарации жизненно важных ферментных белков. Зрелые эритроциты содержат более 40 ферментов. Многие из них имеют важнейшее значение для жизнеспособности клетки, в то время как генетический дефицит других белков, например каталазы, не оказывает большого влияния на нормальную жизнь клетки.

Зрелые эритроциты не являются метаболически инертными. Однако они не содержат митохондрий, поэтому в них не может происходить образование аденозинтрифосфата (АТФ) путем окислительного фосфорилирования в реакциях Кребса. Эритроцит получает большую часть энергии посредством анаэробного гликолиза (путь Эмбдена–Мейергофа) с поглощением глюкозы и образованием молочной кислоты; около 10 % глюкозы метаболизируется окислением через пентозофосфатный шунт. Нор-

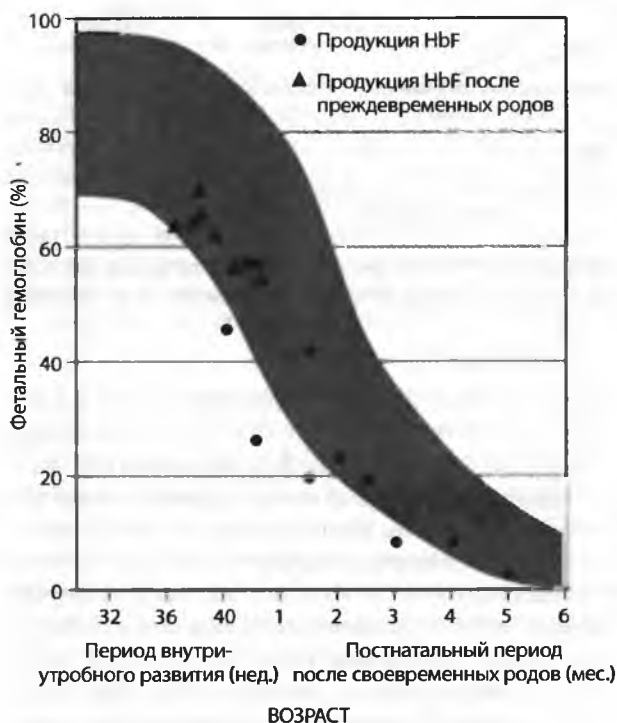


Рис. 539.3. Пре- и постнатальные изменения в процентном содержании фетального гемоглобина (HbF) (участки более темного цвета) в общем гемоглобине (Brown M. S. Fetal and neonatal erythropoiesis. In: Developmental and Neonatal Hematology / J. A. Stockman, C. Pochedly (eds.). — New York: Raven Press, 1988)

мальная жизнедеятельность клетки обеспечивается по меньшей мере пятью функциями АТФ, образованного посредством обмена глюкозы.

1. Поддержание градиента электролитов. Главным внутриклеточным катионом эритроцитов является калий, а катионом плазмы — натрий. Компенсация постоянной тенденции натрия входить в эритроцит, а калия, соответственно, выходить из эритроцита с сохранением нормального ионного градиента осуществляется АТФ-энергозависимым мембранным механизмом, называемым катионным насосом. Когда катионный насос не работает, натрий, а за ним и вода входят в эритроциты, вызывая их разбухание и, в конечном счете, гемолиз. Энергия также нужна для поддержания низких внутриклеточных уровней ионов Ca^{2+} .

2. Инициирование образования энергии. АТФ необходим для начальной реакции гликолиза, которая включает в себя фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат.

3. Сохранение мембраны и формы эритроцита. Энергия необходима для сохранения комплексной фосфолипидной структуры эритроцитарной мембраны. Вероятно, энергия играет роль и в сохранении двояковогнутой формы эритроцита.

4. Поддержание железа гема в восстановленной (двухвалентной) форме. Окислительные возможности, присущие эритроциту, могут вызвать окисление железа гемоглобина. Гемоглобин, содержащий трехвалентное железо (метгемоглобин), не способен эффективно переносить кислород. Более того, если не деактивированы окислы и другие окислительные вещества, может произойти денатурация и преципитация гемоглобина. Клетки, содержащие такой денатурированный гемоглобин (тельца Гейнца), быстро выводятся из кровотока. Защита эритроцитов от эффектов окисления в конечном счете является функцией НАДФ-Н (NADPH) и НАД-Н (NADH). Эти соединения постоянно регенерируются через гликолитический путь и пентозный шунт. При многих генетических дефицитах ферментов гликолитического и пентозного пути развиваются гемолитические состояния, поскольку не вырабатывается энергия, необходимая для выполнения жизненно важных функций.

5. Поддержание в эритроцитах уровня органических фосфатов, например 2,3-дифосфоглицерата и АТФ. Эти соединения взаимодействуют с гемоглобином и оказывают большое влияние на аффинность к кислороду.

Время жизни эритроцитов. Разница между физическими свойствами красных кровяных клеток, полученных от доношенных и недоношенных детей, частично объясняет более короткое время жизни эритроцитов в кровотоке в неонатальный период. Среднее время жизни эритроцита новорожденного составляет 60–90 дней, что соответствует примерно $1/2$ или $2/3$ жизни эритроцита взрослого. Эритроциты новорожденного, перелитые взрослому человеку, имеют более короткий период жизни из-за присущих им особенностей. И наоборот, клетки, перелитые новорожденному от взрослого донора, сохраняются в течение нормального периода. Чем раньше срок преждевременного рождения, тем короче время жизни красных клеток (35–50 дней). Более короткое время жизни эритроцитов недоношенных и доношенных детей можно объяснить некоторыми особенностями клеток новорожденного: быстрым снижением активности внутриклеточных ферментов и АТФ, утратой поверхности мембраны в результате интернализации мембранных липидов, пониженным уровнем внутриклеточного карнитина, повышенной чувствительностью мембранных липидов и белков к перекисному окислению, повышенной механической хрупкостью, обусловленной высокой деформируемостью мембраны.

ЛИТЕРАТУРА

- Athens J. W. Granulocytes — Neutrophils. In: Winthrob's Clinical Hematology / R. G. Lee, T. D. Bithell, J. Forster, J. W. Athens, J. N. Leukins (eds.). — Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. — Vol. 9. — P. 236–39.
- Cairo M. S. Therapeutic implications for dysregulated colony-stimulating factor expression in neonates. Blood 1993; 82: 2269.
- Calhoun D. A., Christensen R. D. Human developmental biology of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Perinatal 2000; 27: 559.
- Carbonell F., Calvo W., Fliedner T. M. Cellular composition of human fetal bone marrow. Acta Anat 1982; 113: 371.
- Dame C., Juul S. The switch from fetal to adult erythropoiesis. Clin Perinatol 2000; 27: 507.
- Forester F., Daffos F. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. Pediatr Res 1985; 20: 342.
- Goldberg M. A., Dunning S. P., Bunn H. F. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. Science 1988; 242: 524.
- Kaushansky K. Thrombopoietin and hematopoietic stem cell development. Ann N Y Acad Sci 1999; 10: 314.

- Keleman E., Janossa M.* Macrophages are the first differentiated blood cells formed in human embryonic liver. *Exp Hematol* 1980; 8: 996.
- Metcalf D.* Hematopoietic regulators: Redundance or subtlety? *Blood* 1993; 82: 3515.
- Nathan D. G.* Regulation of hematopoiesis. *Pediatr Res* 1990; 27: 423.
- Ohls R. K., Li Y., Abdel-Mageed A. et al.* Neutrophil pool sizes and granulocyte colony-stimulating factor production in human mid-trimester fetuses. *Pediatr Res* 1995; 37: 806.
- Oski F. A.* The erythrocyte and its disorders. In: *Hematology of Infancy and Childhood* / D. G. Nathan, F. A. Oski (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — Vol. 4. — P. 18–43.
- Roberts I. A., Murray N. A.* Neonatal thrombocytopenia: New insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001; 131: 16.
- Schibler K. R., Li Y., Ohls R. K. et al.* Possible mechanisms accounting for the growth factor independence of hematopoietic progenitors from umbilical cord blood. *Blood* 1994; 84: 3679.
- Slayton W. B.* Development of the immune system in the human fetus. In: *Hematologic Problems of the Neonate* / R. D. Christensen (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. — P. 21–42.
- Sola M. C., Dame C., Christensen R. D.* Toward a rational use of recombinant thrombopoietin in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 179.

Глава 540

Анемии

Бертил Глейдер (Bertil Glader)

Анемией называется снижение количества красных кровяных клеток или концентрации гемоглобина ниже нормальных значений. В табл. 540.1 приведены средние значения и диапазоны значений гемоглобина и гематокрита для разных возрастных групп детей, получающих нормальное питание. Уровни гемоглобина различаются в зависимости от расы. У детей черной расы уровень гемоглобина на 0,5 г/дл ниже, чем у европейских и азиатских детей аналогичного возраста и социально-экономического положения; возможно, это связано с высокой распространенностью α -талассемии среди представителей черной расы.

Несмотря на то что уменьшение количества циркулирующего гемоглобина снижает кислород-

транспортную способность крови, клинические нарушения в основном появляются только при уровне гемоглобина ниже 7–8 г/дл. Ниже этого значения появляется выраженная бледность кожи и слизистых оболочек. Физиологические приспособительные механизмы включают увеличение минутного объема, экстракции кислорода (повышенная артериовенозная разница по кислороду) и шунтирование кровотока к жизненно важным органам и тканям. Кроме того, в эритроцитах повышается концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). При этом кривая диссоциации кислорода сдвигается вправо, отражая снижение аффинности гемоглобина к кислороду, в результате чего перенос кислорода к тканям более полный. Такой же сдвиг кривой диссоциации гемоглобина может наблюдаться и на большой высоте. Медленное развитие анемии до уровня средней тяжести происходит с удивительно малым количеством симптомов или объективных признаков. Однако при увеличении тяжести анемии независимо от ее причины в конечном итоге появляются слабость, тахипноэ, одышка при нагрузке, тахикардия, расширение камер сердца и застойная сердечная недостаточность.

При снижении доставки кислорода эритроцитами крови к тканям включаются различные механизмы, в том числе увеличение минутного объема, увеличение образования 2,3-ДФГ в эритроцитах, повышение уровня ЭПО, которые помогают организму восполнить дефицит кислорода. В ответ на повышение уровня ЭПО костный мозг может в несколько раз увеличить продукцию эритроцитов, что позволит компенсировать незначительное или умеренное сокращение жизненного цикла эритроцитов. Однако при некоторых анемиях костный мозг утрачивает свою обычную способность поддерживать продукцию эритроцитов и наращивать их массу, в этих случаях снижается количество ретикулоцитов в периферической крови. Если на протяжении большей части детского возраста нормальное процентное содержание ретикулоцитов составляет около 1 % общего числа эритроцитов при предполагаемом количестве эритроцитов $4 \times 10^6 / \text{мм}^3$, то нормальное содержание ретикулоцитов должно быть около $40\,000 / \text{мм}^3$. При анемии продукция ЭПО и количество ретикулоцитов должны увеличиться. Нормальное или низкое процентное содержание ретикулоцитов в ответ на анемию свидетельствует об относительной недостаточности костного мозга или о неэффективном эритропоэзе

Таблица 540.1

Гематологические показатели в младенческом и детском возрасте

Возраст	Гемоглобин (г/дл)		Гематокрит (%)		Ретикулоциты (%)		MCV (фл)		Лейкоциты (%)		Нейтрофилы (%)		Лимфоциты (%)	Эозинофилы (%)	Моноциты (%)
	ср. зн.	диап.	ср. зн.	диап.	ср. зн.	мин. зн.	ср. зн.	диап.	ср. зн.	диап.	ср. зн.*	ср. зн.	ср. зн.		
Пуповинная кровь	16,8	13,7–20,1	55	45–65	5,0	110	18 000	9 000–30 000	61	40–80	31	2	6		
2 нед.	16,5	13,0–20,0	50	42–66	1,0	—	12 000	5 000–21 000	40	—	63	3	9		
3 мес.	12,0	9,5–14,5	36	31–41	1,0	—	12 000	6 000–18 000	30	—	48	2	5		
6 мес. — 6 лет	12,0	10,5–14,0	37	33–42	1,0	70–74	10 000	6 000–15 000	45	—	48	2	5		
7–12 лет	13,0	11,0–16,0	38	34–40	1,0	76–80	8 000	4 500–13 500	55	—	38	2	5		
Взрослые															
Женщины	14	12,0–16,0	42	37–47	1,6	80	7 500	5 000–10 000	55	35–70	35	3	7		
Мужчины	16	14,0–18,0	47	42–52											

* Относительно широкий диапазон.

Примечание: ср. зн. — среднее значение; диап. — диапазон; фл — фемтолитр.

(например, при мегалобластной анемии, талассемии). Эти два заболевания дифференцируются измерением количества рецепторов сывороточного трансферрина или с помощью исследования костного мозга: при неэффективном эритропоэзе (или железодефиците) количество трансферриновых рецепторов увеличивается, при гипопролиферации эритроцитов в костном мозге оно уменьшается.

Анемия не является специфическим заболеванием, но почти всегда есть следствие многих патологических процессов. Размер эритроцита с возрастом меняется, поэтому, перед тем как характеризовать анемию по размеру эритроцитов, необходимо знать нормальное возрастное изменение среднего объема клетки (см. табл. 540.1). Для педиатров важно изменение объема клетки в детском возрасте, потому что многие лаборатории в основном руководствуются нормальными значениями для взрослых, которые значительно отличаются у детей. В каждом случае выраженной анемии у ребенка очень важно посмотреть, как выглядят эритроциты в мазке периферической крови (рис. 540.1), потому что специфические морфологические особенности могут указывать на заболевание. Кроме того, полихроматофилия, которая обычно коррелирует со степенью ретикулоцитоза, свидетельствует о спо-

собности костного мозга реагировать на утрату или разрушение эритроцитов.

В боксе 540.1 в суммарном виде представлен практический подход к оценке обычных причин анемии у детей.

Связана ли анемия с другими гематологическими аномалиями? Наличие тромбоцитопении, отклонений в количестве лейкоцитов или присутствии аномальных лейкоцитов часто свидетельствуют о недостаточной функции костного мозга при апластической анемии, лейкозе и других злокачественных заболеваниях костного мозга. Эти нарушения можно дифференцировать при внимательном изучении данных гематологического скрининга, на основе анамнеза пациента и при его внимательном физикальном обследовании.

Связана ли анемия с ретикулоцитозом? У анемичных детей с нормальной ретикулоцитарной реакцией анемия обычно является следствием кровотечения или постоянно протекающего гемолиза. Наиболее характерным признаком гемолиза является ретикулоцитоз с гипербилирубинемией за счет непрямой фракции и часто с повышенным уровнем сывороточной ЛДГ, которые являются индикаторами ускоренного разрушения эритроцитов. Причину гемолиза можно установить при изуче-

◆ **Бокс 540.1.** Принцип выяснения общих причин анемии у детей

Связана ли анемия с другими гематологическими аномалиями?

Если да, следует думать о:

- апластической анемии,
- лейкозе,
- других заместительных нарушениях в костном мозге.

Связана ли анемия с ретикулоцитозом?

Если да, то она обычно является следствием кровотечения или гемолиза.

Имеется ли гипербилирубинемия или повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови?

Если да, то анемия обусловлена гемолизом.

Изучение мазка периферической крови

- Сфероциты (наследственный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Вильсона)
- Серповидные формы (серповидноклеточная анемия, серповидная β -талассемия)
- Мишеневидные клетки (гемоглобинопатия SC)
- Гипохромные эритроциты, ядерные эритроциты (гомозиготная β -талассемия, Hgb E- β -талассемия)
- Микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром — ГУС, тромботическая тромбоцитопения)
- «Откусанные» клетки/пузырчатые клетки (недостаточность G-6-ФДГ)

Связана ли анемия с более низкой по сравнению с нормальной ретикулоцитарной реакцией?

Если да, определите размер эритроцита.

Являются ли эритроциты микроцитами?

Если да, то анемия обычно вызвана:

- дефектом синтеза эритроцитов,
- дефицитом железа,
- нарушениями со стороны гемоглобина E (AE, EE),
- отравлением свинцом,
- это признак α - или β -талассемии.

Являются ли эритроциты макроцитами?

Если да, существует ли гиперсегментация нейтрофилов (мегалобластные изменения?)

Если да, можно предположить:

- дефицит фолатов,
- дефицит витамина B_{12} ,
- врожденные ошибки обмена веществ.

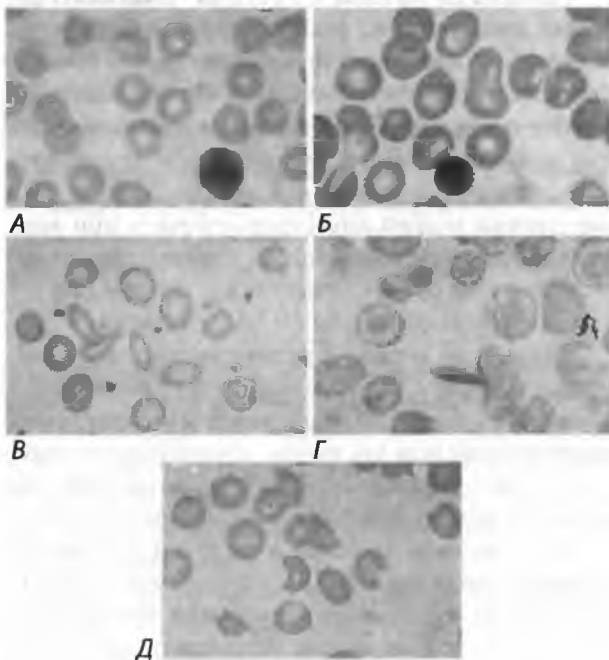
Если нет, можно предположить:

- наследственную гипопластическую анемию Даймонда-Блекфена,
- дизэритропоэтическую врожденную анемию,
- синдром Пирсона.

Являются ли эритроциты нормоцитами?

Если да, можно предположить:

- анемию хронического заболевания (ассоциированные сочетанные заболевания),
- анемию в связи с болезнями почек (почечная недостаточность),
- транзиторную эритробластопению детей (ТЭД),
- анемию, связанную с гипотиреозом.



нии мазка периферической крови на аномальную морфологию эритроцитов (например, наличие сфероцитов, эритроцитов серповидной формы, микроангиопатии).

Связана ли анемия с ретикулоцитопенией? Анемия у детей с пониженной ретикулоцитарной реакцией свидетельствует о нарушении нормального эритропоэза, и именно в этой группе заболеваний особенно полезен анализ MCV.

Являются ли эритроциты микроцитами? Почти все дети этой группы имеют дефекты синтеза гемоглобина, обусловленные дефицитом железа,

Рис. 540.1. Аномалии морфологии красных кровяных клеток. (Фото любезно предоставлены E. Schwartz, MD.) См. также цветную вкладку:

A — нормальные эритроциты; B — макроциты (дефицит фолиевой кислоты или витамина B_{12}); B — гипохромные микроциты (дефицит железа); Г — мишеневидные клетки (гемоглобинопатия SC); Д — шизоциты (гемолитико-уремический синдром)

носителем талассемии, нарушениями гемоглобина E или C. У выходцев из Средиземноморья, Ближнего Востока, Африки и Азии следует предположить нарушения, связанные с носительством талассемии и другими гемоглобинопатиями. Особенностью состояния, обусловленного носительством талассемии и гемоглобинопатией E, является увеличение количества эритроцитов выше нормы при слабовыраженной анемии и микроцитозе; это представляет разительный контраст с железодефицитной анемией, при которой количество эритроцитов снижается вместе с уменьшением гемоглобина и MCV.

Являются ли эритроциты макроцитами? Анемия у таких детей иногда мегалобластная в результате нарушенного синтеза ДНК и образования ядра, при этом нарушается образование и других клеток крови. В мазке периферической крови при мегалобластной анемии присутствуют большие макроэритроциты и часто наблюдается гиперсегментация ядер нейтрофилов. Основные причины ме-

галобластной анемии включают дефицит фолатов, витамина B₁₂ и, редко, врожденные погрешности обмена веществ. Однако не все макроцитарные анемии являются мегалобластными, одной из таких анемий является анемия Даймонда–Блекфена.

Являются ли эритроциты нормоцитами? Нормоцитарная анемия, малое количество ретикулоцитов и нормальный уровень билирубина характерны для многих анемий. Анемия при хронических заболеваниях обычно нормоцитарная, хотя иногда она может быть в какой-то степени микроцитарной. В этих случаях обычно имеются клинические проявления сопутствующих воспалительных или хронических заболеваний. Анемия при почечной недостаточности нормоцитарная и обусловлена снижением продукции ЭПО. В этих случаях неизменно присутствуют клинические и лабораторные признаки серьезных заболеваний почек. Наиболее частой причиной приобретенной чистой аплазии эритроцитов, встречаемой в педиатрии, является ТЭД, которая нормоцитарна.

Раздел 2

Анемии, вызванные недостаточностью продукции красной крови

Бертил Глейдер (Bertil Glader)

Глава 541

Врожденная гипопластическая анемия (анемия Даймонда–Блекфена)

Это редкое заболевание часто проявляется в раннем младенческом возрасте повышенной бледностью, но может иногда выявляться и в более старшем детском возрасте. В более чем 90 % случаев болезнь распознается на первом году жизни, сред-

ний диагностический возраст составляет примерно 3 мес. Наиболее характерными гематологическими признаками являются макроцитарная анемия, ретикулоцитопения и дефицит или отсутствие предшественников эритроцитов при нормальной в других отношениях клеточности костного мозга.

Этиология. В большинстве случаев болезнь развивается спорадически, хотя у 15 % пациентов она носит семейный характер с доминантным или рецессивным типом наследования. Заболевание связано с внутренним дефектом предшественников эритроидных клеток, что обуславливает повышенный апоптоз (запрограммированная гибель клеток). В крови и моче высокий уровень ЭПО, но обнаружить мутацию в генах рецептора ЭПО не

удалось. Примерно в 25 % случаев спорадических и наследственных заболеваний имеют место мутации в гене *DBA1*, который кодирует рибосомный белок S19 и находится на хромосоме 19q13. Второй ген анемии Даймонда–Блекфена связан с хромосомой 8p; возможно, что будут идентифицированы и другие генетические аномалии. В настоящее время устанавливается общая этиология этого нарушения и определяется значение этих изменений в генах.

Клинические проявления. Хотя во внутриутробной жизни гемопоэз проходит достаточно адекватно, у некоторых младенцев в первые дни после рождения обнаруживается бледность; в редких случаях бывает водянка плода (отечный синдром новорожденных). Глубокая анемия обычно выявляется к 2–6-месячному возрасту, иногда несколько позднее. Около 50 % детей с этим заболеванием имеют врожденные аномалии, например малый рост, деформации лицевого черепа, или дефекты верхних конечностей, в том числе трехфаланговые большие пальцы. Аномалии имеют разнообразный характер без какой-либо определенной тенденции.

Лабораторные исследования. Эритроциты являются макроцитарными, но при этом отсутствует гиперсегментация нейтрофилов и другие характеристики мегалобластной анемии в периферической крови. Уровень фолиевой кислоты и витамина B_{12} нормальный. При химическом анализе эритроцитов обнаруживают ферменты, типичные для популяции фетальных эритроцитов, кроме того, определяется повышенный уровень HbF и повышенная экспрессия i-антигена. У большинства пациентов с этим нарушением обнаруживается повышенная активность аденозиндезаминазы эритроцитов, что позволяет отличить врожденную красноклеточную аплазию от приобретенной ТЭД (см. гл. 543). Кроме того, поскольку повышенная активность аденозиндезаминазы нехарактерна для фетальных эритроцитов, измерение количества этого фермента позволяет диагностировать анемию Даймонда–Блекфена у очень маленьких детей. Изначально могут быть тромбоцитоз, тромбоцитопения и иногда нейтропения. Несмотря на тяжелую анемию, уровень ретикулоцитов снижен. У большинства пациентов значительно понижен уровень предшественников эритроцитов в костном мозге при нормальном количестве других элементов костного мозга. Уровень сывороточного железа повышен. При исследовании хромосомы костного

мозга нормальные, и в отличие от анемии Фанкони не происходит увеличения разрывов хромосом при нагружении лимфоцитов алкилирующими агентами.

Дифференциальная диагностика. Врожденную гипопластическую анемию следует дифференцировать с другими анемиями с низким числом ретикулоцитов. Анемия при гемолитической болезни новорожденных может иметь затяжное течение и иногда ассоциируется со значительным снижением эритропоэза. Обычно она спонтанно заканчивается на 5–8-й неделе жизни. Апластические кризы при анемиях, характеризующиеся ретикулоцитопенией и уменьшением числа предшественников эритроцитов, обычно вызываемые парвовирусом В19, могут осложнять разные хронические гемолитические заболевания, но это обычно бывает после первых нескольких месяцев жизни (см. гл. 543). Внутриутробное инфицирование парвовирусом В19 может вызвать изолированную красноклеточную аплазию в младенчестве, часто с водянкой плода при рождении. В этом случае отсутствие парвовируса В19, определяемое методом ПЦР, является достаточным основанием для диагностики анемии Даймонда–Блекфена у младенцев. Синдром ТЭД (см. гл. 543) можно дифференцировать с синдромом Даймонда–Блекфена по относительно позднему началу (хотя иногда он может развиваться в возрасте менее 6 мес.). У очень маленьких детей, у которых эритроциты имеют много фетальных особенностей, особенно большое значение имеет определение повышенной активности аденозиндезаминазы эритроцитов, потому что такая повышенная активность фермента нехарактерна для фетальных эритроцитов.

Лечение. Лечение кортикостероидами является эффективным у 75 % пациентов, которые отвечают сразу. Механизм этого эффекта неясен. В начале лечения используется преднизолон, который разделяется на три приема с общей дозой 2 мг/кг/сут. Через 1–3 нед. после начала лечения в костном мозге увеличивается количество предшественников эритроцитов с последующим ретикулоцитозом в периферической крови. Гемоглобин достигает нормального уровня через 4–6 нед., хотя скорость реакции может значительно варьировать. Как только концентрация гемоглобина начнет явно повышаться, дозу кортикостероидов следует постепенно снижать, уменьшая отдельные дозы и постепенно отменяя их, за исключением одной, самой низкой эффективной дневной дозы. Затем эта доза удва-

ивается и назначается через день с последующим уменьшением для поддержания гемоглобина на уровне 9 г/дл или выше. У некоторых пациентов адекватный эритропоэз поддерживается очень малыми дозами преднизолона (менее 2,5 мг 2 раза в неделю). В целом 60 % детей с анемией Даймонда–Блекфена, которые начали лечение со стероидов, перестают их принимать из-за тяжелых побочных эффектов или рефрактерности к препаратам при приеме в нормальных дозах; кроме того, в некоторых случаях происходит спонтанная ремиссия анемии.

Пациентам, которые не отвечают на лечение кортикостероидами, для поддержания нормального роста и нормальной деятельности необходимы трансфузии каждые 4–8 нед. При перегрузке железом, которая определяется по уровню ферритина в сыворотке крови, превышающему 1500 мг/дл, необходимо начать лечение хелатообразующими препаратами (подкожным введением дефероксамина через портативный насос). Такое лечение рекомендуется после 5-летнего возраста, так как этот препарат может влиять на нормальный рост. В настоящее время проводятся клинические испытания орального хелатора, деферипрона (LI), который может быть столь же эффективен, как и дефероксамин; однако существуют некоторые сомнения в отношении этого препарата в связи с его возможным токсичным действием на печень. Этот препарат имеет лицензию на применение в Канаде, Соединенном Королевстве и Индии, но не в США. Другие виды лечения, в том числе андрогены, циклоспорин, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин, внутривенное введение иммуноглобулинов и метилпреднизолона в высоких дозах, ЭПО и ИЛ-3, не дают благоприятного эффекта и характеризуются частыми побочными реакциями. При развитии гиперспленизма или изоиммунизации осуществляют спленэктомию, которая снижает потребность в трансфузионной поддержке. Трансплантация стволовых клеток от гистосовместимого донора-родственника эффективна у детей, которые не реагируют на лечение кортикостероидами и которые продемонстрировали многолетнюю потребность в переливании эритроцитов. Трансплантация от совместимых доноров-родственников дает обнадеживающие результаты, но трансплантация от частично не совместимых сибсов или совместимых доноров-неродственников показывает гораздо худшие результаты.

Прогноз. Средний срок жизни составляет более 40 лет, хотя точные данные отсутствуют. Прогноз более благоприятен для пациентов, реагирующих на лечение кортикостероидами. Около 50 % пациентов отвечают на это лечение в течение длительного времени. Жизнь остальных пациентов зависит от трансфузий. У некоторых детей каждой группы может спонтанно наступить ремиссия (около 20 % случаев), которая в основном происходит в течение первых 10 лет. У детей, регулярно получающих трансфузии, повышается общий уровень железа и развивается гемосидероз. Может увеличиться печень и селезенка с развитием вторичного гиперспленизма с лейкопенией и тромбоцитопенией. Осложнения постоянных переливаний при анемии Даймонда–Блекфена аналогичны таковым при большой β -талассемии, пациенты обеих групп требуют одинаково интенсивных мер по предупреждению и лечению перегрузки организма железом (см. гл. 555). У 5 % пациентов анемия Даймонда–Блекфена может быть предзлокачественным синдромом, протекающим с острым лейкозом (обычно миелоидным) и миелодисплазией. Кроме того, имеются сообщения о солидных злокачественных опухолях, например остеосаркоме. Другими причинами смерти могут быть осложнения в связи с трансплантацией стволовых клеток, лечением стероидами (инфекции условными патогенами) и перегрузка организма железом.

Глава 542

Костномозговой и панкреатический синдром Пирсона

Эту форму врожденной гипопластической анемии можно принять за синдром Даймонда–Блекфена или ТЭД. Недостаточность костного мозга обычно проявляется в неонатальном периоде и характеризуется макроцитарной анемией, иногда — нейтропенией и тромбоцитопенией. Уровень HbF повышен. В костном мозге обнаруживаются вакуолизированные эритробласты и миелобласты. Данное нарушение считается редким вариантом врожденной сидеробластной анемии, потому что в этом случае в костном мозге тоже присутствуют

кольцевые сидеробласты. Другими клинические признаки — отсутствие нормального развития, панкреофиброз с инсулинзависимым диабетом и экзокринная недостаточность поджелудочной железы, мышечные и неврологические расстройства и (часто) ранняя смерть. Данное заболевание с множественным поражением органов вызывается делециями мтДНК различной выраженности в разных тканях и у разных пациентов. Такая неодинаковая степень выраженности обуславливает разнообразие клинической картины, а изменение соотношения разных типов мтДНК в тканях со временем может привести к спонтанному уменьшению степени гипопролиферации эритроцитов. Лечение включает переливание эритроцитов в случае необходимости. Филграстим (Г-КСФ) применяется при тяжелой нейтропении.

Глава 543

Приобретенные красноклеточные анемии

Транзиторная эритробластопения детей (ТЭД). Это самая распространенная приобретенная красноклеточная аплазия у детей, которая встречается чаще, чем врожденная гипопластическая анемия. Этот синдром тяжелой транзитной гипопластической анемии возникает главным образом у ранее здоровых детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, большинство детей заболевают в возрасте старше 1 года. Причиной снижения продукции красных кровяных клеток является временное (транзитное) иммунологическое подавление эритропоэза. Это нарушение часто развивается после вирусного заболевания, хотя специфический вирус не выявлен. Инфицирование парвовирусом В19, которое может вызывать гипоплазию у детей с хронической гемолитической анемией (см. гл. 562), не является причиной ТЭД. Количество ретикулоцитов и костномозговых предшественников эритроидных клеток заметно уменьшено, хотя для постановки диагноза редко возникает необходимость в исследовании костного мозга. В 20 % случаев может иметь место незначительная нейтропения, при этом количество тромбоцитов может быть нормальным или немного повышенным. Как и при железодефицитной анемии и других красноклеточных гипоплазиях,

причиной тромбоцитоза является увеличение количества ЭПО, который, как известно, имеет некоторую гомологию с ТПО. MCV нормальный для возраста, уровень HbF также в норме перед фазой восстановления. Данное заболевание характеризуется нормальной активностью аденозиндезаминазы эритроцитов, в то время как у большинства детей с врожденной гипопластической анемией она повышена. ТЭД дифференцируют с врожденной гипопластической анемией по возрасту возникновения заболевания и по таким показателям, как зависимый от возраста MCV, уровень HbF и активность аденозиндезаминазы. Пик заболеваемости ТЭД совпадает с пиком заболеваемости железодефицитной анемией у младенцев, основным источником калорий у которых является молоко; тем не менее эти два нарушения четко различаются MCV.

Практически все дети выздоравливают через 1–2 мес. В случаях тяжелой анемии с отсутствием признаков раннего восстановления может возникнуть необходимость в переливании эритроцитов. Анемия развивается медленно, выраженные симптомы имеются только при тяжелой анемии. При данном нарушении кортикостероидная терапия неэффективна. Все дети с предполагаемой ТЭД, которым потребовалось более одного переливания, должны быть обследованы на другое возможное заболевание. В редких случаях явная затяжная ТЭД может быть вызвана индуцированной парвовирусом аплазией эритроцитов у детей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Красноклеточная аплазия, связанная с хроническим гемолизом. Из вирусов, вызывающих красноклеточную аплазию, наиболее известен парвовирус В19, который является причиной пятой болезни, или инфекционной эритемы (см. т. 3, гл. 298). Этот вирус обладает особой инфекционностью и цитотоксичностью в отношении предшественников эритроидных клеток в костном мозге и специфически взаимодействует с Р-антигеном эритроцита — его рецептора. При изучении костного мозга в световом микроскопе обнаруживаются характерные ядерные включения в эритробластах и гигантских пронормобластах. Кроме того, в костном мозге также можно видеть гемофагоцитоз, который, возможно, является причиной наблюдающихся иногда гранулоцитопении и тромбоцитопении. Поскольку инфекция этим вирусом обычно недолговременная с выздоровлением менее чем через 2 нед., анемия отсутствует или проходит незаметно

у здоровых в других отношениях детей, у которых время жизни эритроцитов в периферической крови составляет 110–120 дней. Однако у пациентов с гемолизом, обусловленным, например, наследственным сфероцитозом или серповидноклеточной болезнью, у которых время жизни эритроцитов значительно укорочено, кратковременное подавление эритропоэза парвовирусом может вызвать тяжелую анемию — апластический криз, характерный для этих заболеваний. Переход от умеренной анемии к тяжелой обычно происходит спонтанно; предвестником его являются волна ядросодержащих эритроцитов и последующий ретикулоцитоз в периферической крови. Время от времени, когда симптомы анемии обостряются, возникает необходимость в переливании эритроцитов. У детей с хроническим гемолизом такой апластический криз вызывается парвовирусом обычно только 1 раз.

Красноклеточная аплазия, связанная с иммунодефицитом. В редких случаях наблюдается персистенция парвовирусной инфекции у пациентов, не способных к развитию адекватного ответа антител на вирус, например у детей с врожденными болезнями иммунодефицита, у детей, которые проходят лечение иммуноподавляющими средствами, и у детей, больных СПИДом. Возникающая в результате чистая красноклеточная аплазия может быть тяжелой и часто принимается за ТЭД. Этот тип красноклеточной аплазии отличается от ТЭД отсутствием спонтанного восстановления и потребностью более чем в одном переливании. Диагноз парвовирусной инфекции основывается на обнаружении частиц вируса (в полимеразной цепной реакции), потому что обычные серологические реакции у детей с иммунодефицитом снижены. Лечение вирусной инфекции у таких больных с хронической инфекцией заключается во внутривенном введении иммуноглобулина (ВВИГ) в больших дозах, содержащего антитела, нейтрализующие парвовирус.

Красноклеточная аплазия, связанная с выкидышем и водянкой плода. При внутриутробном инфицировании наблюдаются различные клинические проявления инфекции с разрушением предшественников эритроидного ростка, в этих случаях происходят частые выкидыши в I и II триместрах, ребенок может также родиться с водянкой и вирусемией. Для определения персистирующей врожденной парвовирусной инфекции необходимо исследование ДНК костного мозга, потому что при

иммунологической толерантности к вирусу обычно не происходит образования специфических антител.

Другие красноклеточные аплазии у детей. Красноклеточные аплазии у взрослых обычно являются хроническими, опосредуются антителами и часто ассоциируются с такими заболеваниями, как хроническая лимфоцитарная лейкемия, лимфома, тимомы и СКВ. Эта хроническая опосредованная антителами красноклеточная аплазия очень редко бывает в детском возрасте. Эритропоэз подавляется также и некоторыми лекарственными средствами, например хлорамфениколом, в зависимости от дозы. Это препарат вызывает обратимые эффекты в костном мозге в виде ретикулоцитопении, эритроидной гипоплазии и вакуолизации пронормобластов, которые отличаются от идиосинкразической и тяжелой апластической анемии, которая иногда развивается у пациентов, принимающих хлорамфеникол.

Глава 544

Анемия при хронических заболеваниях и болезнях почек

Анемия осложняет течение ряда хронических системных заболеваний, связанных с инфекцией, воспалением или повреждением тканей. Примерами таких заболеваний являются хронические гнойные инфекции (бронхоэктаз и остеомиелит), а также хронические воспалительные процессы (ревматический артрит, СКВ и язвенный колит). Несмотря на различие основных заболеваний, они протекают со сходными эритроидными аномалиями, которые еще во многом остаются непонятными. Время жизни красных кровяных клеток несколько укорочено, но не этот повышенный гемолиз является основной проблемой. Более важна относительная неспособность костного мозга адекватно реагировать на анемию. Считается, что эта пониженная эритропоэтическая реакция связана с тремя факторами. Во-первых, железо захватывается макрофагами и поэтому не может использоваться для синтеза гемоглобина. Во-вторых, несмотря на некоторое увеличение уровней ЭПО, костный мозг,

который кажется морфологически нормальным, не способен к усилению эритропоэза. В-третьих, увеличение продукции ЭПО не компенсирует степень анемии. На сегодняшний день пока нет единого объяснения этих аномальных явлений при данном типе анемии. Согласно одной из гипотез, при таких хронических заболеваниях в организме происходит выделение ИЛ-1 и ФНО; впоследствии эти цитокины приводят к образованию интерферона — ИФН-β и ИФН-γ. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что после введения ИФН-β и ИФН-γ экспериментальным животным у них наблюдались нарушения, аналогичные анемии при хронических заболеваниях. У пациентов с хроническими заболеваниями не обнаружено специфического стимула для повышенной продукции ИЛ-1 и ФНО.

Анемия, которая развивается при хронических болезнях почек, имеет такие же особенности, что и анемия при хронических заболеваниях, например гемолиз легкой степени. Однако основным компонентом данного вида анемии является пониженная продукция ЭПО в результате повреждения почечных клеток, продуцирующих этот цитокин.

Клинические проявления. Хотя основные симптомы и признаки связаны с основным заболеванием, анемия от слабой до умеренной степени может ухудшить качество жизни.

Лабораторные исследования. Концентрация гемоглобина, как правило, 6–9 г/дл. Анемия обычно бывает нормохромной и нормоцитарной, хотя у некоторых пациентов обнаруживаются умеренная гипохромия и микроцитоз. Количество ретикулоцитов нормальное или низкое, часто бывает лейкоцитоз. Уровень сывороточного железа низкий, без увеличения общей железосвязывающей способности (сывороточный трансферрин), которое отмечается при железодефиците. Такое сочетание низкого сывороточного железа с низким или умеренным количеством железосвязывающего белка (сывороточного трансферрина) является постоянным и ценным диагностическим признаком. Уровень сывороточного ферритина может быть повышен. Клеточность костного мозга нормальная; количество предшественников эритроцитов находится в пределах от низкого до адекватного, гемосидерин костного мозга может быть повышен, возможна гранулоцитарная гиперплазия. Часто бывает клинически трудно установить сопутствующий железодефицит у пациентов с воспалительными заболеваниями. В этом случае может оказаться

полезным определение соотношения рецепторы трансферрина/ферритин, потому что при железодефиците оно является повышенным (см. гл. 540). Для выявления железодефицита можно провести пробный курс железотерапии, хотя при устойчивом характере воспаления, вызванного основным заболеванием, ответ на это лечение может отсутствовать.

Лечение и прогноз. Поскольку эти анемии являются вторичными по отношению к другим заболеваниям, они не реагируют на препараты железа и средства, повышающие уровень гемоглобина в крови, за исключением тех случаев, когда имеется их сопутствующий дефицит. Переливания крови временно повышают концентрацию гемоглобина, но они назначаются редко. Если удается справиться с основным системным заболеванием, анемия проходит. Применение рекомбинантного ЭПО может повысить уровень гемоглобина, а также активность и самочувствие пациентов с онкологическими заболеваниями, пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности и с анемией, вызванной хроническим воспалением. Лечение железосодержащими препаратами благотворно воздействует на ЭПО.

Глава 545

Врожденные дизэритропоэтические анемии

Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА) — класс гемолитических нарушений, характеризующихся уникальными морфологическими аномалиями костномозговых эритробластов (многоядерность, аномальные фрагменты ядер и внутрихроматиновые мостики между клетками). Нарушается гликозилирование белков мембраны, происходит накопление гликолипидов эритроцитов. Причиной обеих аномалий считается дефицит *N*-ацетилглюкозаминилтрансферазы II — фермента эритроцитов, который отвечает за гликозилирование белка мембраны. Эти нарушения клинически проявляются разной степенью анемии, несмотря на повышенную эритроидную активность костного мозга (неэффективный эритропоэз). Случаи ВДА

зарегистрированы у новорожденных младенцев с водянкой плода. Различаются три основных типа ВДА: типы I, II, III.

ВДА I типа представляет собой редкое нарушение с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором макроцитарная анемия и/или желтуха может начаться в любом возрасте, хотя в большинстве случаев болезнь распознается в неонатальном периоде. Количество ретикулоцитов меньше, чем можно ожидать при данной степени анемии. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в норме. Уровень непрямого билирубина незначительно повышен, гаптоглобина — снижен, трансферрин насыщен железом (уровень сывороточного железа приближается к концентрации полной железосвязывающей способности). В костном мозге обнаруживается гиперплазия эритроидных клеток, которая проявляется мегалобластными эритробластами при дефиците витамина В₁₂ или фолатов. Небольшое количество эритробластов имеет признаки дизэритропоэза в виде хроматиновых мостиков между клетками. *Лечение* этого нарушения обычными препаратами, действующими на кровь (витаминами и стероидами), не приносит успеха, но некоторое улучшение достигается применением ИФН-α. Распространенным симптомом является спленомегалия, но спленэктомия неэффективна. Самым значимым долговременным осложнением является гемосидероз, который вызывается повышенным поглощением железа в кишечнике при недостаточном эритропоэзе. Ген ВДА I типа картирован на участке 15q15.1.

ВДА II типа представляет собой нарушение с аутосомно-рецессивным типом наследования и является наиболее распространенным вариантом ВДА. Ген ВДА II типа картирован на участке 20q11.2. Клинические и лабораторные признаки аналогичны признакам ВДА I типа, однако степень анемии обычно более высокая. При данном типе заболевания еще больше поздних эритробластов костного мозга (до 50 %) бывают аномальными, что проявляется в их двух- или многоядерности и аномальной дольчатости. Патогномичным признаком ВДА II типа является лизирование эритроцитов пациента подкисленной сывороткой. Сочетание многоядерности эритробластов с чувствительностью циркулирующих эритроцитов к лизису подкисленной нормальной сывороткой лежит в основе другого вида этой болезни — **HEMPAS (Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with a Positive Ac-**

idified Serum test — врожденная эритробластная многоядерность с положительным тестом с подкисленной сывороткой). Пациентам с тяжелой анемией проводится переливание крови. Может произойти перегрузка железом как в результате переливания, так и повышенного поглощения в кишечнике (даже у пациентов без переливания); у некоторых пациентов можно применить хелатирующие препараты.

ВДА III типа наименее распространена и представляет собой макроцитарную анемию от слабой до умеренной. Переливание крови обычно не требуется. В отличие от I и II типов, данное нарушение наследуется как аутосомно-доминантный дефект. Характерные изменения в костном мозге включают гиперплазию эритроидных клеток и большое количество многоядерных эритробластов, содержащих до 12 ядер. Ген ВДА III типа картирован на хромосоме 15q21.

Глава 546

Физиологическая анемия младенцев

Доношенные младенцы имеют более высокий уровень гемоглобина и гематокрита, большие размеры эритроцитов, чем дети более старшего возраста и взрослые. На первой неделе жизни начинается прогрессивное снижение уровня гемоглобина, которое продолжается в течение 6–8 нед. Результат этого снижения обычно называется **физиологической анемией младенцев**. В данном явлении участвует несколько факторов. С началом дыхания при рождении значительно увеличивается количество кислорода, которое может связаться с гемоглобином, и насыщение гемоглобина кислородом увеличивается на 50–95 % или выше. Более того, в результате нормального переключения с синтеза HbF на HbA первый с высокой аффинностью к кислороду начинает активно заменяться вторым с более низкой аффинностью к кислороду, который может доставлять тканям больше связанного с гемоглобином кислорода. Таким образом, увеличение содержания кислорода в крови сразу после рождения и повышенная доставка кислорода тканям вызывают снижение продукции ЭПО и, как следствие, подавление эритропоэза. При отсутствии эритропоэза

уровень гемоглобина снижается, потому что нормально удаляемый из циркулирующего кровотока «состарившийся» гемоглобин не заменяется новыми клетками. Железо, образованное в результате распада гемоглобина, сохраняется для будущего синтеза гемоглобина. Концентрация гемоглобина продолжает снижаться до тех пор, пока потребность в кислороде не начинает превышать его доставку. Обычно этот момент наступает между 8-й и 12-й неделями жизни, когда концентрация гемоглобина составляет 9–11 г/дл. Гипоксия детектируется почечными или печеночными кислородными датчиками, продукция ЭПО повышается, и эритропоэз возобновляется. Железо, накопленное в ретикулоэндотелиальных тканях, теперь может использоваться для синтеза гемоглобина. Накопленного железа хватает для синтеза гемоглобина до 20-недельного возраста даже при отсутствии железа в потребляемой пище. Такая «анемия» является физиологической адаптацией к внеутробной жизни и отражает повышенную способность доставки кислорода тканям, превышающую их потребность в нем. Это не является гематологической проблемой и не требует лечения.

У недоношенных младенцев тоже бывает физиологическая анемия. Действуют те же самые факторы, что и у доношенных детей, но их действие гиперболизировано. Гемоглобин падает до более низкого уровня, и это происходит быстрее, чем у доношенных младенцев. Минимальный уровень гемоглобина 7–9 г/дл обычно достигается к 3–6-й неделе жизни, а у очень маленьких недоношенных младенцев минимальный уровень может опускаться еще ниже (см. т. 1, гл. 37). Причины такой анемии многообразны. Важным фактором первых нескольких недель жизни является потеря крови в связи с многочисленными лабораторными исследованиями, необходимыми для стабилизации клинического состояния таких младенцев, особенно имеющих кардиореспираторные проблемы. Кроме того, реакция эритропоэза на анемию снижена, что создает серьезные проблемы, потому что в связи с коротким временем жизни эритроцитов у недоношенных детей (40–60 дней вместо 120) и быстрым нарастанием эритроцитной массы у них предъявляются повышенные требования к эритропоэзу. Причина субоптимального эритропоэза при недоношенности заключается в неадекватном синтезе ЭПО в ответ на гипоксию. Поскольку основным источником ЭПО во внутриутробном периоде яв-

ляется печень, предполагается, что причиной такой слабой реакции ЭПО у недоношенных младенцев является относительная нечувствительность печеночных кислородных рецепторов к гипоксии. Спонтанное разрешение анемии, которое происходит примерно на 40-й неделе гестации, совпадает с переключением с относительно нечувствительных печеночных рецепторов кислорода на почечные рецепторы, чрезвычайно чувствительные к гипоксии, поскольку к этому времени преобладающей локализацией синтеза ЭПО становятся почки.

Степень физиологической анемии младенца зависит и от других процессов, происходящих в организме. Например, у детей со слабой гемолитической анемией младенцев может развиваться поздняя гипорегенераторная анемия с отсутствием ретикулоцитов; в данном случае требуется только фототерапия для эффективного снижения активности билирубина. Слабая гемолитическая анемия может быть вызвана задержкой в кровотоке плода материнских антиэритроцитарных антител; такая анемия наблюдается в течение нескольких недель и проявляется в виде гиперболизированной младенческой физиологической анемии. Отчасти она тоже свидетельствует об ослабленной реакции ЭПО. Другим явлением является более низкий по сравнению с ожидаемым уровень гемоглобина при физиологическом спаде, наблюдаемом у младенцев после трансфузии эритроцитов во внутриутробном или неонатальном периоде. После трансфузии недоношенным детям крови взрослого, содержащей HbA, сдвиг кривой диссоциации кислорода, обусловленный присутствием HbA, усиливает доставку кислорода тканям. Таким образом, определение анемии у младенцев и решение о необходимости переливания крови должно быть не только на основании уровня гемоглобина, но и с учетом потребности в кислороде и способности циркулирующего гемоглобина ребенка отдавать кислород.

Физиологическая анемия может усиливаться под влиянием пищевых факторов. Дефицит фолиевой кислоты на фоне физиологической анемии может привести к ее усилению. Дефицит витамина E и его лечение не влияют на анемию у недоношенных детей, несмотря на то что ранее существовало противоположное мнение. Контролируемое слепое исследование назначения витамина E внутрь (25 МЕ/дл α -токоферола в виде коллоидного водного раствора) детям с массой тела менее 1500 г не выявило его влияния на уровень гемоглобина, рети-

кулоцитов, морфологию эритроцитов или количество тромбоцитов. Грудное молоко и современные молочные смеси обеспечивают адекватное количество витамина Е. Прием витамина С (50 мг/сут) внутрь не вызывает гемолиза у недоношенных детей. Дополнительное назначение железа в начальной дозе примерно 4 мг/кг/сут недоношенным младенцам в 4–6 нед. и доношенным детям в возрасте 4 мес. не должно вызывать значительного гемолиза в результате окисления.

Если не было значительной потери крови в перинатальном периоде, железodefицит не может считаться причиной анемии у доношенных детей в течение первых 4 мес. жизни. Если исходить из того, что ребенок рождается с достаточным запасом железа, пищевой дефицит железа не может быть причиной анемии, пока имеется этот запас. При отсутствии потери крови этот запас не истощится до тех пор, пока ребенок не достигнет массы тела, в 2 раза превышающей ее при рождении.

Лечение. Физиологическая анемия не требует другого лечения, кроме включения в пищу ребенка питательных веществ, обеспечивающих нормальный гемопоэз, особенно фолиевой кислоты и железа. Недоношенные дети, которые получают нормальное питание и нормально растут, редко нуждаются в трансфузии, за исключением случаев значительных ятрогенных потерь крови. Здоровые недоношенные младенцы обычно хорошо переносят низкий уровень гемоглобина (6,5 г/дл). Однако оптимальный уровень гематокрита для недоношенных детей не установлен (см. гл. 563). Решение о трансфузии эритроцитов принимается на основе оценки общего клинического состояния, включая темп роста, и мониторинга гематокрита. Установлено, что трансфузии эритроцитов не влияют на приступы апноэ и брадикардию. При необходимости переливания рекомендуемый объем составляет 10–15 мл/кг. Количество доноров для ребенка должно быть минимальным. У преждевременно рожденных детей с массой тела менее 1250 г время жизни перелитых эритроцитов составляет около 30 дней.

Анемия у недоношенных детей с очень низкой массой тела может быть вызвана относительным дефицитом ЭПО. Клинический опыт показывает, что недоношенные дети, не имеющие тяжелых заболеваний и получившие лечение рекомбинантным человеческим ЭПО и железом в течение первых 6 нед. жизни, требуют значительно меньше переливаний. Пока еще не определены оптимальные

время и доза для начала лечения человеческим рекомбинантным ЭПО. Для достижения наилучших результатов требуется дополнительный прием железа внутрь в дозе минимум 4–6 мг/кг/сут. Чтобы снизить потребность в переливании, можно использовать парентеральное введение железа, особенно детям с очень низкой массой тела при рождении, которые не могут принимать железо перорально. В настоящее время стоимость лечения человеческим рекомбинантным ЭПО выше стоимости переливания эритроцитов; тем не менее для младенцев, родители которых отказываются от переливания крови по религиозным соображениям, лечение ЭПО имеет большое значение.

Глава 547

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии характеризуются некоторыми общими аномалиями морфологии и созревания эритроцитов. На каждой стадии созревания эритроциты крупнее обычных и имеют незамкнутый мелкодисперсный ядерный хроматин; они характеризуются асинхронизмом созревания ядра и цитоплазмы с отставанием созревания ядра, что становится все более очевидным по мере дальнейшего деления клетки. Кроме того, в костном мозге также присутствуют гигантские метамиелоциты и палочкоядерные нейтрофилы. Все мегалобластные анемии характеризуются неэффективным эритропоэзом (кинетический термин, которым обозначается активный эритропоэз с преждевременной гибелью клеток, сниженным выходом эритроцитов из костного мозга и с развивающейся в результате анемией). В периферической крови присутствуют крупные эритроциты (с увеличенным MCV), которые часто имеют овальную форму. Другой характерной чертой является наличие гиперсегментированных нейтрофилов (много нейтрофилов с числом долей более 4–5). Причиной почти всех мегалобластных анемий у детей является дефицит фолиевой кислоты или витамина В₁₂; в редких случаях они вызываются врожденными нарушениями обмена веществ. Витамин В₁₂ и фолат — необходимые кофакторы для синтеза нуклеопротеидов, и их недостаточность приводит к нарушению синтеза ДНК и, в меньшей степени, РНК и белка. Мега-

лобастные анемии, обусловленные недоеданием, относительно редки в США, но довольно распространены в мире (см. т. 1, гл. 4, и гл. 384).

547.1. ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Фолаты в большом количестве присутствуют во многих продуктах, в том числе в зеленых овощах и фруктах, печени и почках животных. Фолаты чувствительны к температуре и растворимы в воде, поэтому при их кипячении или нагревании количество витамина уменьшается. Натуральные фолаты существуют в полиглутаминированном виде и всасываются менее эффективно, чем моноглутаматы (фолиевая кислота). Активность фолатконъюгазы в щеточной каемке кишечника способствует преобразованию полиглутаматов в моноглутамат, что усиливает их всасывание. Фолиевая кислота всасывается по всей длине тонкого кишечника и вовлекается в активную энтерогепатическую циркуляцию. Большая часть фолатов слабо связывается с альбумином в плазме. Фолиевая кислота не является биологически активной. Она восстанавливается дигидрофолатредуктазой до тетрагидрофолата, который переносится в клетки тканей и полиглутаминируется. Запасы фолатов в организме ограничены, и мегалобластная анемия начинает развиваться через 2–3 мес. после прекращения поступления фолатов с пищей.

Клинические проявления. Зарегистрированы случаи слабой мегалобластной анемии у детей с очень низкой массой тела при рождении, при них рекомендуется обычное добавление фолиевой кислоты. Пик мегалобластной анемии приходится на возраст 4–7 мес. — немного раньше, чем железодефицитной анемии, хотя у детей с плохим питанием могут сочетаться оба вида анемии. Кроме обычных клинических признаков анемии у детей с дефицитом фолиевой кислоты наблюдается раздражительность, они плохо прибавляют в массу тела и страдают хронической диареей. В запущенных случаях бывают кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией. У детей более старшего возраста с дефицитом фолатов присутствуют признаки и симптомы, связанные с анемией и с любой другой патологией, которая является причиной дефицита витамина. Дефицит фолиевой кислоты может сопровождать квашиоркор, алиментарную дистрофию или спру.

Этиология. Дефицит фолиевой кислоты может быть следствием недостаточного потребления фолатов с пищей, сниженного всасывания фолатов, а также приобретенных и врожденных нарушений обмена фолатов.

Недостаточное поступление фолатов с продуктами питания. Анемия, вызванная недостаточным потреблением фолатов, обычно проявляется состояниями, связанными с увеличением потребности в витаминах (беременность, рост в раннем возрасте, хронический гемолиз). Нормальная суточная доза фолатов для детей 25–35 мкг/сут. В расчете на массу тела потребность у детей более высока, чем у взрослых, что связано с ростом. В грудном молоке, пастеризованном коровьем молоке и детских молочных смесях содержится достаточное количество фолиевой кислоты. В козьем молоке ее недостаточно; если основной пищей является козье молоко, то фолиевую кислоту необходимо давать дополнительно. Порошковое молоко содержит недостаточное количество фолиевой кислоты, поэтому его также необходимо дополнять фолиевой кислотой.

Потребность в фолатах значительно возрастает при беременности, частично за счет нужд плода. Снижение уровня фолатов в сыворотке крови и эритроцитах наблюдается у 25 % беременных женщин перед родами, при инфекции эти показатели могут быть еще ниже. С начала беременности рекомендуется принимать минимум 400 мкг фолатов в день, что предупреждает развитие дефектов в нервной трубке и обеспечивает потребности роста. У матерей с недостатком фолатов могут рождаться дети с нормальным запасом фолатов благодаря избирательному переносу фолатов к плоду через плацентарные рецепторы.

Нарушение всасывания фолатов. Дефицит фолатов возникает из-за их недостаточного всасывания при хронической диарее или диффузном воспалительном заболевании. Мегалобластная анемия, вызванная недостатком фолиевой кислоты, развивается при целиакии (глутеновой болезни), хроническом инфекционном энтерите, а также при наличии межкишечной фистулы. При сочетании воспаления кишечника и диареи недостаток фолатов обуславливается недостаточностью фолатконъюгазы. Хроническая диарея нарушает также энтерогепатическую циркуляцию фолатов, увеличивая потерю фолатов в связи с быстрым прохождением содержимого кишечника. Причиной сни-

жения всасывания фолатов может быть операция на кишечнике.

Всасывание фолиевой кислоты может ухудшиться под действием некоторых противосудорожных препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала), после применения которых у многих пациентов отмечается пониженный уровень фолиевой кислоты в крови. Однако явная мегалобластная анемия бывает редко; она хорошо реагирует на лечение фолиевой кислотой даже при продолжении приема неблагоприятно действующего препарата.

Врожденные аномалии обмена фолатов.

Зарегистрировано несколько случаев мегалобластной анемии, обусловленной врожденным дефицитом дигидрофолатредуктазы; у этих пациентов не происходило образования биологически активного тетрагидрофолата, и в раннем детстве у них развилась тяжелая мегалобластная анемия. Эти больные успешно прошли курс лечения фолиевой кислотой и лейковорином в больших дозах. У нескольких пациентов с гомоцистинурией был зарегистрирован дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы без гематологических аномалий.

Аномалии обмена фолатов, вызванные приемом лекарственных средств. Некоторые лекарства по своему фармакологическому эффекту являются антагонистами фолиевой кислоты и закономерно вызывают мегалобластную анемию. Метотрексат связывается с дигидрофолатредуктазой и препятствует образованию тетрагидрофолата (активной формы). Пириметамин, используемый для лечения токсоплазмоза, и триметроприм, применяемый при лечении разных инфекций, могут вызывать дефицит фолиевой кислоты и, в редких случаях, мегалобластную анемию. Лечение лейковорином (5-формилтетрагидрофолат) обычно дает хороший эффект.

Лабораторные исследования. Данная анемия макроцитарная ($MCV > 100$ фл). Эритроциты обычно изменены по форме и по размеру (см. рис. 540.1, В). Ретикулоцитов мало, часто в крови встречаются ядерные эритроциты с характерной для мегалобластной анемии морфологией. Может наблюдаться нейтропения и тромбоцитопения, особенно у пациентов с длительным дефицитом. Нейтрофилы большие, некоторые имеют гиперсегментированные ядра. Нормальный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови составляет 5–20 нг/мл; при дефиците он падает до менее 3 нг/мл. Более

надежным показателем хронического дефицита является уровень фолатов в эритроцитах. Нормальный уровень соответствует 150–600 нг/мл клеток. Уровень железа и витамина B_{12} в крови обычно нормальный или повышенный. Сывороточная активность ЛДГ заметно увеличена. Для костного мозга характерна гиперклеточность из-за эритроидной гиперплазии. Налицо значительные мегалобластные изменения, хотя обнаруживаются и нормальные предшественники эритроцитов. Видны большие аномальные формы нейтрофилов (гигантские метамиелоциты) с цитоплазматическими вакуолями, а также гиперсегментация ядер мегакариоцитов.

Лечение. Если диагноз дефицита фолатов поставлен, назначается фолиевая кислота внутрь или парентерально в дозе 0,5–1,0 мг/сут. Если диагноз под сомнением, проводится диагностический тест в течение недели с приемом фолатов в более низкой дозе (0,1 мг/сут), после чего через 72 ч можно ожидать гематологическую реакцию. Более высокие дозы фолатов (более 0,1 мг) способны корригировать анемию, вызванную дефицитом витамина B_{12} , но могут усугубить любые связанные с ней неврологические симптомы. В медицинской практике большинства развитых стран эта терапевтическая проба по выявлению разных причин мегалобластной анемии используется редко, потому что уровень витамина B_{12} и фолатов легко определяется в крови. Трансфузии показаны только в случаях тяжелой анемии или при тяжелом состоянии ребенка. Лечение фолиевой кислотой (0,5–1,0 мг/сут) должно продолжаться в течение 3–4 нед. до получения определенной гематологической реакции. Также назначается поддерживающая терапия мультивитаминами (содержащими 0,2 мг фолатов).

547.2. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B_{12} (КОБАЛАМИНА)

Витамин B_{12} является производным кобаламина (в основном, животного происхождения); кобаламины продуцируются в организме животных микроорганизмами. Человеческий организм не способен синтезировать витамин B_{12} . Кобаламины выделяются в кислой среде желудка, где они соединяются с R-белками и внутренним фактором (ВФ), проходят через двенадцатиперстную кишку, где R-белки расщепляются протеазой поджелудочной железы и всасываются в дистальном

отделе подвздошной кишки с помощью специфических рецепторов к комплексу ВФ + кобаламин. Кроме того, некоторое количество витамина В₁₂, принимаемого в больших дозах, может диффундировать через слизистую оболочку полости рта и кишечника. В плазме кобаламин связывается с транспортным белком, транскобаламином II (ТК-II), который переносит витамин В₁₂ в печень, костный мозг и другие места накопления. ТК-II входит в клетки путем рецепторно-опосредованного эндоцитоза и преобразуется в активные формы (метилкобаламин и аденозилкобаламин), которые играют важную роль в перемещении метильных групп и синтезе ДНК. Кроме того, плазма содержит также два других витамин В₁₂-связывающих белка — транскобаламин I и транскобаламин III (ТК-I и ТК-III). Эти формы транскобаламина не участвуют в транспорте, но отражают запас витамина В₁₂ в тканях. Фактически почти весь витамин В₁₂ в плазме связан с ТК-I и ТК-III, и поэтому измерение концентрации В₁₂ в сыворотке крови дает представление о запасах этого витамина в организме. В отличие от фолатов, витамин В₁₂ способен накапливаться у детей старшего возраста и у взрослых в количестве, которого хватает на 3–5 лет. Однако у маленьких детей, рожденных от матерей с низким запасом витамина В₁₂, клинические признаки дефицита кобаламина могут появиться в первые 4–5 мес. жизни.

Этиология. Дефицит витамина В₁₂ может быть результатом недостаточного поступления витамина с пищей, отсутствия секреции ВФ в желудке, пониженного всасывания комплекса ВФ + кобаламин в кишечнике или отсутствия белков для транспорта витамина В₁₂.

Недостаточное поступление витамина В₁₂. Поскольку витамин В₁₂ присутствует во многих пищевых продуктах, алиментарный дефицит этого витамина — редкое явление, наблюдаемое при строго ограниченной диете (у строгих вегетарианцев), полностью лишенной животных продуктов. Дефицит витамина В₁₂ не наблюдается при квашиоркоре или младенческой дистрофии. У детей мегалобластная анемия развивается при недостаточном поступлении витамина В₁₂ при грудном вскармливании младенца матерью-вегетарианкой или больной пернициозной анемией. Материнская пернициозная анемия может проявляться снижением концентрации витамина В₁₂ в крови при наличии макроцитарной анемии у матери или без

нее. Этот фактор часто является причиной мегалобластной анемии в течение первого года жизни.

Отсутствие внутреннего фактора. *Врожденная пернициозная анемия* — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого является неспособность к секреции желудочного ВФ или секреция функционально аномального ВФ. Она отличается от типичного заболевания у взрослых тем, что у детей желудок адекватно секреторирует кислоту и является гистологически нормальным. Антитела к париетальным клеткам отсутствуют, а следовательно, и сопутствующие эндокринные нарушения. Симптомы ювенильной пернициозной анемии становятся очевидными в возрасте примерно около года. До этого времени организм живет за счет использования запасов витамина В₁₂, сформированных во время внутриутробного развития. По мере усугубления анемии появляются слабость, раздражительность, отсутствие аппетита и вялость. Язык гладкий, красный и болезненный. Неврологические проявления включают атаксию, парестезии, снижение рефлексов, появление реакции Бабинского и мышечный клонус. Другим редким заболеванием является *ювенильная пернициозная анемия*, которая бывает у детей старшего возраста. Это иммунологическое нарушение, похожее на пернициозную анемию взрослых. Признаки могут включать атрофию слизистой оболочки желудка, ахлоргидрию и наличие в сыворотке антител к ВФ и париетальным клеткам. У таких детей развиваются дополнительные иммунологические аномалии, кожный кандидоз, гипопаратиреоз и другие эндокринные расстройства. Аномальный результат пробы Шиллинга корректируется добавлением экзогенного ВФ. Такие пациенты время от времени нуждаются в парентеральном введении витамина В₁₂. Дефицит ВФ может возникнуть после хирургической операции на желудке, и восприимчивые люди нуждаются в дополнительном пожизненном парентеральном введении витамина В₁₂.

Нарушение всасывания витамина В₁₂. У пациентов с воспалительными заболеваниями, такими как, например, регионарный энтерит (болезнь Крона), неонатальный некротизирующий энтероколит, может быть нарушено всасывание витамина В₁₂. После хирургического удаления терминального отдела подвздошной кишки пациент нуждается в пожизненном введении витамина В₁₂, если у него имеются признаки нарушения всасывания витами-

на. Причиной дефицита витамина V_{12} может быть чрезмерный рост кишечных бактерий в дивертикулах или дубликатурах тонкого кишечника, которые поглощают витамин, разvertingают конкуренцию за него или расщепляют комплекс витамин + ВФ. В этих случаях соответствующее лечение антибиотиками дает гематологическую реакцию. Аналогичные механизмы действуют при инвазии верхней части тонкого кишечника ленточным червем *Diphyllobotrium latum*. Мегалобластная анемия, которая развивается в этих случаях, характеризуется пониженным уровнем витамина V_{12} в сыворотке крови, наличием ВФ в желудочном соке и тем, что аномальный результат пробы Шиллинга не корректируется добавлением экзогенного ВФ.

Описаны редкие случаи семейного отсутствия или дефекта рецептора для комплекса ВФ + витамин V_{12} в терминальных отделах подвздошной кишки, которые иногда связаны с протеинурией (*синдром Имерслунд–Гресбека*). Пониженная активность рецепторов может обнаруживаться в моче пациентов с помощью метода присоединения радионуклидов. Гистологически желудок нормальный, в желудочном секрете присутствуют ВФ и кислота. Данный вид нарушения с аутосомно-доминантным типом наследования вызывается дефектом гена *CUBN* на хромосоме 10p12.1, результатом чего является уменьшение экспрессии рецептора для комплекса ВФ + V_{12} . Дефицит корректируется ежемесячным парентеральным введением витамина V_{12} .

Отсутствие транспортного белка витамина V_{12} . Дефицит ТК-II является редкой причиной мегалобластной анемии, которая обусловлена в этом случае снижением утилизации кобаламина. ТК-II является главным физиологическим переносчиком витамина V_{12} . ТК-II играет такую же роль в транспорте V_{12} , как и трансферрин в транспорте железа; клетки, которые нуждаются в V_{12} или железе, имеют специфические рецепторы для ТК-II или трансферрина. Наследственный дефицит передается аутосомно-рецессивным путем и выражается в неспособности всасывать или транспортировать V_{12} . У большинства пациентов ТК-II отсутствует, но у некоторых он существует в функционально дефектной форме. Уровень витамина V_{12} в сыворотке крови нормальный, потому что формы депонирования кобаламина, ТК-I и ТК-III, не затронуты. Это нарушение обычно проявляется в первые недели жизни. Характерными признаками являются отсутствие развития, понос, рвота, глоссит, невро-

логические отклонения и мегалобластная анемия. Диагноз данного нарушения можно предположить по наличию тяжелой мегалобластной анемии при нормальном содержании витамина V_{12} и фолатов в крови без признаков какого-либо другого врожденного нарушения обмена веществ. Диагноз ставится на основании специальных тестов для ТК-II. Для утилизации кобаламина следует поддерживать высокий уровень витамина V_{12} в сыворотке крови. Поэтому лечение данного нарушения заключается во введении больших доз витамина V_{12} парентерально 2 раза в неделю пожизненно. Такое частое введение кобаламина в больших дозах позволяет компенсировать недостаток его транспорта. Если не начать лечение в раннем младенческом возрасте, большинство детей с таким нарушением погибают.

Клинические проявления. У детей с дефицитом кобаламина обнаруживаются неспецифические проявления: слабость, утомляемость, отсутствие развития, раздражительность. Другими частыми признаками являются бледность, глоссит, рвота, диарея и желтуха. Также наблюдаются и такие неврологические симптомы, как парестезии, сенсорные дефициты, гипотония, судороги, отставание в развитии, регрессия развития, нейропсихические изменения. Неврологические проблемы дефицита витамина V_{12} могут развиваться и в отсутствие каких-либо гематологических аномалий.

Лабораторные исследования. Дефицит фолатов и кобаламина проявляется идентичными гематологическими симптомами. Анемия, вызванная дефицитом кобаламина, является макроцитарной с выраженным макроэритроцитозом (см. рис. 540.1, В). Нейтрофилы могут быть увеличенными и гиперсегментированными. В запущенных случаях наблюдается нейтропения и тромбоцитопения, которые могут имитировать апластическую анемию или лейкемию. Уровень витамина V_{12} в сыворотке крови менее 100 пг/мл. Концентрация железа и фолиевой кислоты в крови нормальная или повышена. Активность ЛДГ в сыворотке крови заметно повышена, что свидетельствует о неэффективном эритропоэзе. В сыворотке также может обнаруживаться умеренно повышенный уровень сывороточного билирубина (2–3 мг/дл). Избыточное выведение метилмалоновой кислоты с мочой (норма 0–3,5 мг/сут) является надежным и чувствительным показателем дефицита витамина V_{12} .

Диагностика. Конкретная причина дефицита витамина V_{12} часто становится явной из анамнеза.

В случаях, когда имеется причина уменьшения всасывания витамина В₁₂ (хирургическая операция на желудке или подвздошной кишке в анамнезе), может быть целесообразно начать соответствующее лечение без дальнейшего обследования. У очень маленьких детей, у которых заболевания развивается из-за недостатка витамина в пище, имеет смысл обследовать мать на анемию и уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Если не удастся выяснить явную причину уменьшения уровня витамина В₁₂ в сыворотке, то обычно оценивают всасывание витамина В₁₂ с помощью **пробы Шиллинга**. Когда здоровый человек проглатывает небольшое количество витамина В₁₂, меченного нуклидом ⁵⁷Со, радиоактивный витамин связывается в желудке с ВФ и проходит в терминальный отдел подвздошной кишки, где происходит его всасывание. Поскольку после всасывания витамин связывается с ТК-II и входит в ткани, он выводится с мочой в очень малом количестве или не выводится совсем. Если через 2 ч парентерально ввести большую дозу (1 мг) нерадиоактивного витамина В₁₂ (ударная доза), то через 24 ч в моче появится 10–30 % ранее абсорбированного радиоактивного витамина. Дети с пернициозной анемией обычно выделяют в данном случае 2 % или менее. Для подтверждения того, что причиной мальабсорбции витамина В₁₂ является отсутствие ВФ, дается 30 мг ВФ со 2-й дозой радиоактивного витамина В₁₂. Теперь должно быть абсорбировано и выделено с мочой нормальное количество радиоактивного витамина. С другой стороны, когда причиной мальабсорбции является отсутствие рецепторов в подвздошной кишке или другие дефекты кишечника, при добавлении ВФ не произойдет улучшения всасывания. У пациентов с пернициозной анемией проба Шиллинга после лечения по-прежнему дает отрицательный результат, даже если удастся добиться полного устранения гематологических и неврологических признаков болезни.

Лечение. Парентеральное введение витамина В₁₂ (1 мг) вызывает быструю гематологическую реакцию через 2–4 дня, обычно с ретикулоцитозом, если нет сопутствующего воспалительного заболевания. Физиологическая потребность в витамине В₁₂ составляет 1–5 мкг/сут. Показано, что даже такие малые дозы вызывают гематологическую реакцию; это позволяет использовать введение витамина в мини-дозах в качестве терапевтического теста при сомнении в диагнозе дефицита витамина В₁₂.

При наличии неврологических симптомов витамин необходимо ежедневно вводить внутримышечно в дозе 1 мг в течение минимум 2 нед. Поддерживающая терапия проводится пожизненно; достаточной дозой является внутримышечное введение 1 мг витамина В₁₂ 1 раз в месяц. Возможно, успешной может быть пероральная терапия, поскольку в высоких дозах витамин проникает через слизистую оболочку, но этот вид лечения обычно не рекомендуется, потому что при таком приеме витамина нет уверенности в его абсорбции.

547.3. ДРУГИЕ РЕДКИЕ ВИДЫ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ

Оротацидурия является редким заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое обычно проявляется в течение первого года жизни и характеризуется замедлением роста и развития, мегалобластной анемией и повышенным выделением оротовой кислоты с мочой (см. т. 2, гл. 137). Этот дефект, который представляет собой наиболее распространенное метаболическое нарушение синтеза пиримидинов, изменяет синтез нуклеиновой кислоты. Причиной обычной наследственной оротацидурии является дефицит (во всех тканях) оротатфосфорибозилтрансферазы и оротидин-5-фосфат-декарбоксилазы — двух последовательных ферментативных этапов в синтезе пиримидиннуклеотида. Диагноз этого нарушения можно предположить на основании тяжелой мегалобластной анемии с нормальным уровнем В₁₂ и фолатов в сыворотке и без признаков дефицита ТК-II. Предположительный диагноз ставят при обнаружении повышенного количества оротовой кислоты в моче. Однако для подтверждения диагноза необходим анализ трансферазы или декарбоксилазы оротидина в эритроцитах пациента. Частым признаком является отставание физического и умственного развития. Анемия рефрактерна к введению витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, но быстро корригируется пиримидинуредином в дозе 100–150 мкг/кг/сут. Мегалобластная анемия также может наблюдаться при *синдроме Леша–Найхана*, при котором блокируется регенерация пуридиннуклеотида (см. т. 2, гл. 137).

Тиамин-чувствительная мегалобластная анемия представляет собой синдром, характеризующийся мегалобластной анемией, сенсоневральной тугоухостью, сахарным диабетом и, в некоторых

случаях, кардиомиопатией и атрофией оптического нерва. Ранее отмечалось, что мегалобластная анемия у некоторых пациентов отвечает на большие дозы тиамина. В настоящее время известно, что дефект данного заболевания заключается в аномалии транспортного гена тиамина, расположенного на хромосоме 1. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся в детском возрасте у определенных этнических популяций.

Дефицит аденозилкобаламина и метилкобаламина встречается у некоторых детей наряду с мегалобластной анемией и заключается в неспособности превращать кобаламин в его биологически активные метаболиты. Эти нарушения характеризуются неврологическими расстройствами и метилмалоновой ацидурией или гомоцистинурией либо их сочетанием. Аномалии обычно отмечают в первые недели жизни и включают отсутствие развития, сонливость, гипотонию, макроцитоз с мегалобластными изменениями в костном мозге, анемию или панцитопению, а также нарушения функции печени. При лечении гидроксикобаламином мегалобластные изменения и другие симптомы могут исчезнуть; начальная доза составляет 1 мг/сут внутримышечно, затем прием постепенно сокращают до 2–3 раз в неделю, затем — до 1 раза в месяц.

Глава 548

Железодефицитная анемия

Анемия, развивающаяся из-за недостатка железа для синтеза гемоглобина, является самым распространенным заболеванием младенческого и детского возраста. Его частота связана с некоторыми основными аспектами обмена железа и питания. В организме новорожденного содержится около 0,5 г железа, в то время как во взрослом организме — 5 г. Чтобы компенсировать эту разницу, человек должен в первые 15 лет своей жизни в среднем потреблять 0,8 мг железа в день. Кроме потребностей, связанных с ростом, организму необходимо небольшое количество железа для компенсации нормальных потерь его, вызванных отмиранием клеток. Следовательно, для того чтобы поддержи-

вать положительный баланс железа в детстве, необходимо каждый день потреблять 1 мг железа.

Всасывание железа происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника и частично опосредуется различными белками двенадцатиперстной кишки. Поскольку из пищи поглощается около 10 % содержащегося в ней железа, оптимальным считается питание, которое обеспечивает потребление 8–10 мг железа в день. Железо абсорбируется в 2–3 раза эффективнее из человеческого, чем из коровьего молока, возможно, благодаря разнице в содержании кальция. Поэтому дети, находящиеся на грудном вскармливании, нуждаются в меньшем поступлении железа с другими продуктами. Поскольку на первом году жизни ребенок потребляет относительно мало продуктов, богатых железом, часто бывает трудно обеспечить достаточный его уровень. По этой причине рацион должен включать в себя такие продукты, как детские злаковые или молочные смеси с повышенным содержанием железа; оба этих продукта очень эффективно предупреждают дефицит железа. Для доношенных детей эффективными являются смеси, содержащие железа 7–12 мг/л, для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1800 г рекомендуются смеси с содержанием железа 15 мг/л. Детям, находящимся исключительно на грудном вскармливании, железо добавляют в рацион с 4-месячного возраста. Организм ребенка в лучшем случае отличается неустойчивым балансом железа, и как только прекращается поступление железа с пищей или происходит потеря железа из организма, быстро развивается анемия.

Дети подросткового возраста также чувствительны к дефициту железа, который может быть обусловлен высокой потребностью в связи с интенсивным ростом, недостаточным содержанием железа в пище, а также потерей крови с менструациями. В США около 9 % детей в возрасте 1–2 года имеют дефицит железа; у 3 % детей отмечается анемия. 9 % девочек подросткового возраста имеют дефицит железа, у 2 % — анемия. У мальчиков в период полового созревания запас железа уменьшается на 50 %.

Этиология. Низкая масса тела при рождении и перинатальные кровотечения способствуют снижению уровня неонатального гемоглобина и запасов железа. Снижение высокой концентрации гемоглобина у новорожденных в течение первых 2–3 мес. жизни компенсируется за счет новых запасов, ко-

торые обычно достаточны для образования крови в течение первых 6–9 мес. жизни у доношенных младенцев. У детей с низкой массой тела при рождении или с перинатальной кровопотерей накопленный запас может израсходоваться раньше, в этом случае первостепенное значение приобретает поступление железа с пищей. У доношенных младенцев анемия, вызванная исключительно дефицитом поступления железа с пищей, очень редко возникает до 6-месячного возраста, обычно она развивается в возрасте 9–24 мес. Соответственно, такая анемия относительно редка. Как правило, железодефицитная анемия (ЖДА) развивается у детей, рацион которых включает большое количество коровьего молока и продукты, не обогащенные железом.

В каждом случае ЖДА в качестве возможной причины следует рассматривать кровопотерю, особенно у детей более старшего возраста. Хроническая ЖДА может быть вызвана скрытым кровотечением из ЖКТ (язвенная болезнь, дивертикул Меккеля, полип или гемангиома, воспаление). В некоторых географических областях ЖДА обусловлена анкилостомозом. Легочный гемосидероз может быть связан с нераспознанным легочным кровотечением и рецидивирующим дефицитом железа после лечения его препаратами. Значительная скрытая кровопотеря у детей младшего возраста бывает обусловлена хронической диареей. У некоторых детей в США с тяжелым дефицитом железа выявлена хроническая потеря крови из кишечника, индуцированная потреблением термолабильного белка в составе цельного коровьего молока. Можно предотвратить кровопотерю при каждой дефекации, сократив прием цельного молока до 500 мл/сут или используя подогретое либо сгущенное молоко, а также заменители молока. Данная желудочно-кишечная реакция не связана с ферментативными аномалиями слизистой оболочки, например дефицитом лактазы, или с типичной аллергией на молоко. Для детей с такой реакцией характерна анемия, которая имеет более тяжелое течение и начинается раньше, чем анемия, вызванная просто недостаточным поступлением железа в организм.

В запущенных случаях ЖДА наблюдаются гистологические аномалии слизистой оболочки ЖКТ, например сглаживание ворсин, что может вызывать кровотечение и уменьшение всасывания железа, а это еще больше усложняет проблему.

Интенсивная физическая нагрузка, связанная с атлетическими соревнованиями в высших учебных

заведениях, может привести к истощению запасов железа у девочек и, в меньшей степени, у мальчиков.

Клинические проявления. Важным признаком железодефицита является бледность. При железодефиците от слабой до средней степени (уровень гемоглобина 6–10 г/дл) компенсаторные механизмы, в том числе повышение уровня 2,3-ДФГ и сдвиг кривой диссоциации кислорода, могут быть настолько эффективными, что снижается количество заметных симптомов анемии, хотя у детей отмечается раздражительность. Могут наблюдаться такие явления, как извращение аппетита, проявляющееся в желании употреблять в пищу необычные вещества, например лед, грязь. У некоторых детей употребление веществ, содержащих свинец, может привести к соответствующему отравлению им. Когда уровень гемоглобина падает ниже 5 г/дл, раздражительность и анорексия становятся более выраженными. Отмечаются тахикардия и расширение сердца, часто определяется систолический шум.

Дети с ЖДА могут быть тучными или, наоборот, с недостаточной массой тела, наблюдаются и другие признаки недостаточного питания. Раздражительность и анорексия, характерные для далеко зашедших случаев, могут отражать дефицит тканевого железа, поскольку при терапии железом выраженные изменения поведения происходят до улучшения гематологических показателей.

Дефицит железа может влиять на функции ЦНС и интеллект. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ЖДА и даже просто дефицит железа без значительной анемии влияют на концентрацию внимания, активность и обучаемость как у детей, так и у подростков. Контролируемое исследование показало значительное улучшение вербального обучения и запоминания у девочек-подростков после приема железа в течение 8 нед. с первоначальным уровнем ферритина в сыворотке 12 нг/л или ниже, но без анемии.

Некоторые клинические проявления могут быть связаны с ролью железа в ферментативных реакциях. Для нейрохимических реакций в ЦНС критическое значение имеет железозависимый фермент моноаминоксидаза. Дефицит железа снижает активность ферментов, например каталазы и цитохромов. Каталаза и пероксидаза содержат железо, но их биологическое значение пока точно не выявлено. Назначение железа может снижать частоту приступов задержки дыхания, что застав-

ляет предположить определенную роль дефицита железа или анемии в этой патологии.

Лабораторные исследования. Прогрессирующий дефицит железа сопровождается рядом биохимических и гематологических явлений. Во-первых, исчезает запас тканевого железа, представленный гемосидерином костного мозга. При отсутствии воспалительного заболевания запас железа в организме можно относительно точно определить по уровню сывороточного ферритина (белок, депонирующий железо). Нормальный уровень сывороточного ферритина зависит от возраста, и при дефиците железа он снижается. Снижается уровень сывороточного железа (который тоже зависит от возраста), железосвязывающая способность сыворотки (сывороточный трансферрин) повышается, и процент насыщения (насыщение трансферрина) падает ниже нормального. Когда дефицит железа начинает ограничивать скорость синтеза гемоглобина, происходит накопление свободных протопорфиринов эритроцитов.

По мере прогрессирования дефицита железа эритроциты уменьшаются в размере по сравнению с нормальными, содержание гемоглобина в них снижается. Морфологические характеристики эритроцитов наилучшим образом оцениваются по среднему содержанию гемоглобина в эритроците и по MCV. Для диагностики микроцитоза следует учитывать возрастные изменения размера эритроцита, для чего необходимо пользоваться возрастными стандартами (см. табл. 540.1). При возрастании дефицита эритроциты деформируются и приобретают неправильную форму; развиваются микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз с увеличением диапазона диаметра эритроцитов (см. рис. 540.1, В). Процентное содержание ретикулоцитов может быть нормальным или умеренно повышенным, но количество ретикулоцитов указывает на недостаточную реакцию на анемию. При тяжелой анемии в периферической крови иногда появляются ядерные эритроциты. Число лейкоцитов в норме. Иногда наблюдается очень высокий лейкоцитоз ($600\,000\text{--}1\,000\,000/\text{мм}^3$). Как и при ТЭД, основной причиной тромбоцитоза является повышенная концентрация ЭПО, который имеет определенную структурную гомологию с ТПО. Однако следует также отметить, что иногда тяжелая ЖДА может сопровождаться тромбоцитопенией и это может привести к ошибочному диагнозу других нарушений, вызванных недостаточной функцией костного мозга. Костный мозг является гиперкле-

точным с эритроидной гиперплазией. Нормобласты имеют скудную фрагментированную цитоплазму с низкой гемоглобинизацией. Лейкоциты и мегакариоциты в норме. В клетках ретикулярной ткани костного мозга отсутствует окрашиваемое железо. Примерно в $1/3$ случаев в кале обнаруживается скрытая кровь.

Дифференциальная диагностика. ЖДА следует дифференцировать с другими гипохромными микроцитарными анемиями. Наиболее важно дифференцировать ЖДА с носительством α - и β -талассемией и другими гемоглобинопатиями, особенно с гемоглобинопатиями E (см. гл. 555). Простым отличительным признаком последних является увеличение числа эритроцитов выше нормы в сочетании со слабой анемией и микроцитозом; это резко отличается от картины ЖДА, при которой число эритроцитов снижается наряду с гемоглобином и средним объемом эритроцита. Различие между α - и β -талассемией и ЖДА заключается в том, что последняя характеризуется повышенным распределением диаметра эритроцитов.

Носительство β -талассемии наблюдается в Средиземноморье, Африке и Азии. Это умеренная микроцитарная анемия, характеризующаяся повышенным уровнем гемоглобина A_2 и/или повышенной концентрацией фетального гемоглобина; сывороточное железо, общая железосвязывающая способность (трансферрин) и ферритин нормальные; электрофорез не выявляет аномального гемоглобина. **Гомозиготная β -талассемия** (или *большая талассемия*) с характерным для нее выраженным эритробластозом и значительным гемолитическим компонентом не вызывает сомнений в диагнозе.

Носительство α -талассемии встречается у людей негроидной расы, китайцев и жителей Юго-Западной Азии. Это умеренное микроцитарное нарушение вызывается потерей 2–4 генов, контролирующих продукцию α -глобина. При обычном клиническом течении диагноз носительства α -талассемии предполагается, когда у пациентов с семейной гипохромной микроцитарной анемией имеются нормальные показатели железа (включая ферритин), нормальный уровень HbA₂, HbF и гемоглобина, определяемый с помощью электрофореза. Диагноз устанавливают методом исключения, кроме периода новорожденности, когда носительство α -талассемии проявляется содержанием 3–10 % гемоглобина Barts (γ_4) (см. гл. 555). Специфический диагноз α -талассемических нарушений

подтверждает молекулярная диагностика, которую также можно использовать и в пренатальной диагностике.

H-гемоглобинопатия, еще одна форма α -талассемии, является результатом утраты 3 из 4 α -глобиновых генов. Она также характеризуется гипохромией и микроцитозом, но к этому добавляется еще и легкий гемолитический компонент, обусловленный нестабильностью тетрамеров из β -цепей (HbH) вследствие дефицита α -глобиновых цепей. После младенческого возраста HbH легко определяется с помощью электрофореза гемоглобина. В период новорожденности умеренно тяжелый дефицит α -глобина способствует накоплению еще большего количества γ -цепей и повышению концентрации гемоглобина Barts более 20 %.

Анемия хронических заболеваний и инфекций обычно нормоцитарная, но иногда может быть слабомикроцитарной. В отличие от ЖДА, при этих воспалительных состояниях уровень сывороточного железа и железосвязывающая способность (трансферрин) снижаются, а уровень сывороточного ферритина нормальный или повышенный. Уровень рецепторов сывороточного трансферрина — важный параметр для дифференциации ЖДА и анемии хронических заболеваний, потому что он не подвержен влиянию воспаления. При железодефиците концентрация трансферриновых рецепторов повышена, а при анемии хронического заболевания она находится в нормальных пределах. Чувствительным показателем для определения ЖДА является увеличение соотношения трансферриновые рецепторы/log ферритина.

Отравление свинцом и ЖДА ассоциируются с повышением уровня свободных протопорфиринов эритроцитов. При отравлении свинцом, связанным с дефицитом железа, эритроциты морфологически идентичны, но в них часто выражена грубая базофильная пунктация. При отравлении свинцом наблюдаются повышение его концентрации в крови, а также уровня свободных протопорфиринов эритроцитов.

Лечение. Важной диагностической и терапевтической характеристикой является обязательная реакция железодефицитной анемии на адекватное количество железа. Недорогой вид лечения, дающий хорошие результаты, заключается в приеме внутрь солей железа (сульфата, глюконата, фумарата). Нет данных, свидетельствующих, что добавки каких-либо металлов в следовых количествах,

витаминов или других гематиновых веществ значительно повышают реакцию на простые соли железа. Лечебная доза рассчитывается для элементарного железа; сернокислое железо содержит 20 % по весу элементарного железа. Общая суточная доза элементарного железа 4–6 мг/кг, разделенная на 3 приема, обеспечивает оптимальное количество железа для использования стимулированным костным мозгом. У маленьких детей редко наблюдается непереносимость приема железа внутрь, в то время как у детей старшего возраста и подростков часто возникают жалобы на нарушения со стороны ЖКТ. Препараты железа для парентерального введения (декстран железа) являются эффективной формой железа, которая обычно безопасна при правильном расчете дозы, но реакция на парентеральное введение по скорости и завершенности не отличается от таковой при правильном оральном приеме; парентеральное введение обычно рекомендуется для пациентов с нарушением абсорбции.

При лечении препаратами железа, семья пациента должна быть проинструктирована о правильности его питания, в частности потребление молока должно быть ограничено до разумного количества, не превышающего 500 мл/сут или менее. Такое уменьшение дает двойной эффект — увеличение количества богатой железом пищи и снижение кровопотери из-за непереносимости белков коровьего молока. Если эти рекомендации не имеют успеха, следует назначить парентеральное введение препаратов железа. Дефицит железа можно предотвратить в группах с высоким риском анемии путем назначения детских обогащенных железом смесей или злаков.

Через 72–96 ч после назначения железа ребенку с анемией у него отмечается ретикулоцитоз в периферической крови (табл. 548.1). Эффект обратно пропорционален тяжести анемии. За ретикулоцитозом следует увеличение уровня гемоглобина, который может повышаться со скоростью 0,5 г/дл/сут. Прием препаратов железа следует продолжать в течение 8 нед. после нормализации уровня железа в крови. Лечение железом неэффективно, если ребенок не получает предписанного средства, или если оно назначается в плохо усваиваемом виде, или если в организме идет непрерывная скрытая кровопотеря, например в кишечнике, легких или с менструацией. Неправильный первоначальный диагноз пищевого железодефицита подтверждается отсутствием эффекта при лечении препаратами железа.

Таблица 548.1

Ответ на лечение препаратами железа при ЖДА

Время после назначения препаратов железа	Ответ
12–24 ч	Замена внутриклеточных ферментов железа; субъективное улучшение; уменьшение раздражительности; повышение аппетита
36–48 ч	Начальная реакция костного мозга; эритроидная гиперплазия
48–72 ч	Ретикулоцитоз, достигающий пика на 5–7-й день
4–30 дней	Повышение уровня гемоглобина
1–3 мес.	Возмещение запаса

Поскольку при типичном дефиците железа можно с уверенностью предсказать быструю гематологическую реакцию, переливание крови показано только при очень тяжелой анемии или в случае присоединения инфекции, которая может препятствовать гематологической реакции. Нет необходимости пытаться быстро скорректировать тяжелую анемию переливанием крови; эта процедура может быть опасной из-за возможного развития гиперволемии и расширения сердца. Эритроцитную массу следует вводить медленно в количестве, достаточном для повышения гемоглобина до надежного уровня, при котором можно ожидать ответа на лечение препаратами железа. В целом детям с тяжелой анемией и уровнем гемоглобина менее 4 г/дл нужно вводить всего 2–3 мл/кг эритроцитной массы за 1 прием (можно также назначить фуросемид в качестве мочегонного средства). Если имеются явные признаки застойной сердечной недостаточности, то следует подумать о модифицированной обменной трансфузии с использованием свежей эритроцитной массы, хотя может быть достаточно назначения диуретиков с последующим медленным введением эритроцитов.

Глава 549

Другие микроцитарные анемии

Сидеробластные анемии. Сидеробластные анемии являются результатом приобретенных и наследственных нарушений синтеза гема. Анемии ха-

рактеризуются наличием гипохромных микроцитарных эритроцитов, смешанных с нормальными эритроцитами, что дает общую картину диморфной популяции эритроцитов; при подсчете эритроцитов обнаруживается очень высокий разброс диаметров. Концентрация сывороточного железа несколько повышена, насыщение железом трансферрина увеличено. Во всех случаях сидеробластной анемии независимо от ее причины ухудшенный синтез гема приводит к задержке железа в митохондриях. Морфологически это проявляется появлением в костном мозге ядерных эритроцитов с гранулами железа (агрегаты железа в митохондриях), расположенных около ядра. Эти необычные клетки, называемые кольцевыми сидеробластами, обнаруживаются только в патологических состояниях и отличаются от сидеробластов в костном мозге здоровых людей (предшественники эритроцитов, содержащие гранулы ферритина, рассеянные в цитоплазме). Сидеробластные анемии чаще наблюдаются у взрослых, и эти приобретенные нарушения могут быть идиопатическими или вторичными, вызванными приемом лекарств, злоупотреблением спиртными напитками, либо могут развиваться в результате миелодиспластических нарушений. Некоторые сидеробластные анемии наблюдаются у детей.

Врожденная сидеробластная анемия. Этот редкий вид сидеробластной анемии обычно наследуется сцепленно с X-хромосомой и обычно поражает мужчин, хотя выраженная инактивация асимметрии приводит и к заболеванию женщин. Возможны также случаи передачи заболевания аутосомнодоминантным путем и спорадические случаи заболевания. Наследственная сидеробластная анемия является результатом аномалий эритроцитарного изофермента для синтетазы 5-аминолевулиновой кислоты (ферментная реакция, ограничивающая скорость синтеза гема). Важным кофактором для синтетазы 5-аминолевулиновой кислоты является пиридоксальфосфат. Ген, контролирующей эритроцитарную синтетазу 5-аминолевулиновой кислоты *ALAS2*, находится на X-хромосоме. Выявлено более 20 различных миссенс-мутаций этого гена, некоторые из них происходят около точки связывания с пиридоксальфосфатом.

Тяжелые анемии распознаются в младенчестве или раннем детстве, в то время как более легкие случаи могут протекать незаметно до зрелого возраста. Клиническими проявлениями являются

бледность, желтушность, умеренная спленомегалия и/или гепатомегалия. Тяжесть анемии варьирует в широких пределах, поэтому одни пациенты не нуждаются в лечении, а другим требуются регулярные переливания эритроцитов. У некоторых пациентов с наследственной сидеробластной анемией развивается гематологическая реакция на фармакологические дозы пиридоксина. Основным осложнением данного нарушения является перегрузка железом, которая проявляется повышенным уровнем сывороточного ферритина, сывороточного железа и повышенным насыщением трансферрина. В некоторых случаях при незначительной анемии или при ее отсутствии все же могут иметь место клинические проявления перегрузки железом (например, сахарный диабет, нарушение функции печени). Для лечения детей, зависимых от переливания эритроцитов, используется пересадка стволовых клеток.

Уникальным вариантом врожденной сидеробластной анемии является *синдром Пирсона*, характеризующийся ранним появлением зависимой от трансфузий анемии, а также нейтропенией и тромбоцитопенией. Кроме обычных аномалий костного мозга, свойственных сидеробластной анемии, у таких детей обнаруживается вакуолизация эритроцитов и предшественников миелоидных клеток. В отличие от других сидеробластных анемий, которые являются микроцитарными, данная анемия макроцитарная, из-за чего ее иногда принимают за анемию Даймонда–Блекфена (см. гл. 541).

Отравление свинцом. См. т. 1, гл. 66.

Редкие виды гипохромной микроцитарной анемии. Известны отдельные случаи гипохромной микроцитарной анемии в сочетании с другими аномалиями обмена железа; некоторые пациенты имеют дефекты мобилизации и утилизации железа. *Врожденное отсутствие железосвязывающего белка* (атрансферринемия) является очень редким нарушением, связанным с тяжелой гипохромной анемией, несмотря на перегрузку железом, и требует трансфузии апо-трансферрина и лечения хелатами, хотя последнего можно избежать, если рано начать трансфузии трансферрина. Железо поглощается нормально и осаждается не в костном мозге, а преимущественно во внутренних органах.

У некоторых пациентов существует рефрактерная гипохромная анемия, ассоциированная с лимфатическими опухолями или лимфоидной гиперплазией. Коррекция анемии у таких пациентов

достигается после удаления аномальной лимфатической ткани. (См. также гл. 582 и 599.)

ЛИТЕРАТУРА К РАЗДЕЛУ 2

Общие вопросы

- Greer J. P., Foerster J., Lukens J.* et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, in press.
- Hoffman R., Benz E. J., Shattil S. J.* et al. *Basic Principles and Practice*, 3rd ed. — New York: Churchill Livingstone, 2000.
- Nathan D. G., Orkin S. H.* Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.
- Rimoin D. L., Connor J. M., Pyeritz R. E.* et al. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. — London: Churchill Livingstone, 2002.

Чисто красноклеточные анемии

- Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P.* Transient erythroblastopenia of childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 320.
- Costa L. D., Willig T. N., Fixler J.* et al. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 10.
- Delaunay J., Iolascon A.* The congenital dyserythropoietic anaemias. *Baillieres Clin Haematol* 1999; 12: 691.
- Freedman M. H.* Diamond-Blackfan anaemia. *Baillieres Clin Haematol* 2000; 13: 391.
- Gustavsson P., Willig T. N., van Haeringen A.* et al. Diamond-Blackfan anaemia: Genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8 Mb. *Nat Genet* 1997; 16: 368.
- Vlachos A., Klein G. W., Lipton J. M.* The Diamond Blackfan anemia registry: Tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 377.
- Willig T. N., Niemeyer C. M., Leblanc T.* et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. *Pediatr Res* 1999; 46: 553.

Анемии хронических заболеваний

- Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F.* et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996; 87: 4824.
- Means R. T., Krantz S. B.* Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639.

Физиологическая анемия детей

- Bednarek F. J., Weisberger S., Richardson D. K.* et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *J Pediatr* 1998; 133: 601.

- Fain J., Hilsenrath P., Widness J. A.* et al. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995; 35: 936.
- Meyer M. P., Haworth C., Meyer J. H.* A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; 129: 258.
- Ohls R. K.* The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27: 681.

Мегалобластные анемии

- Monagle P. T., Tauro G. P.* Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 23.
- Rasmussen S. A., Fernhoff P. M., Scanlon K. S.* Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10.
- Rosenblatt D. S., Whitehead V. M.* Cobalamin and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36: 19.
- Xu D., Kozyraki R., Newman T. C.* et al. Genetic evidence of an accessory activity required specifically for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin absorption. *Blood* 1999; 94: 3604.

Микроцитарные анемии

- Andrews N.* Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986.
- Ayas M., Al-Jefri A., Mustafa M. M.* et al. Congenital sideroblastic anaemia successfully treated using allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 113: 938.
- Booth I. W., Aukett M. A.* Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549.

Bottomley S. S. Sideroblastic anemias. In: *Wintrobe's Clinical Haematology*, 10th ed. / G. R. Lee et al. (eds.) — Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. — P. 1022–45.

Bruner A. B., Joffe A., Duggan A. K. et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348: 992.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1.

Fleming M. D., Trenor C. C. III, Su M. A. et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in *Nramp2*, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet* 1997; 16: 383.

Looker A. C., Dallman P. R., Carroll M. D. et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973.

Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1.

Lozoff B., Wolf A. W., Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: Effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; 129: 382.

Pearson H. A. The naming of a syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 271.

Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052.

Walter T., Pino P., Pizarro F. et al. Prevention of iron-deficiency anemia: Comparison of high- and low-iron formulas in healthy infants after 6 months of life. *J Pediatr* 1998; 132: 635.

Раздел 3

Гемолитические анемии

Глава 550

Определение и классификация гемолитических анемий

Джордж Б. Сегел (*George B. Segel*)

Гемолиз — это преждевременное разрушение эритроцитов. Если скорость разрушения превышает способность костного мозга продуцировать эри-

троциты, развивается анемия. Нормальное время жизни эритроцитов составляет 110–120 дней (период полувыведения — 55–60 дней), и обычно 1 % эритроцитов (отжившие клетки) каждый день удаляется из крови и заменяется костным мозгом новыми клетками, благодаря чему число эритроцитов поддерживается на постоянном уровне. При гемолизе время жизни эритроцитов укорачивается, повышается активность костного мозга, что приводит к увеличению количества ретикулоцитов в процентном отношении. Повышенное количество ретикулоцитов при анемии позволяет предположить, что причиной анемии является гемолиз. Ко-

личество ретикулоцитов также может увеличиваться вследствие острой кровопотери или в течение короткого периода после заместительной терапии при дефиците железа, витамина В₁₂ или фолатов. Если гемолиз продолжается длительное время, то костный мозг может резко увеличить свою продуктивность (в 2–3 раза или даже в 6–8 раз). Процентное содержание ретикулоцитов можно использовать для измерения уровня костного мозга в ответ на гемолиз:

$$\begin{aligned} & \text{Ретикулоцитарный индекс} = \\ & = \text{Количество ретикулоцитов (\%)} \times \\ & \times \frac{\text{Фактический гематокрит}}{\text{Нормальный гематокрит}} \times \frac{1}{\mu}, \end{aligned}$$

где μ — коэффициент зрелости, связанный с тяжестью анемии (рис. 550.1). Нормальный ретикулоцитарный индекс соответствует 1.



Рис. 550.1. Продолжительность созревания ретикулоцитов в костном мозге и в крови (μ) (Hillman R. S., Finch C. A. Red Cell Manual. — Philadelphia: F. A. Davis, 1983)

По мере увеличения тяжести анемии усиливается стимуляция эритропоэза ЭПО с выходом из костного мозга незрелых *ретикулоцитов*, которые циркулируют в крови более 1 дня. При измерении реакции костного мозга неправомерно учитывать «вчерашние» ретикулоциты при сегодняшнем подсчете ретикулоцитарного индекса. Для такой корректировки существует коэффициент созревания μ (см. рис. 550.1). Обычная реакция костного мозга при хронической гемолитической анемии соответствует ретикулоцитарному индексу 3–4, максимальный показатель 6–8 отражает максимальную продуктивность костного мозга.

Эритроидная гиперплазия, которая развивается у детей в результате хронической гемолитической анемии, особенно талассемии, бывает настолько выраженной, что медуллярное пространство может быть увеличено за счет кортикальной кости. Эти изменения выявляются при физикальном обследовании или на рентгенограммах черепа и длинных костей (см. рис. 555.3). Кроме того, может обнаруживаться склонность к трещинам длинных костей.

Прямая оценка тяжести гемолиза осуществляется измерением времени жизни эритроцитов с использованием радионуклида $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$. Нормальное значение полураспада ^{51}Cr составляет 25–35 дней. Это значение меньше, чем ожидаемый период полувыведения 55–60 дней, из-за выхода радионуклида ^{51}Cr из меченных эритроцитов со скоростью около 1 % в день.

Гемолиз также проявляется некоторыми другими химическими изменениями в плазме, моче и фекалиях. При повышенном *распаде гемоглобина* наблюдается повышенная экскреция с желчью производных пигмента гема, в кале повышено содержание уробилиногена (рис. 550.2). У детей с хроническим гемолизом в возрасте 4 года в желчном пузыре уже могут обнаруживаться билирубиновые камни. Кроме того, гемолиз может сопровождаться повышением активности непрямого билирубина в сыворотке крови.

При гемолизе в плазме крови происходит изменение трех гемсвязывающих белков (см. рис. 550.2). Гемоглобин связывается с гаптоглобином и гемопексином, оба соединения выводятся тем быстрее, чем меньше количество конъюгатов и их концентрация в плазме. Окисленный гем связывается с альбумином с образованием метгемальбумина, содержание которого повышено. При превышении возможностей этих связывающих молекул в плазме появляется свободный гемоглобин, при выпадении эритроцитов в осадок в капиллярной гематокритной трубке жидкость в ней окрашивается в розовый цвет. Наличие свободного гемоглобина в плазме является первым признаком внутрисосудистого гемолиза. Свободный гемоглобин распадается на димеры и фильтруется почками. При превышении способности почечных канальцев реабсорбировать гемоглобин свободный гемоглобин начинает появляться в моче. Даже при отсутствии гемоглобинурии потеря железа возможна в результате реабсорбирования гемоглобина и выделения его с почеч-

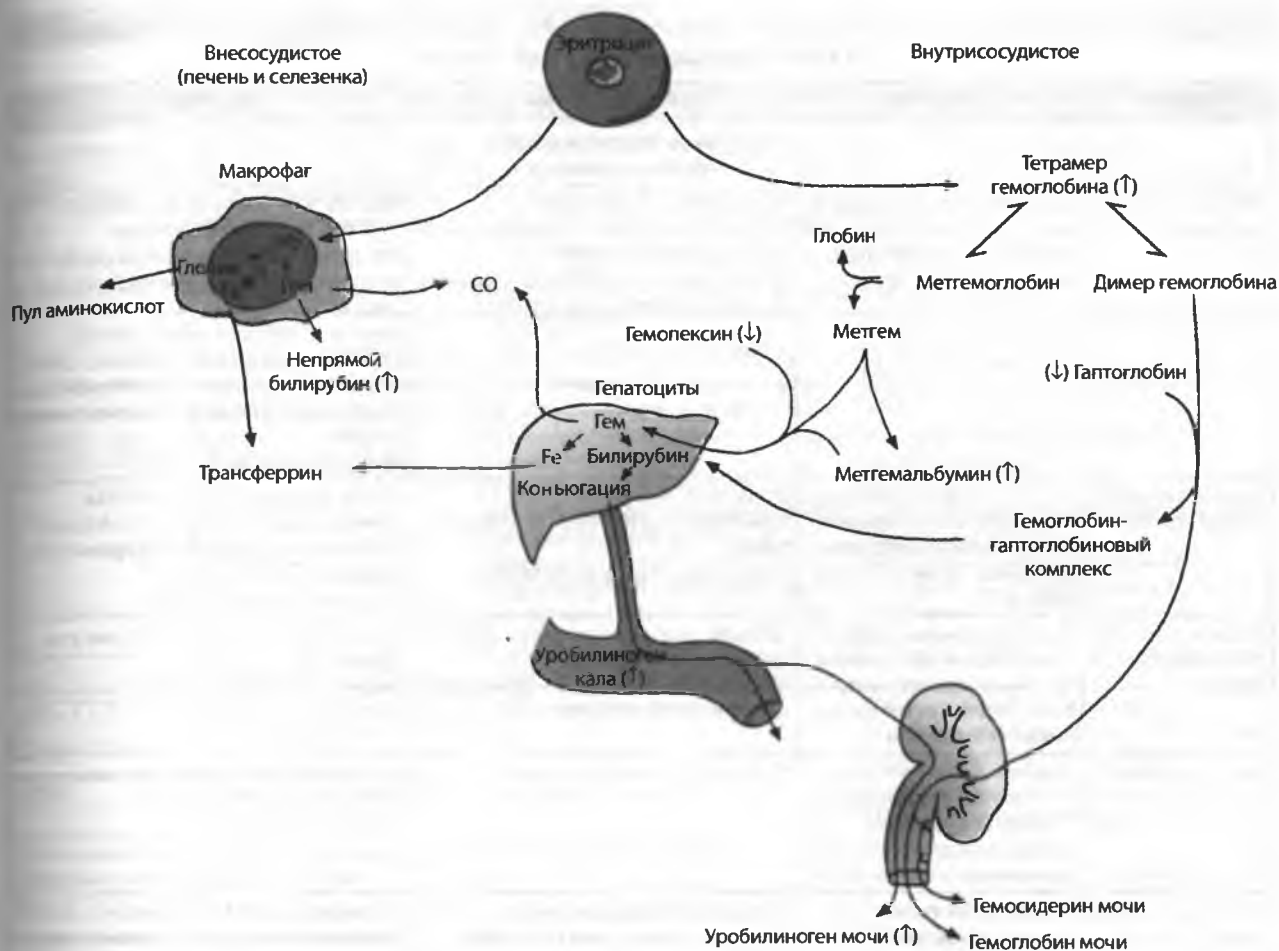


Рис. 550.2. Разрушение эритроцитов и катаболизм гемоглобина соответственно описанию Хилмана и Финча (Hillman R. S., Finch C. A. Red Cell Manual. — Philadelphia: F. A. Davis, 1983)

ными эпителиальными клетками, которые депонируют железо из гемоглобина в виде гемосидерина. Это может привести к вторичному дефициту железа при хроническом внутрисосудистом гемолизе. При распаде гемоглобина происходит разрушение α -метгемовых мостиков в циклическом тетрапирроле гемовой части, в результате чего выделяется оксид углерода (CO) (см. рис. 550.2). Количество CO в крови или выдыхаемом воздухе является динамическим показателем степени гемолиза. Содержание CO в конечном дыхательном объеме используется в научных исследованиях, но не для оценки гемолиза в клинических лабораториях.

Гематокрит при гемолизе зависит от тяжести последнего и от реакции костного мозга в виде продуцирования эритроцитов. При укороченном времени жизни эритроцитов и их повышенной

продукции значительно усиливается предрасположенность организма к *апластическим* или *гипопластическим кризам*, которые характеризуются подавлением образования эритроидных клеток в костном мозге и ретикулоцитопенией, с дальнейшим быстрым снижением гемоглобина и гематокрита до чрезвычайно низких уровней. Наиболее распространенной причиной апластического криза является парвовирус В19, эритроцитотропный в культуре костного мозга *in vitro* (см. т. 3, гл. 298 и гл. 555). Апластические кризы могут приводить к стремительному и угрожающему падению гематокрита, который может держаться на низком уровне в течение 10–14 дней. Такое кратковременное подавление эритроидного ростка в костном мозге почти незаметно у человека с нормальным временем жизни эритроцитов, но сильнее выражено у лиц,

Таблица 550.1

Гемолитические анемии и их лечение

Диагноз	Дефект	Лабораторные тесты	Лечение
Внутриклеточные дефекты <i>Дефекты мембраны</i>			
Наследственный сфероцитоз	Дефекты белка цитоскелета Часто нарушены вертикальные взаимодействия спектрина, анкирина, белка 3	Сфероциты в мазке крови Отрицательный тест Кумбса исключает иммунный гемолиз Повышенная осмотическая хрупкость Аномальный белок цитоскелета	При Hb > 10 г/дл и ретикулоцитах < 10 % лечение не проводится При тяжелой анемии, плохом росте, апластическом кризе и возрасте менее 2 лет — трансфузии При Hb < 10 г/дл и ретикулоцитах > 10 % или массивной селезенке — спленэктомия; предпочтительный возраст старше 6 лет, при необходимости можно раньше Фолиевая кислота 1 мг/сут
Наследственный эллиптоцитоз	Дефекты белка цитоскелета Часто нарушены горизонтальные взаимодействия спектрина, белка 4.1, гликофорина C	Эллиптоциты в мазке крови Эритроциты слабо чувствительны к теплу Аномальный белок цитоскелета	Легкие виды не требуют лечения Хронический гемолиз — трансфузия и спленэктомия, как рекомендовано при сфероцитозе (см. выше) Фолиевая кислота 1 мг/сут
Наследственный пиропойкилоцитоз	Дефекты белка цитоскелета Гомозиготная или двойная гетерозиготная аномалия в горизонтальных взаимодействиях α -спектрина	Большие вариации размера и формы эритроцитов в мазке крови Теплочувствительность — фрагментация при 45 °C за 15 мин	Трансфузия и спленэктомия, как при сфероцитозе (см. выше) Фолиевая кислота 1 мг/сут
Наследственный стоматоцитоз	Дефекты белка цитоскелета Сниженный уровень белка 7.2b (один комплект) Аномальный уровень катионов и воды в эритроцитах	Стоматоциты в мазке крови	Избегать спленэктомии (см. текст) Фолиевая кислота 1 мг/сут
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Первичное приобретенное нарушение костного мозга Эритроциты необычно чувствительны к лизису, опосредованному комплектом	Проба Хема, сахарная проба Аспират костного мозга и биопсия для оценки клеточности Сниженный уровень фактора ускорения распада Сниженное количество лейкоцитов, CD55 и CD59 или CD59 эритроцитов, определяемое методом проточной цитометрии	Фолиевая кислота 1 мг/сут При легкой цитопении лечения не требуется Хронический гемолиз и другие цитопении — преднизолон (начальная доза 60 мг/сут, затем по возможности снижая ее; при хроническом заболевании — 15–40 мг через день) Железо при вторичном железодефиците Андрогены — флуоксиместерон, даназол Антикоагуляция При панцитопении — трансплантация костного мозга
<i>Дефицит ферментов</i>			
Дефицит пируваткиназы (PK)	Сниженное количество фермента или аномальный фермент	Тест PK — снижение V_{\max} или редко вариант с высокой K_m	При симптомах тяжелой анемии, плохом росте и возрасте менее 2 лет — трансфузия Спленэктомия в возрасте старше 6 лет, при необходимости раньше Фолиевая кислота 1 мг/сут
Дефицит Г-6-ФДГ	Тип А: зависимый от возраста фермент Средиземноморский тип: отсутствие ферментной активности в циркулирующих эритроцитах	Г-6-ФДГ	Избегать окисления эритроцитов При симптомах острой анемии — трансфузия

Аномалии гемоглобина (см. Гемоглобинопатии в соответствующих разделах)

Диагноз	Дефект	Лабораторные тесты	Лечение
Внеклеточные дефекты <i>Аутоиммунные</i>			
Аутоиммунная гемолитическая анемия — тепловые антитела	Изменение антигена (Rh) на поверхности мембраны или аномальная реакция В-лимфоцитов, вызывающая образование антител	Сфероцитоз в мазке крови Положительный прямой тест Кумбса на тепловой IgG против эритроцитов Положительный непрямой тест Кумбса и обнаружение антител в плазме. Тепловая амплитуда 35–40 °С На эритроцитах может обнаруживаться некоторое количество комплекта С3b Тесты на основное заболевание	При Hb > 10 г/дл и ретикулоцитах < 10 % лечения не требуется При тяжелой анемии может потребоваться трансфузия преднизолона 2 мг/кг/сут ВВИГ Даназол Спленэктомия Иммуносупрессоры В хронических случаях фолиевая кислота 1 мг/сут
Аутоиммунная гемолитическая анемия — холодовые антитела	Холодовые или IgM ауто-антитела против I/i-антигена	Агглютинация или образование «молочных столбиков» в мазке крови Положительный прямой тест Кумбса на комплемент С3b Тесты на основное заболевание Серологический тест на инфекционный мононуклеоз; наличие анти-i-антител Серологический тест на <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; наличие анти-i-антител	При Hb > 10 г/дл и ретикулоцитах < 10 % лечения не требуется При тяжелой анемии может потребоваться трансфузия Избегать действия холода При тяжелом состоянии: иммуносупрессоры и плазмаферез Преднизолон <i>менее</i> эффективен Спленэктомия <i>неэффективна</i> При хроническом состоянии — фолиевая кислота 1 мг/сут
Фрагментированный гемолиз			
ДВС, ТТП, ГУС	Прямое повреждение мембраны эритроцитов	Фрагменты в мазке крови	Лечение основного заболевания Трансфузия, но время жизни перелитых клеток тоже будет укороченным
ЭОМ	Прямое повреждение мембраны эритроцитов	Фрагменты в мазке крови	Поддерживающая терапия Трансфузия до прекращения ЭОМ
Искусственный сердечный клапан	Прямое повреждение мембраны эритроцитов	Фрагменты в мазке крови	Фолиевая кислота 1 мг/сут Железо при вторичном железодефиците
Ожоги — термическая травма	Прямое повреждение мембраны эритроцитов	Сфероциты в мазке крови	Поддерживающая терапия Трансфузия
Гиперспленизм	Эффекты секвестрирования, ↓ рН, липаз и других ферментов и макрофагов на эритроцитах	Тромбоцитопения и нейтропения	Лечение основного заболевания — обычно легкие цитопении. Спленэктомия при осложнении других анемий (например, при большой талассемии) Фолиевая кислота 1 мг/сут
Факторы плазмы			
Заболевание печени	Изменение уровня холестерина и фосфолипидов в плазме	Клетки-мишени или шиповидные клетки в мазке крови Аномальные результаты тестов на функцию печени	Лечение основного заболевания Трансфузия, но перелитые эритроциты также будут иметь укороченную жизнь Фолиевая кислота 1 мг/сут
Абеталипопротеидемия	Отсутствие аполипопротеида-β. Дефицит витамина Е и повышенная чувствительность к окислительному разрушению	Акантоциты в мазке крови, отсутствие хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП	Витамин Е (А, К и D) Фолиевая кислота 1 мг/сут Ограничение поступления триглицеридов с пищей
Инфекции	Токсические влияния на эритроциты	Соответствующие симптомы и признаки. Культуры	Антибиотики Поддерживающая терапия
Болезнь Вильсона	Эффект меди на мембраны эритроцитов обычно самоограничен	Сфероциты в мазке крови Медь, церулоплазмин Тест с пеницилламином и выделение меди с мочой	Пеницилламин Поддерживающее лечение При симптомах острой анемии — трансфузия

Примечание: ЭОМ — экстракорпоральное мембранное оксигенирование; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; РК — пируваткиназа; Km — константа Михаэлиса—Ментена.

Asselin B. L., Segel G. B. In: Conn's Current Therapy / R. Rakel (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. — P. 338–9.

у которых время жизни эритроцитов укорочено гемолизом. Второе инфицирование парвовирусом бывает очень редко, но продуктивность костного мозга может нарушаться другими инфекциями, что может привести к гипоплазии или гипопластическим кризам разной степени.

Гемолитические анемии могут классифицироваться как 1) клеточные, которые являются результатом внутренних аномалий мембраны, ферментов или гемоглобина; 2) внеклеточные, вызываемые антителами, механическими факторами или факторами плазмы. Клеточные дефекты преимущественно наследственные (пароксизмальная ночная гемоглобинурия является приобретенной), а внеклеточные дефекты в основном приобретенные (за исключением абетаполипротеидемии с акантоцитозом, которая является наследственной). В табл. 550.1 приведены наиболее часто встречающиеся гемолитические анемии, сопровождающие их дефекты, диагностические лабораторные пробы и современные рекомендации по лечению.

Глава 551

Наследственный сфероцитоз

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Наследственный сфероцитоз является распространенной причиной гемолиза и гемолитической анемии и поражает главным образом выходцев из Северной Европы с частотой 1:5000. Это распространенная семейная или врожденная аномалия мембран эритроцитов. Заболевание может протекать как без признаков анемии с минимальным гемолизом, так и с симптомами тяжелой гемолитической анемии. Наследственный сфероцитоз зарегистрирован в большинстве этнических групп, но наиболее распространен у лиц североευропейского происхождения.

Этиология. Болезнь обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже аутосомно-рецессивно. 25 % пациентов не имеют этого заболевания в семейном анамнезе. У большей части пациентов происходят новые мутации, у некоторых болезнь наследуется рецессивно. Наиболее распространенные молекулярные дефекты заключаются

в аномалиях спектрина или анкирина, которые являются основными компонентами цитоскелета, отвечающих за форму эритроцита. Рecessивный дефект наблюдается в α -спектрине; доминантный дефект имеет место в β -спектрине и в белке 3; в анкирине наблюдаются доминантные и рецессивные дефекты. Дефицит спектрина, белка 3 или анкирина приводит к разъединению вертикальных взаимодействий в липидном бислое скелета и к утрате микровезикул мембраны (рис. 551.1). Уменьшение площади поверхности мембраны без пропорционального сокращения клетки в объеме приводит к тому, что эритроцит приобретает сферическую форму с сопутствующим увеличением катионной проницаемости, катионного транспорта, утилизации АТФ и гликолиза. Сниженная способность сфероцитарных эритроцитов к деформации затрудняет их прохождение по микрососудам селезенки (из хорд в синусы), что является причиной их преждевременного разрушения там. Спленэктомия существенно увеличивает продолжительность жизни эритроцитов и купирует анемию.

Клинические проявления. Наследственный сфероцитоз может быть причиной гемолитической болезни новорожденных, а также проявляться в виде анемии и гипербилирубинемии, которые бывают настолько серьезными, что приходится прибегать к фототерапии и обменным трансфузиям. У младенцев и детей более старшего возраста тяжесть заболевания вариабельна. У некоторых детей симптомы не проявляется до взрослого периода, в то время как у других отмечаются серьезные анемии с такими симптомами, как бледность, желтуха, утомляемость и непереносимость физических нагрузок. В тяжелых случаях наблюдается расширение диплоэ свода черепа и медуллярного пространства других костей, но в меньшей степени, чем при большой талассемии. После раннего детского возраста селезенка обычно увеличена, и уже в возрасте 4–5 лет в желчном пузыре могут образовываться пигментные (билирубиновые) камни. У 50 % пациентов, которым не проводилась спленэктомия, в конечном счете образуются камни в желчном пузыре, при этом в большинстве случаев болезнь у них протекает бессимптомно. Из-за высокой обращаемости эритроцитов и повышенной эритроидной активности костного мозга дети с наследственным сфероцитозом склонны к апластическим кризам, в основном на фоне парвовирусной инфекции, и к гипопластическим кризам, связан-

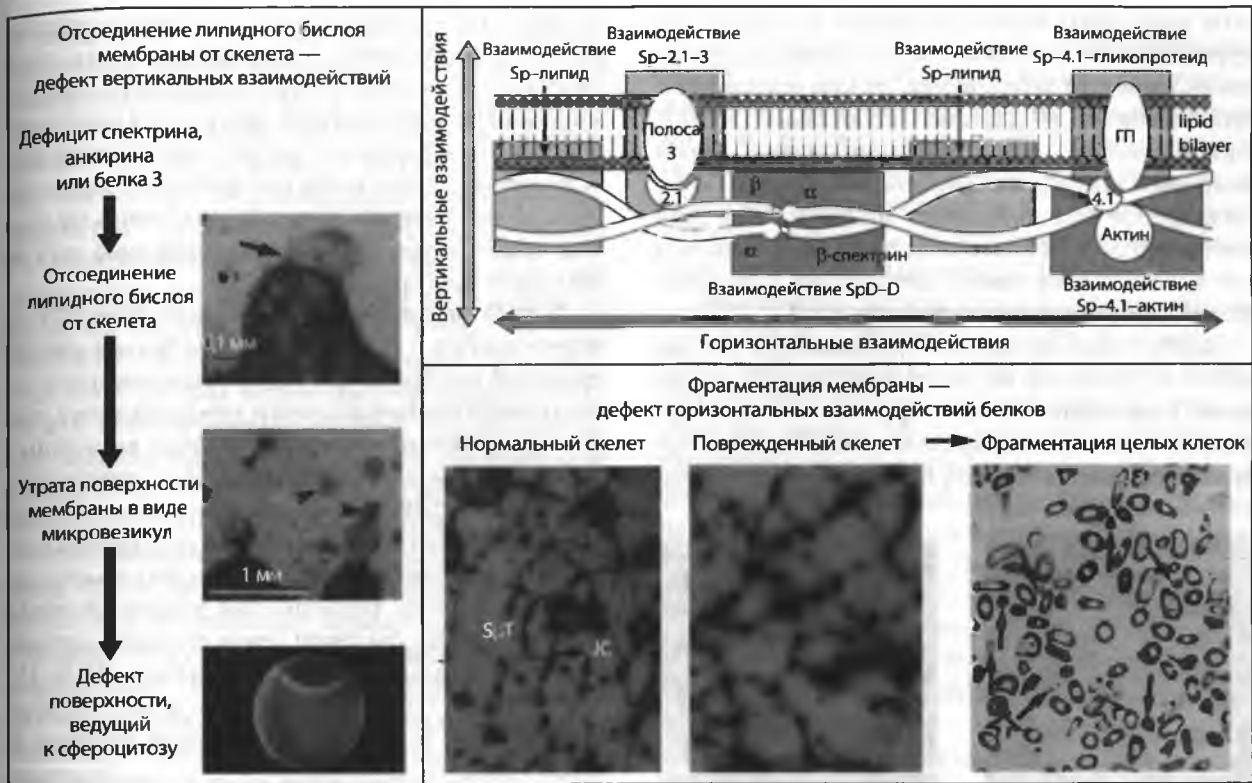


Рис. 551.1. Вертикальные и горизонтальные взаимодействия мембранных белков и патобиология повреждения эритроцитов при наследственном сфероцитозе (НС) и наследственном эллиптоцитозе/пиропойкилоцитозе (НЭ/НПП). Слева — дефект вертикальных или поперечных взаимодействий на примере повреждения мембраны эритроцита при НС. Частичный дефицит спектрина, анкирина (белок 2.1) или белка 3 приводит к отсоединению липидного бислоя мембраны от нижележащего скелета (стрелка) с последующим образованием свободных от спектрина микровезикул диаметром 0,2–0,5 мкм (острие стрелок). Эти везикулы можно увидеть в трансмиссионном электронном микроскопе, но при исследовании мазка крови они не определяются. Последующая утрата поверхности клетки и уменьшение отношения поверхности к объему приводит к сфероцитозу. Справа — дефект горизонтальных или параллельных взаимодействий белков скелета на примере повреждения мембраны при гемолитических формах НЭ, связанного с дефектом самоассоциации гетеродимера спектрина. Повреждение молекулы, включающее в себя ослабленную самоассоциацию гетеродимеров спектрина в тетрамеры, является горизонтальным дефектом взаимодействий белков, обеспечивающих напряженность. Этот дефект ведет к разрыву скелетной решетки мембраны и, следовательно, к дестабилизации целой клетки, затем — к фрагментации клетки и пойкилоцитозу. Такие фрагменты хорошо видны в окрашенных мазках крови (Palek J., Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. Semin Hematol 1993; 30; 249)

ным с разными другими инфекциями. Такое подавление активности костного мозга может быстро привести к глубокой анемии (гематокрит менее 10%), сердечной недостаточности с высоким минутным объемом, гипоксии, сердечно-сосудистому коллапсу и смерти.

Лабораторные исследования. Свидетельством гемолиза являются ретикулоцитоз и гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. Уровень гемоглобина обычно составляет 6–10 г/дл, но может быть и нормальным. Относительное содержание

ретикулоцитов часто повышено до 6–20% при среднем значении 10%. MCV нормальный, в то время как средняя концентрация клеточного гемоглобина повышена (36–38 г/дл эритроцитов). Эритроциты в мазке крови разного размера, среди них встречаются полихроматофильные ретикулоциты и сфероциты (рис. 551.2, А). Сфероциты имеют меньший диаметр и в мазке крови представляются гиперхромными из-за высокой концентрации гемоглобина. Центральное просветление менее заметно по сравнению с нормальными клетками. Сферо-

циты могут быть преобладающими клетками или встречаются относительно редко в зависимости от степени тяжести заболевания, но при гемолитической анемии они обычно составляют более 15–20 % клеток. В аспирате или биоптате костного мозга четко прослеживается эритроидная гиперплазия. Расширение костного мозга видно на обычной рентгенограмме. Другим свидетельством гемолиза могут быть пониженный гаптоглобин и наличие камней в почках, выявляемое при УЗИ.

Диагноз наследственного сфероцитоза обычно ставят клинически на основании анализа мазка крови, содержащего много сфероцитов и ретикулоцитов, семейного анамнеза и спленомегалии. Наличие сфероцитов в крови подтверждается тестом

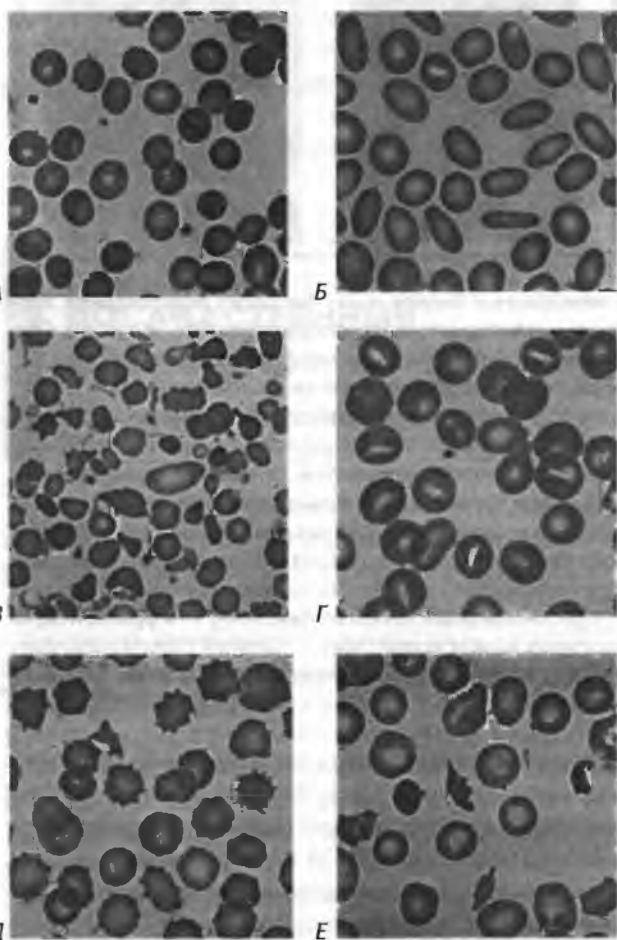


Рис. 551.2. Морфология аномальных эритроцитов.

См. также цветную вкладку:

А — наследственный сфероцитоз; Б — наследственный эллиптоцитоз; В — наследственный пойкилоцитоз; Г — наследственный стоматоцитоз; Д — акантоцитоз; Е — фрагментированный гемолиз

на осмотическую хрупкость. Эритроциты инкубируются в последовательных разведениях изотонического буферного солевого раствора. В гипотоническом солевом растворе эритроциты разбухают, сфероциты лизируются быстрее, чем двояковогнутые клетки. Данное свойство проявляется сильнее, если лишить клетки глюкозы и оставить на ночь при температуре 37 °С (так называемый тест на осмотическую хрупкость).

В 80 % случаев специфические аномалии белка определяются с помощью анализа белков эритроцитарной мембраны методами денситометрического количественного анализа и электрофореза в геле. Аномалии белков в большей степени выражены у пациентов после спленэктомии. Для определения основных дефектов цитоскелета оценивают синтез, стабильность, сборку белка и его связывание с другими белками мембраны. Возможна молекулярная диагностика. Большинство пациентов имеют специфические для своей семьи мутации, которые можно обнаружить с помощью анализа ДНК. Новые мутации генов β -спектрина и анкирина обнаружены у 50 % пациентов, родители которых не имеют данного заболевания.

Дифференциальная диагностика. Основными альтернативными предположениями при обнаружении большого числа сфероцитов в мазке крови являются изоиммунный или аутоиммунный гемолиз. Изоиммунная гемолитическая болезнь новорожденных, особенно в результате несовместимости по группам крови, может напоминать наследственный сфероцитоз. Диагноз иммунного гемолиза подтверждается обнаружением антител на эритроцитах новорожденного с помощью прямого антиглобулинового теста (Кумбса). Сфероцитоз характерен и для аутоиммунных гемолитических анемий, но при этом заболевании имеются свидетельства ранее нормального уровня гемоглобина, гематокрита и количества ретикулоцитов. Редкими причинами сфероцитоза являются термическая травма, кластридиальная септицемия с экзотоксемией и болезнь Вильсона; каждое из этих состояний может сопровождаться транзиторной гемолитической анемией (см. табл. 550.1).

Лечение. Поскольку при наследственном сфероцитозе сфероциты разрушаются почти исключительно в селезенке, спленэктомия снижает гемолиз, связанный с этим заболеванием. После спленэктомии показатель осмотической хрупкости часто улучшается из-за снижения влияния селезенки

и уменьшения потерь эритроцитарной мембраны, происходит разрешение анемии, ретикулоцитоза и гипербилирубинемии. Пока еще спорный вопрос, следует ли выполнять спленэктомию всем пациентам с наследственным сфероцитозом. Некоторые гематологи не рекомендуют спленэктомию пациентам с уровнем гемоглобина более 10 г/дл и с содержанием ретикулоцитов менее 10 %. Для предупреждения развития вторичного дефицита фолиевой кислоты ее назначают в дозе 1 мг/сут. Пациентам с более выраженной анемией и ретикулоцитозом, а также пациентам с гипопластическими или апластическими кризами, плохим ростом или кардиомегалией рекомендуется спленэктомиа в возрасте после 5–6 лет для предупреждения высокого риска постспленэктомического сепсиса, который развивается у детей более младшего возраста. Введение в практику лапароскопической спленэктомии сокращает время госпитализации и проводится многим пациентам вместо открытой спленэктомии. Перед спленэктомией назначаются вакцины против инкапсулированных организмов, например пневмококков, менингококков и *Haemophilus influenzae* b типа, после операции назначается профилактический прием внутрь пенициллина V (в возрасте менее 5 лет — по 125 мг 2 раза в день, в возрасте старше 5 лет — по 250 мг 2 раза в день). Часто наблюдается постспленэктомический тромбоцитоз, но он не требует лечения и проходит спонтанно. Детям в возрасте менее 5 лет показана частичная спленэктомиа, которая обеспечивает некоторое повышение гемоглобина и снижение числа ретикулоцитов, сохраняет фагоцитирующую и иммунную функции селезенки.

Глава 552

Наследственный ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Наследственный эллиптоцитоз — редко встречающееся заболевание, которое значительно варьирует по тяжести. Легкий наследственный эллиптоцитоз протекает без симптомов; вариантами более тяжелых форм являются неонатальный пойкилоцитоз и гемолиз, хронические или спорадические гемоли-

тические анемии, наследственный пиропойкилоцитоз (НПП), который представляет собой тяжелое расстройство с микросфероцитозом и пойкилоцитозом. Наследственный эллиптоцитоз является редким заболеванием у западноевропейских народов, но часто встречается в Западной Африке, где аномалии (мутации спектрина) обеспечивают резистентность к малярийной инфекции.

Этиология. Наследственный эллиптоцитоз наследуется по доминантному типу. В редких случаях, когда наследуются два аномальных аллеля (НПП), развивается особенно тяжелая гемолитическая анемия. Наследственный эллиптоцитоз характеризуется различными молекулярными дефектами, включающими аномалии α - и β -спектрина и самоассоциацию дефектных гетеродимеров спектрина (см. рис. 551.1). Такие дефекты в горизонтальных взаимодействиях белков приводят к фрагментации мембраны, особенно у пациентов, гомозиготных по НПП. В более редких случаях эллиптоцитоз является следствием мутаций белка 4.1 и гликофорина С.

Клинические проявления. Эллиптоцитоз может быть обнаружен случайно при изучении мазка крови, при этом он не всегда ассоциируется с клинически значимым гемолизом (рис. 551.2, Б). Диагноз наследственного эллиптоцитоза ставится на основании анализа мазка крови, аутосомно-доминантного способа наследования и при отсутствии других причин эллиптоцитоза, например дефицита железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Гемолитический эллиптоцитоз может проявляться неонатальной желтухой, даже если в этот момент отсутствуют характерные признаки эллиптоцитоза. Кровь новорожденного с данным заболеванием может содержать пойкилоциты причудливой формы и пикноциты. Обычные признаки хронического гемолитического процесса с эллиптоцитозом проявляются позднее в виде анемии, желтухи, спленомегалии и изменений в костях. В более позднем детском возрасте могут появиться камни в желчном пузыре, зарегистрированы случаи апластических кризов. Наиболее тяжелым заболеванием является НПП, который характеризуется высокой степенью микроцитоза (MCV составляет 50–60 фл), необычными размером и формой клетки и наличием скорее микросфероцитарных, а не эллиптоцитарных клеток (см. рис. 551.2, В). Такие пациенты наследуют мутантный спектрин от одного из родителей, у которого имеется легкий эллиптоцитоз или нет

эллиптоцитоза, и частичный дефицит спектрина от другого родителя, который является гематологически здоровым.

Овалоциты, в отличие от эллиптоцитов, менее удлинённые и могут быть признаком заболевания, называемого *южно-азиатским овалоцитозом* (ЮАО). ЮАО ассоциирован с аномальным белком 3, который функционирует как анионообменник. Данное нарушение выражается в повышенной неонатальной гипербилирубинемии с последующим незначительным гемолизом и может обеспечивать защиту от малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum*. Данный анионообменник также экспрессирован в клетках почечных канальцев и в сочетании с ЮАО может явиться причиной ацидоза в дистальных почечных канальцах.

Лабораторные исследования. Критическое значение для постановки диагноза наследственного эллиптоцитоза имеет анализ мазка крови (см. рис. 551.2, Б). Эритроциты характеризуются разной степенью удлинённости и фактически могут принимать форму стержней. В зависимости от степени гемолиза при наследственном эллиптоцитозе могут присутствовать и другие аномальные формы эритроцитов, например микроциты, сфероциты и другие пойкилоциты. Процентное содержание ретикулоцитов отражает степень гемолиза; также может наблюдаться эритроидная гиперплазия и гипербилирубинемия за счет непрямого фракции. НПП характеризуется температурной нестабильностью, что отражено в названии этого заболевания. Аномальный спектрин денатурируется, и клетки лизируются при температуре 45–46 °С вместо 49–50 °С, как обычно. Конкретная аномалия белка устанавливается методом его разделения и анализа. В настоящее время дефекты молекул определяются только в научно-исследовательских лабораториях.

Лечение. Если наследственный эллиптоцитоз обнаруживается в мазке крови только в виде морфологической аномалии без явного гемолиза, лечение не требуется. Пациентам с хроническим гемолизом назначается фолиевая кислота (1 мг/сут) для предупреждения вторичного дефицита фолиевой кислоты. Спленэктомия снижает степень гемолиза и рассматривается в качестве возможного лечения, если уровень гемоглобина ниже 10 г/дл, а число ретикулоцитов превышает 10 %. После спленэктомии эритроциты в мазке крови могут выглядеть более аномальными, даже несмотря на увеличение уров-

ня гемоглобина и снижение числа ретикулоцитов. После периода новорожденности гематологические признаки ЮАО не требуют лечения.

Глава 553

Наследственный стоматоцитоз

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Наследственный стоматоцитоз является редким заболеванием, при котором эритроциты приобретают форму чашки. В окрашенных мазках периферической крови в центре эритроцита на месте обычного круглого участка центрального просветления отмечается щель в форме рта (см. рис. 551.2, Г). Приобретенный стоматоцитоз развивается при нескольких состояниях, особенно при заболеваниях печени. Наследственный стоматоцитоз связан с повышенной проницаемостью мембраны эритроцитов для Na^+ и K^+ и с изменениями статуса гидратации эритроцитов. Наиболее распространенным типом является дегидратированный наследственный стоматоцитоз, но он гетерогенный и иногда ассоциируется с псевдогиперкалиемией, которая является результатом повышенной утечки K^+ из эритроцитов, особенно при охлаждении крови до комнатной температуры, или с синдромом перинатального отека и асцита. Синдром перинатального отека является транзиторным, и его механизм пока неясен.

Гидроцитарный или гипергидратированный стоматоцитоз связан с аномалиями белка 7.2, или стоматина, который локализован на хромосоме 9. Дефектная транскрипция этого участка снижает синтез стоматина, в результате чего нарушается регуляция катионного транспорта. Гемолитическая анемия может быть связана с наследственным стоматоцитозом, но спленэктомия в этом случае не показана. Если с помощью спленэктомии не удалось устранить или значительно уменьшить гемолиз, то после нее могут появиться устойчивые симптомы тромбоцитоза. После спленэктомии у пациентов развивается угрожающая тенденция к тромбозу *in situ*, связанная с аномальной адгезией стоматоцитарных эритроцитов к сосудистому эндотелию в сочетании с тромбоцитозом.

Глава 554

Другие дефекты мембраны

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Этиология. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой аномалию стволовых клеток, которая поражает несколько ростков кроветворения. Это заболевание не передается по наследству; оно является приобретенным нарушением гемопоэза и характеризуется дефектом белков мембраны эритроцитов и других клеток, которые становятся восприимчивыми к повреждению сывороточным компонентом. При данном заболевании наблюдается дефицит таких мембранных белков, как фактора ускорения распада, C8-связывающего белка и других белков, которые в нормальных условиях противостоят лизису компонентом на разных этапах. Нарушается синтез гликолипида гликозилфосфатидилинозитол, который удерживает эти белки на поверхности мембраны. У пациентов с ПНГ выявлены различного рода мутации гена *PIGA*, который участвует в синтезе гликозилфосфатидилинозитола. У одного пациента может произойти более одной мутации *PIGA*, что предполагает многоклональность. Более того, в редких случаях у здоровых людей обнаруживаются клетки с дефицитом гликозилфосфатидилинозитола. Это означает, что при повреждении нормальных стволовых клеток костного мозга клоны ПНГ получают селективное преимущество в генезе данного заболевания.

Клинические проявления. ПНГ — редкое заболевание, особенно у детей, но в период с 1966 по 1991 г. в Duke University Medical Center такой диагноз был поставлен 26 пациентам, средний возраст которых составил 13 лет (8 мес. — 21 год 4 мес.). Примерно у 60 % этих пациентов было обнаружено подавление функции костного мозга, у остальных была выявлена периодическая или хроническая анемия часто с выраженным внутрисосудистым гемолизом. Если гемолиз наиболее интенсивно протекает во сне, то классическим признаком заболевания у взрослых является ночная

и утренняя гемоглобинурия. Однако, несмотря на название данного заболевания, более распространенным признаком ПНГ является хронический гемолиз. Кроме хронического гемолиза для заболевания характерна тромбоцитопения и лейкопения. Серьезными осложнениями являются тромбоз и тромбоземболии, которые могут быть обусловлены изменением гликопротеидов на поверхности тромбоцитов с развивающейся в результате активацией тромбоцитов. Пациент в основном жалуется на боль в животе и спине, головную боль. До или после дебюта ПНГ может отмечаться гипопластическая или апластическая панцитопения, иногда может развиваться острая миелогенная лейкемия. Летальность при ПНГ связана в основном с развитием апластической анемии или тромботических осложнений. Предсказуемая выживаемость у детей составляет 80 % для 5 лет, 60 % для 10 лет и 28 % для 20 лет.

Лабораторные исследования. Диагноз ПНГ ставят по положительному результату пробы Хема (на гемолиз в подкисленной сыворотке) или по результату сахарной пробы, которые активируют соответственно альтернативный или классический путь активации компонента. Обычным симптомом является гемосидеринурия, свидетельствующая о хроническом внутрисосудистом гемолизе. Также обнаруживаются значительно сниженная активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов и пониженный уровень фактора ускорения распада. Наиболее оптимальным методом диагностики ПНГ в настоящее время является проточная цитометрия, которая с использованием анти-CD59 для эритроцитов и анти-CD55 и анти-CD59 для гранулоцитов с более высокой точностью обнаруживает пониженное количество гликолипидсвязанных мембранных белков, чем классические тесты с лизисом эритроцитов. Использование новых реагентов, например флюоресцентного аэролизина, повышает чувствительность данного метода за счет селективного связывания с гликозилфосфатидилинозитолом.

Лечение. Спленэктомия не показана. Для лечения острой гемолитической анемии рекомендуется использовать глюкокортикоиды, например преднизолон (2 мг/кг/сут) со снижением дозы по мере уменьшения гемолиза. При тромбозах показана длительная антикоагулянтная терапия с назначением гепарина и низкомолекулярного гепарина для торможения опосредованного компонентом гемо-

лиза. Из-за хронической потери железа с мочой в виде гемосидерина может возникнуть необходимость в железотерапии. При подавлении функции костного мозга назначают андрогены (например, флуоксиместерон (галотестин) и даназол), анти-тимоцитарный глобулин, циклоспорин, факторы роста (например, ЭПО и Г-КСФ). Для лечения некоторых случаев заболевания успешно применялась трансплантация костного мозга; миело-неаблативная трансплантация может снизить заболеваемость и смертность, связанные с пересадкой трансплантата. Перенос ретровирусного гена *PiGA* восстанавливает гликолипид в культуральных клетках и может послужить основой для будущей генной терапии.

Акантоцитоз

Акантоцитоз характеризуется наличием эритроцитов с заостренными выростами, неравномерно распределенными по мембране (см. рис. 551.2, Д). Эта морфологическая особенность наблюдается при нарушении соотношения между холестерином и фосфолипидами у некоторых пациентов с заболеваниями печени и врожденной абетаполипротеидемией, связанной с мальабсорбцией, нервно-мышечными аномалиями и ухудшением зрения (*retinitis pigmentosa*) (см. т. 2, п. 134.3 и п. 421.12). Данное состояние также ассоциировано с редким синдромом Мак-Леода, сцепленным с X-хромосомой, который характеризуется отсутствием антигена Kx (Kell), поздней миопатией, неврологическими аномалиями (например, хореей), спленомегалией и гемолизом с акантоцитозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Наследственный сфероцитоз и другие мембранопатии**
Bader-Meunier B., Gauthier F., Archambaud F. et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001; 97: 399–403.
- Bolton-Maggs P. H.* The diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 327–42.
- Carella M., Stewart G. W., Ajetunmobi J. F.* et al. Genetic heterogeneity of hereditary stomatocytosis. *Haematologica* 1999; 84: 862–3.
- Delaunay J., Stewart G., Iolascon A.* Hereditary dehydrated and overhydrated stomatocytosis: Recent advances. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 110–4.

- Delhommeau F., Cynober T., Schlschmanoff P. O.* et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000; 95: 393–7.
- Gallagher P. G., Forget B. G.* Structure, organization and expression of the human band 7.2b gene, a candidate gene for hereditary hydrocytosis. *J Biol Chem* 1995; 270: 26358.
- Minkes R. K., Lagzdins M., Langer J. C.* et al. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 699–700.
- Miragha del Guidice E., Francese M., Nobili B.* et al. High frequency of de novo mutations in ankyrin gene (ANK1) in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg* 2000; 699–700.
- Stewart G. W., Amess J. A., Eber S. W.* et al. Thromboembolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 1996; 93: 303.
- Tse W. T., Lux S. E.* Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol* 1999; 104: 2–13.
- Vasuvattakul S., Yenchitsomarnus P. T., Vachuanichsanong P.* et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int* 1999; 56: 1674–82.
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия**
Hall S. E., Rosse W. F. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1996; 87: 5332.
- Hillmen P., Lewis S. M., Bessler M.* et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333; 1253.
- Rosse W. F.* New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 61.
- Suenaga K., Kanda Y., Niyya H.* et al. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 2001; 29: 639–42.
- Ware R. E., Hall S. E., Rosse W. F.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991; 325: 991.

Глава 555

Гемоглобинопатии

Кит Квиололо (*Keith Quirolo*),
 Эллиотт Вишински (*Elliott Vichinsky*)

В результате точечных мутаций и делеций генов гемоглобина происходят структурные изменения в молекулах гемоглобина, ведущие к нарушению его функций. Глобиновые гены обнаруживаются в кластерах на хромосоме 11 (β -глобины) и 16 (α -глоби-

ны) и представляют собой минимум шесть консервативных дубликатных генов. Они контролируются исключительно сложными процессами, которые осуществляются как в направлении восходящих локусов, так и в точке, сцепленной с X-хромосомой. С большой вероятностью можно предположить, что фетальные и взрослые не- α -гены находятся в одном кластере. Последовательность генов на хромосомах соответствует онтогенезу. Происходит транслирование кластеров α - и β -генов с комбинированием глобиновых молекул в эмбриональные гемоглобины Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) и Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Эмбриональные гемоглобины не обнаруживаются в кровотоке после 8 нед. гестации, и к 9-й неделе основным гемоглобином является HbF ($\alpha_2\gamma_2$). У нормальных индивидов на первом месяце гестации появляется HbA ($\alpha_2\beta_2$), но он становится доминирующим гемоглобином только после рождения. HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) появляется незадолго перед рождением и в низкой концентрации присутствует в крови на всем протяжении взрослой жизни. (См. также гл. 539.)

Нарушения гемоглобина можно функционально классифицировать как указано в табл. 555.1. Функциональные свойства измененного гемоглобина можно до некоторой степени прогнозировать по месту мутации. Как видно из данных табл. 555.1, мутации в участке гемового кармана влияют на сродство к кислороду, а мутации на периферии — на свойства гемоглобина. Некоторые гематологи предлагают более краткую классификацию аномалий гемоглобинов на качественные (структурные аномалии, т. е. серповидные гемоглобины) и количественные (связанные с продукцией гемоглобина, т. е. талассемии, гемолитические анемии).

Гемоглинопатии. Существует около 700 вариантов гемоглобина; большая часть из них (634) является результатом точечных мутаций, остальные — результат замещений аминокислот, делеций или вставок, удлинения цепей или слияний. Большинство вариантов встречается очень редко. Варианты, обусловленные эволюционным «давлением» малярии, являются наиболее распространенными в мире и бросают основной вызов здоровью общества, так как в результате совершенствования здравоохранения значительно продлевается жизнь людей с данным заболеванием. Диагноз наиболее распространенных гемоглинопатий может быть поставлен при скрининге новорожденных, что позволяет вовремя начать лечение.

555.1. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Эпидемиология. Серповидноклеточная анемия (СКА) существует в малярийных районах мира в течение тысячелетий, но официально была признана западноевропейским научным сообществом после описания серповидных эритроцитов Герриком (Herrick) в 1910 г. В малярийных районах существует селективная устойчивость к малярии гетерозигот (HbAS), хотя механизм данного преимущества пока неясен. Индивидуумы с носительством СКА отличаются более низким уровнем паразитемии *Plasmodium falciparum*, более высоким количеством гемоглобина и менее тяжелыми повторными инфекциями, чем индивидуумы с гомозиготным HbA. В этих областях существуют необычные факторы, которые влияют на резистентность к малярии, например, хемокиновые рецепторы Duffy, рецепторы

Таблица 555.1

Функциональная классификация гемоглобинов

Функциональная аномалия гемоглобина	Локализация замещения	Клиническая аномалия	Пример гемоглобина
Отсутствует	Поверхность	Отсутствует	G Philadelphia
Агрегация	Поверхность	Гемолитическая анемия	S
Нестабильный Hb	Внутри	Гемолитическая анемия	Köln
Повышенное сродство к O ₂	$\alpha_1\beta_2$ -контакт или терминаль β C	Эритроцитоз	Chesapeake
Пониженное сродство к O ₂	$\alpha_1\beta_2$ -контакт около гема	Цианоз	Kansas
Метгемоглобинемия	Проксимальный или дистальный гистидин	Цианоз	M
α -талассемия	Вариабельна	Гемолитическая анемия	Constant Spring
β -талассемия	Вариабельна	Гемолитическая анемия	Lepore

к Г-6-ФДГ, HLA-B53 и HLA-DRB1*1302. СКА обнаруживается в эндемичных по малярии районах (Северная Африка, Италия, Греция, Центральная Индия и Африка к югу от Сахары). В результате работорговли СКА распространилась также в Северную, Центральную и Южную Америку и район Карибского бассейна. Наиболее подвержены этому заболеванию выходцы из Африки, но оно также встречается у латиноамериканцев, арабов, индийцев и белых. В США частота заболевания составляет 1 случай на 625 живых новорожденных афроамериканцев. Тяжесть СКА в какой-то степени зависит от гаплотипа, специфичного для района происхождения мутации HbS: Сенегал, Бенин, Банту, Азия.

Патофизиология. HbS появляется в результате изменения одной пары оснований (замены тимина на аденин) в 6-м кодоне β -гена. В результате такой замены в положении 6 на молекуле β -глобина вместо глутамина кодируется валин. Здесь происходит изменение заряда, что делает возможным полимеризацию гемоглобина в условиях гипоксии. На способность HbS к полимеризации влияют такие факторы, как ацидоз, концентрация гемоглобина и сочетание HbS с другими гемоглобинами. 2,3-ДФГ и рН влияют на сродство к кислороду; увеличение 2,3-ДФГ и снижение рН усиливают полимеризацию. Концентрация гемоглобина оказывает менее выраженный эффект, более высокая концентрация усиливает полимеризацию. Влияние других гемоглобинов зависит от степени их гомологии с HbS; ниже приводятся гемоглобины в порядке убыва-

ния их способности к сополимеризации: S, C, D, O Arab, A, J, F. В настоящее время можно ожидать появления новых методик лечения СКА, учитывающих влияние на полимеризацию других гемоглобинов, внутриклеточного рН и средней клеточной концентрации гемоглобина. В результате разрыва мембраны, повышенной адгезивности серповидных ретикулоцитов и увеличения числа лейкоцитов СКА обычно ассоциируется с тромботической коагулопатией, которая делает заболевание более тяжелым.

Гомозиготность по гемоглобину S или S β^0 -талассемия

Дети, у которых имеется только HbS, обычно на всем протяжении жизни страдают от тяжелого интермиттирующего заболевания, которое сопровождается болевыми вазоокклюзионными приступами и, в конечном счете, приводит к развитию осложненной СКА (табл. 555.2). У некоторых детей с более высоким уровнем HbF заболевание протекает не так тяжело.

Клинические проявления. У новорожденных детей с СКА редко обнаруживаются клинические признаки СКА; в течение первых 2–4 мес. жизни медленно развивается гемолитическая анемия, которая протекает параллельно с заменой большей части HbF гемоглобином S. Другие клинические проявления обычно отсутствуют до 5–6-месячного возраста. Однако у детей с данным заболеванием обычно нарушена иммунная функция, к 6 мес. у

Таблица 555.2

Осложнения серповидноклеточной анемии

Осложнение	Гемоглобин SS*	Гемоглобин $\delta\beta^0$ -талассемия	Гемоглобин SC	Гемоглобин $\delta\beta^0$ -талассемия
Инфекция	++++	+++	+++	+
Острый грудной синдром	++++	++++	++++	++
Секвестрация крови в селезенке	++++	++++	++	0
Тяжелая анемия	++++	++++	+++	+
Инсульт	++++	++++	++	0
Приапизм	++++	++++	++++	++
Заболевания почек	++++	++++	+++	+
Кожные язвы	++++	++++	+	0
Аваскулярный некроз	++++	+++++	+++	+
Ретинопатия	++	++	++++	+

* Гемоглобинопатия SO Arab и гемоглобинопатия D протекают с одинаковой тяжестью.

многих развивается функциональная аспления, что создает высочайший риск бактериального сепсиса и летального исхода. К 5 годам 95 % детей с СКА имеет функциональную асплению. Острый дактилит в виде *синдрома ладонь–стопа* часто является первым явным признаком наличия СКА у ребенка. Следует быть внимательным к дактилиту у младенца для своевременного проведения гидратации и устранения боли. С этим синдромом ассоциируются такие признаки, как болезненное, обычно симметричное распухание рук и ног. Первопричиной данного заболевания является ишемический некроз малых костей, который предположительно обусловлен прекращением кровоснабжения костей из-за быстрого расширения костного мозга. В острой фазе серповидноклеточного дактилита рентгенограммы неинформативны, но впоследствии они показывают наличие обширного повреждения и репарации костей (рис. 555.1). Предвестниками тяжелого течения СКА являются анемия, приступы боли и дактилит до 2-летнего возраста.

Приступы острой боли являются наиболее частыми и выраженными проявлениями СКА. Большинство пациентов ежедневно ощущают некоторую боль. У детей с HbSS приступы сильной боли, требующие госпитализации и парентерального введения анальгетиков, в среднем случаются примерно 1 раз в год, но этот интервал варьируе-

лен. Некоторые пациенты никогда не испытывают сильной боли, в то время как у других настолько часто бывают болевые приступы, требующие госпитализации, что это серьезно ухудшает качество жизни. У маленьких детей боль часто возникает в конечностях; пациенты более старшего возраста испытывают боль в голове, груди, животе и спине. Боль имеет тенденцию повторяться в ограниченной локализации. Болевые приступы провоцируются интеркуррентными заболеваниями, сопровождаемыми лихорадкой, гипоксией и ацидозом, которые способствуют дезоксигенации HbS, но острая боль часто может возникать и без очевидного предшествующего события. Боль в брюшной полости, связанная с СКА, может имитировать острое хирургическое состояние.

Эпизоды выраженной вазоокклюзии у детей могут приводить к серьезным ишемическим повреждениям. Приступы острой боли могут закончиться инфарктом костного мозга или кости. У детей часто происходит инфаркт селезенки, который вызывает боль и способствует аутоспленэктомии. Легочный инфаркт, который часто ассоциируется с пневмонитом или микроскопической жировой эмболией (при инфаркте костного мозга), может привести к тяжелому клиническому состоянию, называемому *острым грудным синдромом*. Наиболее грозным острым осложнением являются инсульты, которые

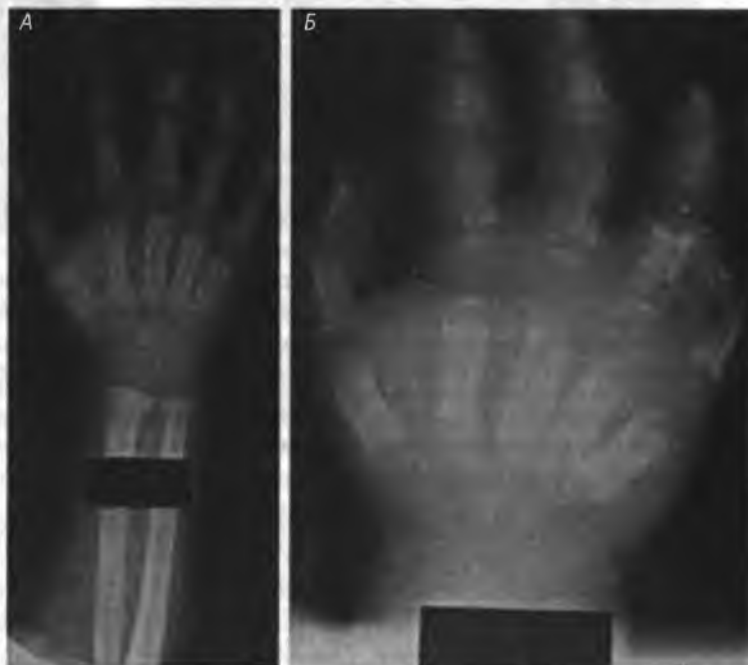


Рис. 555.1. Рентгенограмма младенца с СКА и острым дактилитом:

А — в начале заболевания кости имеют нормальный вид; Б — через 2 нед. четко видны деструктивные изменения и периостальная реакция

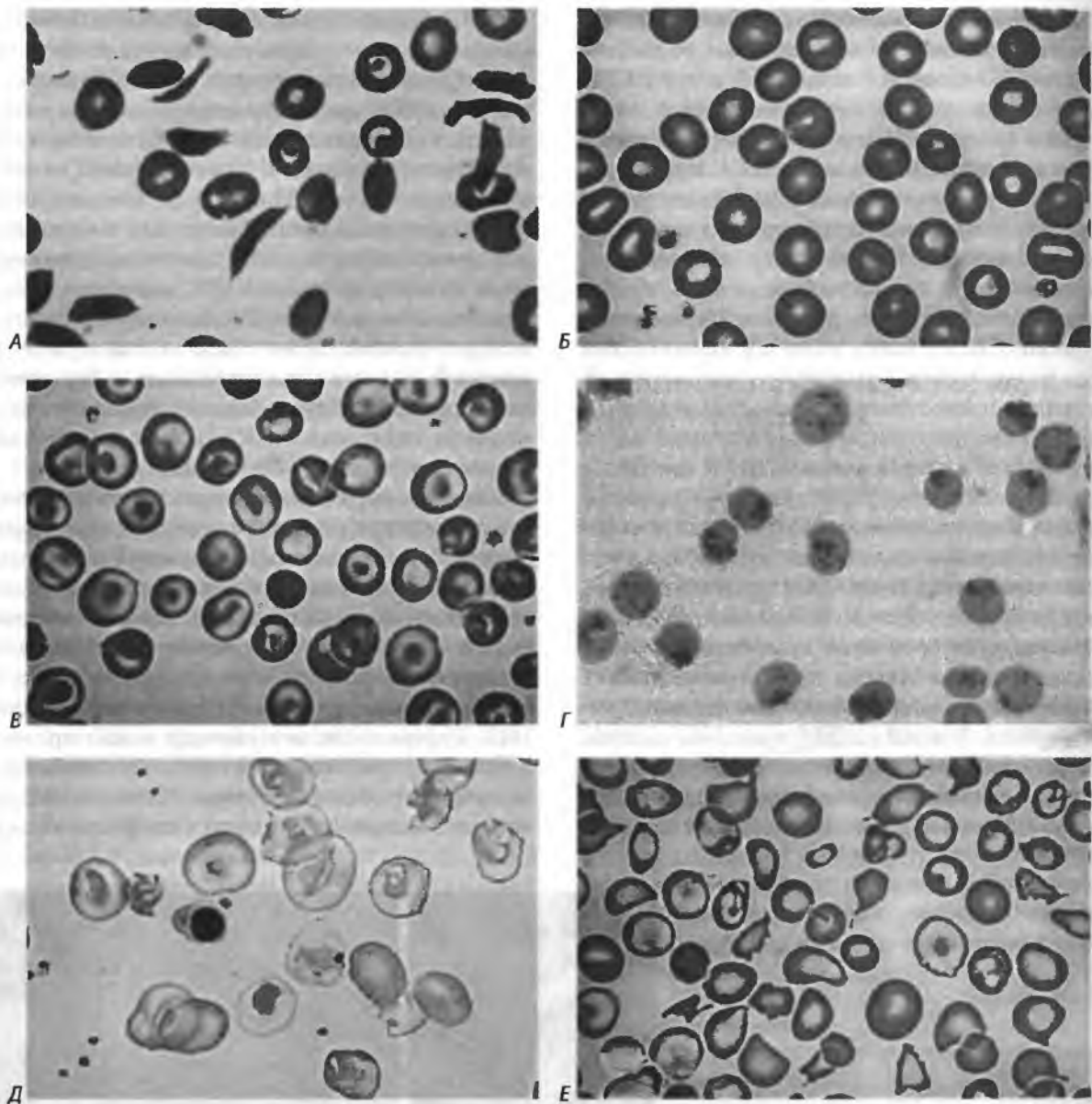


Рис. 555.2. Морфологические изменения эритроцитов при гемоглобинопатиях (Фото любезно предоставлены Dr. Jones Bolles. The ASH Collection. University of Washington, Seattle.):

А — СКА (HbSS): мишеневидные клетки и фиксированные клетки (необратимо серповидной формы); **Б** — носительство СКА (HbAS): нормальная морфология эритроцитов; **В** — гемоглобинопатия СС: мишеневидные клетки и изредка сфероциты; **Г** — врожденная анемия с тельцами Гейнца (нестабильный гемоглобин): эритроциты, окрашенные суправитальным красителем (крезиловым синим блестящим), имеют внутриклеточные включения; **Д** — гомозиготная β^0 -талассемия: выраженная гипохромия, наличие деформированных эритроцитов и нормобластов; **Е** — гемоглобинопатия Н (α -талассемия): наличие анизопокилоцитов и мишеневидных клеток

развиваются вследствие окклюзии сосудов мозга и могут быть причиной гемиплегии. У 10 % детей с СКА, главным образом предпоздогового и подросткового возраста, обнаруживаются последствия цереброваскулярной окклюзии. Повышенная ско-

рость кровотока, определяемая с помощью транскраниальных методов Доплера, свидетельствует о повышенном риске инсульта у таких пациентов, и это помогает выявлять детей, которые нуждаются в профилактическом лечении. Ишемические по-

вреждения также могут поражать миокард, печень и почки. Функция почек прогрессивно ухудшается из-за развития диффузного гломерулярного и тубулярного фиброза, для пациентов старше 5 лет характерна гипостенурия с полиурией. Иногда развивается почечный папиллярный некроз и нефротический синдром. Относительно частым осложнением является *приапизм*, который развивается вследствие депонирования крови в пещеристых телах и создает препятствие для венозного оттока.

Основными осложнениями СКА в первые 5 лет жизни являются бактериальный сепсис, секвестрация крови в селезенке или печени, острый грудной синдром, инфекция парвовирусом В19 и эпизодические вазоокклюзии. Иногда у детей могут быть приапизм, инсульт и хроническая секвестрация крови в селезенке с развитием тяжелой хронической анемии (рис. 555.2, А). Распространенным осложнением являются инфекции мочеполовой системы, которые могут приводить к бактеремии. Вирусная пневмония и реактивное заболевание дыхательных путей могут быстро развиваться в острый грудной синдром. Острая секвестрация крови в селезенке с наибольшей частотой происходит в возрасте от 6 мес. до 3 лет, она может начаться стремительно и привести к гибели. Наиболее частыми причинами смерти являются сепсис и острый грудной синдром.

У детей младшего возраста с HbSS может наблюдаться увеличение селезенки, обусловленное гемолитической болезнью, которое может перерасти в синдром *гиперспленизма*, утяжеляющий анемию и иногда сопровождающийся тромбоцитопенией. У младенцев и у детей младшего возраста с гемоглинопатией SS часто возникают эпизоды *острой секвестрации крови в селезенке*, особенно после острого лихорадочного состояния. По неизвестным причинам большое количество крови депонируется в селезенке, которая массивно увеличивается с быстрым развитием признаков недостаточности кровообращения. Переливание крови в острой фазе может спасти жизнь пациента. Измененная функция селезенки у детей младшего возраста с СКА является фактором, значительно повышающим восприимчивость к менингиту, сепсису и другим тяжелым инфекциям, вызываемым *Haemophilus influenzae*. При отсутствии специфических антител к полисахаридным капсульным антигенам этих микроорганизмов селезенка играет решающую роль в уничтожении этих бактерий после

их инвазии в кровь. Несмотря на то что у молодых пациентов с HbSS селезенка часто увеличена, ее фагоцитарная и ретикулоэндотелиальная функции значительно снижены. Дополнительным фактором риска у детей с СКА является дефицит сывороточных опсонин и альтернативного пути активации комплемента против пневмококков. Кроме того, дети с СКА имеют повышенную восприимчивость к остеомиелиту, вызываемому сальмонеллой (частично из-за костного некроза).

По мере того как дети становятся старше, у них чаще начинают проявляться другие осложнения СКА. Инсульт обычно наблюдается после 5 лет с пиком проявлений в возрасте 6–9 лет. Начиная с 5–10 лет учащаются вазоокклюзионные приступы, которые иногда протекают с тяжелыми симптомами. У некоторых детей развивается аваскулярный некроз головки бедренной кости, у других появляются камни в желчном пузыре, что требует холецистэктомии. Может возникнуть остеомиелит, вызванный сальмонеллой. При поступлении в школу больные дети входят в контакт с большим количеством инфекционных агентов, в том числе с парвовирусом, который может спровоцировать тяжелую анемию, характеризующуюся отсутствием ретикулоцитов в анемической фазе; часто возникает необходимость в переливании крови. Распространенным последствием болезни почек, вызываемой СКА, является энурез. Дети с СКА имеют низкие показатели успеваемости из-за регулярных пропусков занятий; у них появляются страхи, в том числе смерти, в связи с болезнью. Существует все больше свидетельств того, что у детей младшего возраста СКА вызывает тонкие повреждения головного мозга и у 25–30 % детей имеют место скрытые инсульты.

У подростков начинают проявляться некоторые хронические изменения в связи с СКА. У этих детей сохраняется риск развития всех осложнений раннего возраста. Кроме того, у молодых женщин повышается заболеваемость инфекционными болезнями мочевых путей, а у молодых мужчин — тяжелым приапизмом, ведущим к импотенции. Частые эпизоды острого грудного синдрома в раннем детстве могут впоследствии проявляться в виде легочной гипертензии. Боль в бедренных костях в этом возрасте может быть предвестником аваскулярного некроза. У подростков часто возникают кожные язвы, которые впоследствии становятся хроническими. Протеинурия является первым

признаком серповидноклеточной нефропатии; более чем у 12 % подростков развивается хроническое заболевание почек. Ретинопатия поражает 3 % пациентов с СКА и 30 % пациентов с гемоглобинопатией SC. Гифема при СКА требует экстренной медицинской помощи. У этих молодых мужчин и женщин сохраняется высокий риск инсульта.

Необходимо очень внимательно следить за развитием ребенка. К середине детского возраста большинство пациентов имеет недостаточную массу тела. У некоторых подростков отмечается выраженная задержка полового созревания, хотя большинство из них в конечном счете развиваются нормально. Плохой рост и задержка полового созревания могут быть следствием дефицита цинка у детей с СКА. Подросткам, которые вынуждены часто ложиться в больницу, имеют несколько хронических осложнений СКА и лишены достаточной социальной поддержки, чрезвычайно трудно справиться с проблемой.

Как и при других формах хронической гемолитической анемии, при гемоглобинопатии SS существует высокий риск быстрого падения уровня гемоглобина (апластический криз), вызванного инфекцией парвовирусом В19 и представляющего потенциальную угрозу жизни (см. т. 3, гл. 298). У детей более старшего возраста неизменно присутствует кардиомегалия, частично обусловленная серповидноклеточной кардиомиопатией. Повышенное всасывание железа способствует разрушению паренхимы печени, поджелудочной железы и тканей сердца. У подростков и более взрослых пациентов (в редких случаях — у детей 5 лет) образуются камни в желчном пузыре, что проявляется соответствующими симптомами.

Лабораторные исследования. СКА следует предполагать у всех пациентов с клиническими проявлениями этой болезни независимо от их этнического происхождения (см. табл. 555.2). Общий анализ крови обычно выявляет повышенное количество ретикулоцитов (5–15 %), верхнюю границу нормы для лейкоцитов или ее превышение (12 000–20 000/мм³), нормальный MCV (если нет талассемического гемоглобина), анемию от легкой до умеренной (5–9 г/дл), число тромбоцитов от нормального до умеренного и нормальную лейкоцитарную формулу (иногда с преобладанием нейтрофилов); при тяжелой анемии могут обнаруживаться ядерные эритроциты. Диагноз СКА предполагается при обнаружении в мазке периферической крови ми-

шеневидных эритроцитов, пойкилоцитов, гипохромазии, серповидных эритроцитов, ядерных эритроцитов и телец Хауэлла–Жолли (см. рис. 555.2, А) и подтверждается электрофорезом гемоглобина или хроматографией под высоким давлением. Костный мозг характеризуется выраженной гиперплазией с преобладанием эритроидных клеток. При наличии вариантных гемоглобинов общий анализ крови выявляет лишь незначительные изменения, для идентификации заболевания следует использовать дальнейшие диагностические исследования.

Рентгенограмма может выявить характерные для СКА изменения в теле позвонков, незначительное расширение полостей костного мозга, остеопороз и, в некоторых случаях, склероз длинных костей и головок бедренных костей. Концентрационная способность почек обычно понижена.

Диагностика. В США диагноз СКА ставится при рождении при скрининговом обследовании новорожденных (табл. 555.3), которое проводится во многих штатах. Эти скрининговые программы выявляют аномальные гемоглобины с помощью электрофореза гемоглобина или хроматографии под высоким давлением. Для подтверждения диагноза после рождения проводятся исследования на наличие HbS или вариантов гемоглобинов. Новорожденные дети, у которых при скрининге был обнаружен HbFS, могут также иметь S δ β ⁰-талассемию или S-наследственное персистирование фетального гемоглобина (НПФГ); для обнаружения некоторых вариантов гемоглобина требуются дальнейшие диагностические исследования. Возможна и пренатальная диагностика, если оба родителя являются носителями СКА эритроцитов. Большинство афроамериканцев репродуктивного возраста не знает свой статус по данному заболеванию, что создает проблемы, поскольку 1 из 14 афроамериканцев является носителем этого заболевания. Латиноамериканцы и представители других национальностей тоже почти никогда не подозревают о своей гетерозиготности по HbS, HbC или по носительству талассемии.

Дифференциальная диагностика. Различные клинические проявления СКА, например боль в конечностях, шум в сердце, гепатоспленомегалия и анемия, могут быть характерными и для других заболеваний — ревматической лихорадки или ревматоидного артрита, остеомиелита и лейкоза. У пациентов, у которых с помощью электрофореза выявлен HbSS и имеется сопутствующий микро-

цитоз (MCV менее 78 фл), можно также предположить железодефицит или сочетание HbS с α - или β^0 -талассемией.

Таблица 555.3

Скрининг новорожденных на гемоглинопатию

Электрофорез гемоглибина	Гемоглинопатия
FA	Норма
FAS	Носительство СКА
FSA	$\delta\beta^+$ -талассемия
FS	СКА или $S\beta^0$ -талассемия
FSC	СКА
FSV	S-вариант (D, O Agab и др.)
F	β^0 -талассемия
E	EE, E β^0 -талассемия
FA Bart	α -талассемия

Лечение СКА направлено на предупреждение осложнений и оптимизацию здоровья и выработку стратегии, помогающей ребенку справиться с заболеванием. Все дети с СКА должны быть иммунизированы конъюгированной пневмококковой вакциной и всеми другими обычными вакцинами детского возраста. В возрасте 2 мес. всем детям назначается пенициллинопрофилактика (по 125 мг 2 раза в день). Для врачей и для тех, кто ухаживает за этими детьми, очень важно понимать, каким рискам подвергаются дети с данным заболеванием. Тех, кто ухаживает за ребенком, необходимо научить правильно измерять температуру тела, оценивать заболевание, пальпировать селезенку и распознавать симптомы анемии и инсульта. Должно быть обеспечено адекватное и надежное медицинское обслуживание. В 3-летнем возрасте доза пенициллина увеличивается до 250 мг 2 раза в день. Существуют некоторые разногласия по поводу того, когда следует прекращать пенициллинопрофилактику: одни врачи считают, что в возрасте 5 лет, другие — в более старшем возрасте. Из-за тромботического характера серповидных гемоглибинов и короткого времени жизни (быстрой обрабатываемости) эритроцитов, рекомендуется дополнительно назначать фолаты.

Несмотря на то что имеются свидетельства успешного амбулаторного лечения детей с лихорадкой старше 6 мес., такой подход не рекомендуется. Амбулаторное лечение допускается в возрасте 18–24 мес. лишь в тех случаях, когда лечащий врач

хорошо знает пациента, когда есть возможность в любое время вернуться в клинику для продолжения лечения и когда врач и родители уверены в том, что самочувствие ребенка позволяет лечить лихорадочное заболевание амбулаторно. В этом случае требуется тщательное обследование: общий анализ крови, исследование культуры крови, культуры мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки; назначение цефтриаксона. Дети, у которых выявлены какие-либо физикальные симптомы, высокая температура тела или в анамнезе имеются эпизоды сепсиса или спленэктомия, должны быть госпитализированы.

Лечение боли у детей с СКА требует терпеливого отношения и внимания к деталям (см. также т. 1, гл. 25, и т. 2, гл. 131). Болевые приступы могут начаться у детей в раннем возрасте, и лица, ухаживающие за такими детьми, должны знать, как справиться с этим симптомом и когда обращаться за медицинской помощью. Опиатные средства (обычно ацетаминофен с кодеином) следует назначать в ограниченных дозах, чтобы не маскировать картину заболевания и позволить правильно оценить состояние ребенка, если болевой приступ будет продолжаться. Лечение в дневном стационаре можно проводить без госпитализации, которая часто бывает необходимой. Дети старше 7–10 лет должны уметь пользоваться обезболивающим устройством. Опиат должен назначаться вместе с нестероидным противовоспалительным препаратом. В большинстве случаев опиатные средства постепенно отменяют через 3–4 дня. При резком прекращении приема препарата может наблюдаться синдром отмены. Необходимо выяснить причину болевых симптомов и проводить мониторинг пациента на другие осложнения СКА с соответствующим лечением.

Переливание крови показано при остром грудном синдроме, инсульте, для предупреждения инсульта, при тяжелой анемии, секвестрации крови в селезенке и перед операцией. Некоторым пациентам переливание назначается при хронических болевых синдромах; оно проводится вместе с психотерапией в рамках программы адаптации. Переливание крови обычно не устраняет ишемических повреждений, но предупреждает развитие большей части проявлений СКА. Даже при регулярной трансфузионной поддержке у детей все же может развиваться транзиторная мозговая ишемия, а также аваскулярный некроз (головки бедренной и плечевой кости).

Детям с HbSS или S β^0 -талассемией, у которых существует самый высокий риск развития инсульта, должен проводиться мониторинг с помощью транскраниальных доплеровских измерений, как рекомендовано исследованиями STOP (Stroke Prevention Trial — исследование, направленное на предупреждение инсульта). Данные мероприятия осуществляются в специализированном центре под руководством врача, знакомого с СКА, трансфузионной терапией, мониторингом инсульта и трансфузионных осложнений. Повышенная скорость кровотока в церебральных артериях (более 200 см/с), определяемая транскраниальным доплеровским методом, является показанием для переливания крови с целью поддержания HbS на уровне менее 30 %. Всем детям с СКА необходимо определить фенотип эритроцитов в раннем детстве и переливать фенотипически частично совместимые (по крайней мере, для C, E и Kell) эритроцитные продукты с уменьшенным содержанием лейкоцитов.

Лекарственная терапия с использованием гидроксимочевины успешно повышает уровень HbF и снижает тяжесть проявлений СКА у взрослых. Проведено несколько исследований лечения детей гидроксимочевиной с обнадеживающими результатами. В одном исследовании не обнаружено вредного влияния на рост, прибавку массы тела и половое созревание. Однако пока еще не проводилось обширного рандомизированного исследования эффективности и безопасности длительного применения гидроксимочевины для лечения детей. Лечение детей с осложнениями СКА (см. табл. 555.2) обычно начинают с дозы 15 мг/кг/сут, при переносимости препарата дозу постепенно увеличивают до максимум 30 мг/кг/сут. На всем протяжении приема этого лекарства необходимо по крайней мере 1 раз в месяц делать общий анализ крови, проверять функцию печени и контролировать уровень HbF. Показателями ответа на лечение и его эффективности являются увеличение MCV до более 100 фл/дл, снижение уровня лейкоцитов до нижней границы нормы и повышение уровня HbF. Повышение уровня HbF может варьировать, но обычно составляет 10–25 %. HbF неравномерно распределен в эритроцитах, он существует в виде клонов F-клеток. Тяжесть заболевания снижается у детей с умеренно повышенным уровнем HbF. В настоящее время проводятся клинические испытания других методов лечения.

Трансплантация костного мозга — единственный способ лечения СКА, но она применима лишь у детей моложе 16 лет, у которых имеются HLA-совместимые сибсы. Благодаря совершенствованию режимов трансплантации существующая ранее проблема частых неврологических осложнений при трансплантации сведена до минимума. Летальность составляет 5 %. У некоторых пациентов была использована инновационная трансплантация, так называемый немиелоаблативный метод. Данный метод создает стабильную химеру стволовой клетки с избыточной фенотипической экспрессией здорового трансплантата, что устраняет симптомы у пациента. Такой режим не вызывает значительной миелосупрессии или иммунодефицита, которые наблюдаются при полной пересадке трансплантата. Этот метод предполагается ввести в практику только после того, как будет доказано, что химерный трансплантат обладает долговременной стабильностью.

Другие экспериментальные методы лечения направлены на повышение внутриклеточной гидратации, снижение адгезии эритроцитов, уменьшение вязкости крови, повышение уровня азотной кислоты и уменьшение тромбоза. В будущем ожидается появление комбинированной терапии, представляющей собой сочетание нескольких лечебных методик.

Другие серповидноклеточные синдромы. Кроме гемоглобинопатии SS распространены также гемоглобинопатия SC, S β^0 - и S β^+ -талассемия. Иные гемоглобинопатии — SD, SO, Arab и другие варианты — являются гораздо менее распространенными. S β^0 -талассемия представляет собой тяжелую СКА. HbSC не полимеризуется, как HbSS, но присутствие кристаллов HbC нарушает ионный транспорт через мембрану и вызывает обезвоживание клетки, результатом чего является изменение формы — клетка становится серповидной. Дети с HbSC могут иметь такие же симптомы и осложнения, как при тяжелой гемоглобинопатии SS, но реже, чем в последнем случае. У этих детей отмечаются более высокая концентрация гемоглобина и более высокие показатели роста. Однако у них более высокое содержание жира в костном мозге, что может привести к более тяжелому острому грудному синдрому и к нарушению функции органов, вызванной жировой эмболией в результате некроза костного мозга. Отмечается также повышенная склонность к ретинопатии и гиперсплениз-

му. Несмотря на нормальный внешний вид, у таких детей могут иметь место все хронические осложнения СКА. $S\beta^+$ -талассемия является более легкой формой СКА с гораздо более редкими тяжелыми проявлениями.

555.2. НОСИТЕЛЬСТВО СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ (ГЕМОГЛОБИН AS)

Распространенность СКА в мире вариабельна; в США она составляет 7–10 % среди афроамериканцев. Доля HbS у большинства индивидумов с HbAS, выявляемая с помощью электрофореза, составляет 35–45 %; на это оказывает влияние α -талассемия, распространенная среди этой части населения. У лиц с α -талассемией происходит делеция двух α -генов с образованием в результате 25–30 % HbS. Продолжительность жизни у людей с такой аномалией нормальная, серьезные осложнения очень редки. Общий анализ крови в нормальных пределах (см. рис. 555.2, B). Диагноз ставят на основании данных электрофореза гемоглобина.

Осложнения носительства СКА включают в себя внезапную смерть при тяжелой физической нагрузке, инфаркт селезенки, развивающийся при нахождении на большой высоте, гематурию, гипостенурию, бактериурию и внутриглазные кровоизлияния, ведущие к слепоте. С носительством СКА ассоциируется редкая форма рака — карцинома почечного мозгового слоя. Большая часть этих осложнений пока еще недостаточно изучена, что затрудняет консультирование пациентов. В большинстве случаев дети не имеют ограничений активности. Наибольший риск данное заболевание представляет для потомства, лица с данным заболеванием и их семьи должны получить консультацию педиатра.

555.3. ДРУГИЕ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гемоглобин С. Мутация в HbC происходит в там же, что и в HbS, с той разницей, что в HbC глутамин замещается не валином, а лизином. В США HbAC встречается у афроамериканцев с частотой 1:50, а HbCC — 1:5000. Гемоглинопатия AC протекает без симптомов. Гемоглинопатия CC может проявляться легкой анемией, спленомегалией и холелитиазом; в редких случаях происходит спонтан-

ный разрыв селезенки. Превращения эритроцитов в серповидные не наблюдается. Диагноз обычно ставят при скрининговом обследовании новорожденных. HbC кристаллизуется, разрушая мембрану эритроцитов (см. рис. 555.2, B).

Гемоглобин E ($\alpha_2\beta_2^{26\text{Глу-Лиз}}$). Это вторая по распространенности мутация глобина. Мутация гемоглобина активирует криптическую точку сплайсинга, что снижает эффективность процессинга мРНК. Существует два других гемоглобина с аналогичным дефектом процессинга РНК: гемоглобины Knossos и Malay; иногда эти дефекты называют талассемическими гемоглинопатиями из-за неэффективного эритропоэза в результате мутации гемоглобина. Гетерозиготы по данному заболеванию бессимптомны, гомозиготы имеют слабую микроцитарную анемию. Фенотип изменяется при сонаследовании α -талассемии.

Гемоглобин D. Существует 16 вариантов HbD; из них только один — D-Punjab (Los Angeles) — в сочетании с HbS дает симптомы СКА. Этот редкий гемоглобин обнаруживается у 1–3 % населения Западной Индии и у некоторых европейцев, имеющих связь с Индией. Гетерозиготы по HbD не имеют клинических симптомов. У гомозигот обнаруживается анемия от легкой до умеренной со спленомегалией.

555.4. НЕСТАБИЛЬНЫЙ ГЕМОГЛОБИН

Выявлено около 200 редких нестабильных гемоглобинов; наиболее распространенным из них является Köln. Предполагается, что у большинства лиц патология гемоглобина не является наследственной, а происходит в результате новых мутаций. Наиболее изучены гемоглобины, мутации которых вызывают нестабильное связывание гема, что в конечном итоге приводит к денатурации молекулы гемоглобина. Денатурированный гемоглобин визуально определяется при тяжелом гемолизе или после спленэктомии в виде телец Гейнца. В отличие от телец Гейнца, обусловленных действием токсинов, телец Гейнца, ассоциированные с нестабильным гемоглобином, присутствуют в ретикулоцитах и более старших красных клетках (см. рис. 555.2, Г). Симптоматика у гетерозигот отсутствует.

У детей-гомозигот в раннем детстве обнаруживается анемия и спленомегалия или необъяснимая гемолитическая анемия. Гемолиз усиливается при лихорадке, при наличии некоторых нестабильных

гемоглинов вызывается приемом препаратов-окислителей (аналогичных Г-6-ФДГ). Если селезенка функционирует нормально, то мазок периферической крови будет почти в норме или покажет только гипохромазию и базофильную пунктацию. Диагноз ставят на основании обнаружения телец Гейнца, нестабильности гемоглобина или аномальных результатов электрофореза (хотя некоторые нестабильные гемоглобины могут иметь нормальную подвижность).

Лечение поддерживающее. Трансфузия требуется во время гемолитических эпизодов в тяжелых случаях заболевания. Не рекомендуется прием препаратов-окислителей; необходима добавка фолатов. Выполняется спленэктомия, но предварительно следует подумать о возможных осложнениях, включая бактериальный сепсис и развитие легочной гипертензии.

555.5. АНОМАЛЬНЫЕ ГЕМОГЛОБИНЫ, ИМЕЮЩЕЕ ПОВЫШЕННОЕ СРОДСТВО К КИСЛОРОДУ

Известно более 110 гемоглинов с повышенным сродством к кислороду. В данном случае мутации влияют на конфигурацию гемоглобина при оксигенации и дезоксигенации. Структура гемоглобина меняется в оксигенированном и дезоксигенированном состоянии. Дезоксигенированное называется состоянием Т (от англ. *tense* — напряженный) и стабилизируется 2,3-ДФГ. При полной оксигенации гемоглобин переходит в состояние R (от англ. *relaxed* — расслабленный). Точные молекулярные взаимодействия между этими двумя состояниями не установлены. Гемоглобин с высокой аффинностью к кислороду является результатом мутаций, которые стабилизируют форму R или дестабилизируют форму Т. Между этими формами существуют сложные взаимодействия, механизм мутаций пока не выяснен. В большинстве случаев гемоглобины идентифицируются с помощью электрофореза; в контролируемых условиях измерение P_{50} показывает насыщение гемоглобина на 20 %, что соответствует P_{O_2} 9–21 мм рт. ст. против нормального значения 23–29 мм рт. ст. При таком сниженном P_{50} большая часть таких гемоглинов вызывает эритроцитоз с уровнем гемоглобина 17–20 г/дл. Уровень ЭПО и 2,3-ДФГ нормальный. Пациенты обычно не имеют выраженных симптомов и не

нуждаются во флеботомии. После флеботомии из-за низкого содержания гемоглобина могут возникнуть проблемы с доставкой кислорода.

555.6. АНОМАЛЬНЫЕ ГЕМОГЛОБИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЦИАНОЗУ

Это редко встречающиеся варианты гемоглинов. Основная группа представлена гемоглобинами М, которых существует 7 вариантов. Все мутации в вариантах HbM происходят в α - или β -цепях в гемовом кармане молекулы гемоглобина. 6 из 7 вариантов данного гемоглобина имеют тирозиновый остаток, который образует ковалентную связь с гемовым железом, стабилизируя его в окисленной форме. Такие нестабильные гемоглобины ведут к гемолитической анемии, которая наиболее сильно выражена при мутациях в β -цепях. Если тирозин находится на α -цепи (HbM Boston, Iwate), то у таких детей цианоз отмечается с момента рождения без каких-либо других признаков или симптомов. У детей с мутациями в β -цепях цианоз появляется в более позднем младенческом возрасте в результате переключения на фетальный гемоглобин (HbM Saskatoon, Hyde Park, Milwaukee). Аномальные гемоглобины наследуются по аутосомно-доминантному типу и выявляются при электрофорезе с использованием специальных методик и с помощью жидкостной хроматографии высокого давления. Лечение не существует; дети с β -формой должны избегать приема препаратов-окислителей.

Гемоглобины с низким сродством вызывают менее выраженный цианоз, чем HbM. Замещение аминокислот дестабилизирует оксигемоглобин и приводит к снижению насыщения кислородом. Из этих гемоглинов наиболее полно охарактеризованы Hb Kansas и Beth Israel.

555.7. НАСЛЕДСТВЕННАЯ МЕТГЕМОГЛОБИНИЯ

Железо в гемоглобине обычно присутствует в двухвалентной форме (Fe^{2+}), что имеет первостепенное значение для переноса кислорода. В физиологических условиях происходит медленная постоянная потеря электронов с высвобождаемым кислородом, трехвалентное железо (Fe^{3+}) соединяется с водой, образуя метгемоглобин (MnHb). Основным внутриклеточным механизмом снижения уровня MnHb яв-

ляется цитохром b5. По эффективности этот механизм более чем в 100 раз превышает образование МНг, и, как правило, только 1 % гемоглобина находится в трехвалентном состоянии.

Количество МНг в эритроцитах может увеличиваться под действием токсических веществ или при отсутствии восстановительных путей (дефицит НАДФ-цитохром-b5-редуктазы). Токсическая метгемоглобинемия является гораздо более частым заболеванием, чем наследственная. Дети особенно уязвимы к окислению гемоглобина, потому что уровень цитохром-b5-редуктазы у них составляет 50 % от уровня взрослого человека, HbF более чувствителен к окислению, чем HbA, а более щелочная среда ЖКТ ребенка способствует росту нитритпродуцирующих грамотрицательных бактерий. Когда уровень МНг превышает 1,5 г/сут, появляется заметный цианоз (15 %); уровень МНг 70 % является смертельным. Уровень МНг обычно указывается в процентах от нормального гемоглобина, токсический уровень ниже при более низком уровне гемоглобина. Случаи метгемоглобинемии также описаны у младенцев, которым дают воду и пищу с высоким содержанием нитратов и анилиновые зубные гели или другие химикаты, и у некоторых младенцев с тяжелым гастроэнтеритом и ацидозом. МНг может окрашивать кровь в коричневый цвет.

Наследственная метгемоглобинемия с дефицитом НАДФ-цитохром-b5-редуктазы. Эти редкие заболевания классифицируются по четырем типам. При 1-м типе (наиболее распространенном) дефицит активности НАДФ-цитохром-b5-редуктазы отмечается только в эритроцитах. 2-й тип характеризуется дефицитом этого фермента во всех тканях и проявляется в младенческом возрасте энцефалопатией, замедлением умственного развития, спастичностью, микроцефалией и задержкой роста. При 3-м типе данного заболевания дефицит имеет место в лейкоцитах, тромбоцитах и эритроцитах, а при 4-м типе в эритроцитах отмечается только дефицит цитохрома b5.

Интенсивность *клинических проявлений* цианоза меняется в зависимости от времени года и питания. Время появления цианоза также подвержено вариациям; у некоторых пациентов он проявляется с момента рождения, у других — только в подростковом возрасте. Несмотря на то что 50 % общего циркулирующего гемоглобина может существовать в виде нефункционального МНг, у таких пациентов очень редко наблюдается кардиореспираторная

недостаточность, за исключением случаев физического напряжения.

Ежедневный прием внутрь аскорбиновой кислоты (200–500 мг/сут, в несколько приемов) постепенно снижает уровень МНг до 10 % и цианоз на всем протяжении лечения. Постоянный прием аскорбиновой кислоты в высоких дозах может вызвать гипероксалурию и образование камней в почках. Аскорбиновая кислота не показана при токсической метгемоглобинемии. В данном случае используется внутривенное введение метиленового синего (начальная доза 1–2 мг/кг). В качестве поддерживающей терапии назначается прием этого средства внутрь в дозе 3–5 мг/кг/сут. Метиленовый синий не рекомендуется пациентам с дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы; это неэффективно и может вызвать тяжелый окислительный гемолиз.

555.8. СИНДРОМЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПЕРСИСТИРОВАНИЯ ФЕТАЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА

Эти синдромы представляют собой форму талассемии: мутация связана со снижением продуцирования β - и δ -глобинов вместе или по отдельности. Заболевание характеризуется диспропорцией синтеза α -/ $\text{не-}\alpha$ цепей (см. п. 555.9), типичной для талассемии. Описано более 20 вариантов НПФГ: делеционный, $\delta\beta^0$ (Black, Ghanaian, Italian), недеletionный (Tunisian, Japanese, Australian), связанный с β -глобиновым кластером (British, Italian-Chinese, Black), несвязанный с β -глобиновым кластером (Atlanta, Czech, Seattle) и др. Формы $\delta\beta^0$ характеризуются выпадением целых последовательностей δ - и β -генов; самым распространенным в США является вариант Black (НПФГ-1). В результате делеции δ - и β -генов продуцируется только γ -глобин с образованием HbF. У гомозигот проявления талассемии отсутствуют. Определяется только HbF с очень легкой анемией и незначительным микроцитозом. Когда HbF наследуется в сочетании с другими вариантами гемоглобинов, его содержание повышается и составляет 20–30 %; при наследовании вместе с HbS серповидноклеточная гемоглинопатия имеет лишь слабую выраженность. При сочетании НПФГ с HbSS был зарегистрирован аваскулярный некроз головки бедренной кости.

555.9. ТАЛАССЕМИЯ

Талассемия — наиболее частое генетическое нарушение в мире. Неизвестно, что повлияло на столь широкое распространение, но предполагается, что оно связано с географией малярии. У детей с талассемией эритроциты имеют укороченную продолжительность жизни, HbF сохраняется в них до более позднего возраста, чем обычно, и эритроциты более чувствительны к окислению.

Эпидемиология. Хотя известно более 200 мутаций, приводящих к β -талассемии, большинство из них встречается редко. Более 80 % известных талассемических мутаций происходит на 20 общих аллелях; 3 % населения земного шара имеют гены β -талассемии, 5–10 % проживающих в Юго-Восточной Азии являются носителями генов α -талассемии. В отдельно взятом районе имеется меньше общих аллелей.

Патофизиология. Мутации при β -талассемии включают делеции гена глобина, мутации промоторного участка, мутации терминальных участков, в точках сплайсинга и другие редко встречающиеся мутации. α -талассемия характеризуется относительно малым числом мутаций, в основном это делеции. Выборочные характеристики талассемий приведены в табл. 555.4. Ключевым фактором талассемий является дисбаланс глобиновых цепей. Талассемические мутации нарушают созревание эритроцитов в костном мозге, результатом чего является неэффективный эритропоэз; костный мозг гиперактивен, но при этом имеется относительно мало ретикулоцитов и наблюдается тяжелая анемия. При β -талассемии существует избыток α -глобиновых цепей по сравнению с количеством β - и γ -глобиновых цепей; образуются α -глобиновые тетрамеры (α_4), и эти включения взаимодействуют с мембраной эритроцита, укорачивая его жизнь, что приводит к анемии и повышенному продуцированию эритроидных клеток. γ -глобиновые цепи продуцируются в нормальных количествах, приводя к повышенному уровню HbF ($\alpha_2\gamma_2$). δ -глобиновые цепи также продуцируются в нормальных количествах, что приводит к повышенному уровню HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) при β -талассемии. При α -талассемии отмечается меньше α -глобиновых цепей и избыток β - и γ -глобиновых цепей. Эти избыточные цепи образуют гемоглобин Barts (γ_4) во внутриутробном периоде и HbH (β_4) после рождения. Эти аномальные гемоглобины не

являются летальными, но вызывают внесосудистый гемолиз.

Гомозиготная β^0 -талассемия (большая талассемия, анемия Кули)

Клинические проявления. Без лечения у таких детей обычно обнаруживают симптомы прогрессирующей гемолитической анемии с сильной слабостью и сердечной декомпенсацией в течение второго полугодия жизни. В зависимости от вида мутации и объема продуцирования HbF при большой талассемии на 2-м месяце или на 2-м году жизни (редко — позже) возникает необходимость в трансфузиях, что определяется способностью ребенка компенсировать степень анемии. При уровне гемоглобина 4 г/дл или меньше у большинства младенцев и более старших детей развивается сердечная декомпенсация. Позднее при тяжелой анемии у детей отмечаются утомляемость, плохой аппетит и вялость. Такая картина обычно наблюдалась до того, как трансфузии стали стандартным методом лечения. Классические проявления болезни с характерными изменениями лица, патологическими переломами, выраженной гепатоспленомегалией и истощением все еще наблюдаются у детей в некоторых развивающихся странах. Селезенка может увеличиться настолько, что создает механический дискомфорт (вторичный гиперспленизм). Существуют признаки неэффективного эритропоэза (рис. 555.3): расширенные медуллярные пространства (с массивным расширением костного мозга лица и черепа), экстрамедуллярный гемопоэз и огромная потребность в калориях. Гепатоспленомегалия может нарушать питательные функции. Сочетание бледности, гемосидероза и желтухи обуславливает зеленовато-коричневый цвет лица. Вследствие анемии увеличивается всасывание железа с развитием токсичного эффекта, который приводит к дальнейшим осложнениям, если ребенок проживет достаточно времени, чтобы дать им развиться. С введением трансфузионной терапии многие из этих признаков становятся менее выраженными и более редкими, однако возникает новое осложнение — трансфузионный гемосидероз.

Многие осложнения талассемии, наблюдаемые в настоящее время в развивающихся странах, являются результатом перегрузки железом: фиброз и цирроз печени; сахарный диабет в результате нарушения функции β -клеток поджелудочной

Таблица 555.4

Талассемии

Талассемия	Генотип глобина	Симптомы	Выраженность	Электрофорез гемоглобина
<i>α-талассемия</i>				
Делеция 1 гена	- α / α , α	Норма	Норма	Новорожденные: Bart 1–2 %
Делеция 2 генов	- α / α , α , α	Микроцитоз, легкая гипохромазия	Норма, легкая анемия	Новорожденные: Bart 5–10 %
Делеция 3 генов гемоглобин Н	- α / α , α	Микроцитоз, гипохромный	Легкая анемия, без трансфузии	Новорожденные: Bart 20–30 %
Делеция 2 генов + Constant Spring	- α / α , α ^{Constant Spring}	Микроцитоз, гипохромный	Анемия от умеренной до тяжелой, трансфузия, спленэктомия	2–3 % Constant Spring, 10–15 % HbH
Делеция 4 генов	- α / α , α	Анизоцитоз, пойкилоцитоз	Водянка плода	Новорожденные: 89–90 % Bart с Gower-1, Gower-2 и Portland
Неделеционный вариант	α , α / α , α ^{вариант}	Микроцитоз, легкая анемия	Норма	1–2 % вариантного гемоглобина
<i>β-талассемия</i>				
β ⁰ или β ⁺ гетерозиготность: носительство	β ⁰ /A, β ⁺ /A	Вариабельный микроцитоз	Норма	Повышенный A ₂ , вариабельное повышение F
β ⁰ -талассемия	β ⁰ /β ⁰ , β ⁺ /β ⁰ , E/β ⁰	Микроцитоз, ядерные эритроциты	Зависимость от трансфузии	F 98 %, A ₂ 2 %; E 30–40 %
Тяжелая β ⁺ -талассемия	β ⁺ /β ⁺	Микроцитоз, ядерные эритроциты	Зависимость от трансфузии/промежуточная талассемия	F 70–95 %, A ₂ 2 %, следы A
«Немая» форма	β ⁺ /A	Микроцитоз	Нормальное с микроцитозом	A ₂ 3,3–3,5 %
	β ⁺ /β ⁺	Гипохромия, микроцитоз	Анемия от легкой до умеренной	A ₂ 2–5 %, F 10–30 %
Доминантная (редко)	β ⁰ /A	Микроцитоз, аномальные эритроциты	Умеренно тяжелая анемия, спленомегалия	Повышены F и A ₂
δ-талассемия	A/A	Норма	Норма	A ₂ отсутствует
(δβ) ⁰ -талассемия	(δβ) ⁰ /A	Гипохромия	Легкая анемия	F 5–20 %
(δβ) ⁺ -талассемия Lepore	β ^{Lepore} /A	Микроцитоз	Легкая анемия	Lepore 8–20 %
Lepore	β ^{Lepore} /β ^{Lepore}	Микроцитоз, гипохромный	Промежуточная талассемия	F 80 %, Lepore 20 %
γδβ-талассемия	(γ ^A δβ) ⁰ /A	Микроцитоз, микроцитарный, гипохромный	Умеренная анемия, спленомегалия, у гомозигот — промежуточная талассемия	F и A ₂ уменьшены по сравнению с δβ-талассемией
γ-талассемия	(γ ^A γ ^G) ⁰ /A	Микроцитоз	Незначительная, если не гомозиготное состояние	Уменьшение F
<i>Наследственное персистирование фетального гемоглобина</i>				
Делеционное	A/A	Микроцитарность	Легкая анемия	У гомозигот F 100 %
Неделеционное	A/A	Норма	Норма	F 20–40 %

железы; замедление роста и гипогонадотропное недоразвитие половых желез в результате нарушения функции гипофиза, яичек и яичников; дисфункция параситовидной железы проявляется гипокальциемией и остеопорозом: со стороны сердца развиваются такие осложнения, как

аритмии, миокардит и трудно поддающаяся лечению сердечная недостаточность. Большинство, если не все эти осложнения, можно предупредить, если последовательно использовать хелатор железа. Однако лечение хелаторами ведет к своим осложнениям.

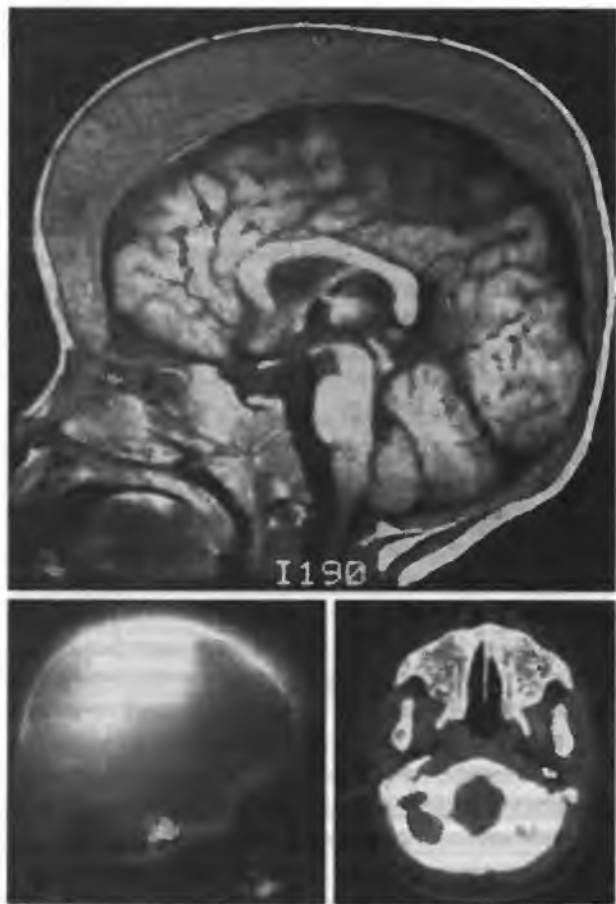


Рис. 555.3. Неэффективный эритропоэз у 3-летнего пациента с большой талассемией, которому не было сделано переливания. На МРТ — массивное расширение диплоических пространств черепа; на обзорном рентгеновском снимке — трабекулы; на КТ — облитерация (заращение) максиллярных синусов гемопоэтической тканью

Лабораторные исследования. Ребенок рождается только с НбF или, в некоторых случаях, с НбF и НбE (гетерозиготность по β^0 -талассемии). При β^0 -талассемии в конечном счете развивается тяжелая анемия, обнаруживается мало ретикулоцитов, много ядерных эритроцитов и микроцитоз в мазке крови, где почти нет нормальных эритроцитов (см. рис. 555.2, Д). Без переливания крови уровень гемоглобина прогрессивно падает до менее 5 г/дл. Уровень непрямой фракции билирубина обычно повышен, но другие химические показатели на ранней стадии являются нормальными. Даже без трансфузии в конечном итоге происходит накопление железа с повышением уровня сывороточного

ферритина и насыщением трансферрина. На рентгеновских снимках видна гиперплазия костного мозга (см. рис. 555.3).

Лечение. Перед началом постоянных переливаний необходимо подтвердить диагноз β^0 -талассемии и проконсультировать родителей по поводу пожизненного лечения пациента. Начало переливаний и лечение хелаторами являются тяжелым испытанием для родителей в начале жизни их ребенка. Перед началом трансфузионной терапии необходимо получить фенотип эритроцита; для трансфузии используются продукты крови с уменьшенным содержанием лейкоцитов и фенотипически подходящие по антигенам Rh и Kell. Если есть возможность трансплантации костного мозга, кровь должна быть проверена на ЦМВ и облучена. Трансфузионная терапия способствует общему улучшению здоровья и самочувствия и позволяет избежать последствий неэффективного эритропоэза. Перегрузка железом неизбежна, и следует не допускать гипертрансфузий. Цель трансфузии заключается в достижении посттрансфузионного уровня гемоглобина 9,5 г/дл. Консервированная кровь, используемая в развитых странах, в общем безопасна. Произвольное назначение доноров не приветствуется; в некоторых центрах по переливанию крови имеются специальные «партнерские» программы, подбирающие доноров и реципиентов, что снижает риск контакта с многочисленными эритроцитарными антигенами. По мере того как ребенок растет, ему будет требоваться больше доноров.

Трансфузионный гемосидероз является причиной многих осложнений большой талассемии. Перегрузка железом лучше всего оценивается по биопсии печени, которая дополняется ферритометрией и измерением сывороточного ферритина. Биопсия печени является единственным методом, дающим воспроизводимый результат, и должна быть доступна в центрах по лечению пациентов с талассемией. Выпускается несколько моделей ферритометров. Измерение ферритина лишь позволяет оценить статус конкретного пациента в отношении железа.

Трансфузионный гемосидероз можно предотвратить применением дефероксамина (десферала). Дефероксамин хелирует железо и некоторые другие двухвалентные катионы и способствует выведению их с мочой и калом. Правильное применение данного препарата обеспечивает отрица-

тельный баланс железа. Дефероксамин вводится подкожно в виде 10–12-часовой инфузии 5–6 раз в неделю. У маленьких детей его следует применять с осторожностью. Побочные эффекты включают ототоксичность с частой потерей слуха, изменения сетчатки, дисплазию костей с укорочением костей туловища. Оральные хелаторы железа (деферипрон L-1) не столь эффективны, как дефероксамин, и вызывают сомнения в связи с возможным развитием нейтропении, артрита и фиброза печени. Проводится изучение других хелаторов железа для внутреннего и подкожного применения.

Спленэктомия показана пациентам с промежуточной талассемией, у которых стабильно падает гемоглобин, и пациентам с возрастающей зависимостью от трансфузий. Однако спленэктомия чревата серьезными инфекционными осложнениями. Из-за повышенного риска развития инфекции после спленэктомии все пациенты перед этой операцией должны быть полностью привиты от инкапсулированных бактерий, в дальнейшем им должна проводиться длительная пенициллинпрофилактика. Поскольку имеются свидетельства о том, что спленэктомия может приводить к легочной гипертензии, некоторым пациентам с удаленной селезенкой показаны антикоагуляционные меры.

Трансплантация костного мозга дала хорошие результаты у более чем 1000 пациентов с большой талассемией. Наиболее успешные результаты были достигнуты у детей моложе 15 лет без перегрузки железом и гепатомегалии, у которых есть HLA-совместимые сибсы. Всем детям, у которых имеются HLA-совместимые сибсы, должна быть предложена трансплантация костного мозга.

Другие β -талассемические синдромы

Синдромы β -талассемии можно разделить на шесть групп: β -талассемии, $\delta\beta$ -талассемии, γ -талассемии, δ -талассемии, $\epsilon\gamma\delta\beta$ -талассемии и синдром НПФГ (см. п. 555.8). Большая часть этих талассемий встречается относительно редко, некоторые обнаруживаются только в семейных группах. β -талассемии также классифицируются по клиническим проявлениям как носительство, минимальная талассемия, малая талассемия, промежуточная талассемия и большая талассемия; все эти состояния отражают степень анемии. Генетическая классификация не всегда предопределяет фенотип, и по

степени анемии не всегда можно судить о генетическом нарушении.

Промежуточная талассемия вызывается любой комбинацией мутаций β -талассемии (β^0/β^+ , $\beta^0/\beta^{\text{вариант}}$, E/ β^0), которая приводит к фенотипу микроцитарной анемии с уровнем гемоглобина 7 г/дл. Ведутся споры, стоит ли проводить трансфузию таким детям, у которых наверняка разовьется некоторая медуллярная гиперплазия, пищевой гемосидероз, который потребует лечения хелаторами, спленомегалия и другие осложнения талассемии, а также перегрузка железом. Экстремедуллярный гемопоэз может происходить в позвоночном канале, сдавливая спинной мозг и вызывая неврологические симптомы; в последнем случае требуется экстренная локальная радиационная терапия для прекращения эритропоэза. Трансфузия смягчает проявления талассемии и ускоряет потребность в хелаторах. Спленэктомия ставит ребенка под угрозу инфекции и развития легочной гипертензии.

Талассемии, классифицируемые как *минимальная* и *малая*, обычно являются гетерозиготными (β^0/β , β^+/β^+) и характеризуются более тяжелым фенотипом, чем носительство, но не настолько тяжелым, как промежуточная талассемия. У таких детей необходимо определить генотип и проводить мониторинг накопления железа. На β -талассемии оказывает влияние наличие α -талассемии: носительство α -талассемии снижает тяжесть анемии, а наличие дупликатных α -генов ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$) делает течение талассемии более тяжелым. Часто больным с этой формой требуются трансфузии в подростковом или в более зрелом возрасте; некоторые нуждаются в химиотерапии, например гидроксимочевинной.

Детям с *носителем талассемии* часто ошибочно ставят диагноз ЖДА, поскольку эти состояния имеют сходные гематологические симптомы и железodefицит является гораздо более распространенным заболеванием. В этом случае необходимо провести короткий курс железотерапии и выявить детей, которые нуждаются в дальнейшем обследовании. У детей с носительством β -талассемии сохранится устойчивое распределение диаметра эритроцитов, электрофорез гемоглобина покажет повышенный уровень HbF и диагностически повышенный уровень HbA₂. Существуют также формы носительства «немного» гена талассемии, и при положительном семейном анамнезе необходимо дальнейшее обследования.

α -талассемия

α -талассемия обусловлена теми же эволюционными причинами, которые вызвали появление β -талассемии и серповидных гемоглинопатий. Заболевание выявляется у новорожденных по повышенному продуцированию гемоглобина Bart (γ_4) во внутриутробном периоде и по его наличию при рождении. Хотя эти талассемии существуют во всех так называемых малярийных районах, они наиболее распространены в Юго-Восточной Азии. Делеционные мутации имеются при α -талассемиях и редки при β -талассемии. Множество фенотипов, наблюдаемых при β -талассемии, отсутствуют при α -талассемиях. Существует четыре α -глобиновых гена и четыре фенотипа делеционной α -талассемии. Известно пять наиболее распространенных α^0 -талассемических мутаций: делеции $^{-FIL}$, $^{-MED}$, $^{-THAI}$, $^{-SEA}$ и $^{-\alpha}^{20.5}$; две α^+ -талассемические мутации: $^{-\alpha}^{3.7}$ и $^{-\alpha}^{4.2}$. Они могут быть идентифицированы с помощью ПЦР. Многие из этих делеций, за исключением делеции SEA, распространены в Юго-Восточной Азии и затрагивают ζ -глобиновый ген, в гомозиготном варианте несовместимы с жизнью. Помимо этих делеционных мутаций существуют также две недеletionные мутации α -глобиновых генов, наиболее известной из которых является гемоглобин Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$); эти мутации вызывают анемию с более тяжелым течением, чем делеционные мутации.

Делеция одного α -глобинового гена («немое» носительство) гематологически не идентифицируется; диагноз лицам с такой делецией обычно ставят после рождения у них ребенка с делецией двух генов или с наличием HbH (β_4). Такая делеция часто встречается у афроамериканцев.

Делеция двух α -глобиновых генов обеспечивает носительство α -талассемии. Глобиновые гены могут утрачиваться в транс-положении ($-\alpha/-\alpha$) или в цис-положении ($\alpha,\alpha/^{SEA}$). Цис- или α^0 -мутации в сочетании с другими могут привести к синтезу HbH или к большой α -талассемии. Носительство α -талассемии проявляется в виде микроцитарной анемии и может быть ошибочно принято за ЖДА (см. рис. 555.2, E). Электрофорез гемоглобина дает нормальные результаты. Следует исключить диагноз железодефицита; диагноз талассемии предполагается или подтверждается тестированием ДНК.

Делеция трех α -глобиновых генов приводит к гемоглинопатии H. Данная форма α -талассе-

мии отличается выраженным микроцитозом и анемией; она выявляется с помощью электрофореза гемоглобина. Данные гемоглинопатии протекают бессимптомно с умеренной анемией и легкой спленомегалией, иногда с желтушностью склер и холелитиазом. Хотя HbH окрашивается крезильным синим блестящим, этот тест редко используется для диагностики. При лечении данной анемии обычно не прибегают к трансфузиям.

Делеция всех четырех α -глобиновых генов вызывает тяжелую анемию во время внутриутробного развития, и младенцы рождаются с водянкой плода; необходимым условием для выживания является наличие ζ -глобинового гена. При рождении отсутствуют нормальные гемоглины (преобладающим является гемоглобин Bart, имеются также гемоглины Gower-1, Gower-2 и Portland). Если ребенок рождается живым, необходимо немедленно провести обменную трансфузию. Такие дети с *большой α -талассемией* пожизненно нуждаются в трансфузионной поддержке. Известно два случая излечения этого заболевания с помощью трансплантации костного мозга.

Комбинация *недеletionной α -глобиновой мутации* с делецией двух генов дает более тяжелую анемию с гепатоспленомегалией, выраженной желтушностью и гораздо более тяжелым клиническим течением, чем гемоглинопатия H. Наиболее частой формой заболевания является гемоглинопатия H Constant Spring ($-\alpha/\alpha,\alpha^{CS}$).

Лечение синдромов делеции при α -талассемии заключается в назначении фолатов, возможной спленэктомии (с сопутствующими рисками), периодических трансфузиях во время тяжелой анемии при недеletionной гемоглинопатии H; выжившим детям с водянкой плода назначается постоянная трансфузионная терапия или пересадка костного мозга. Таким детям не следует назначать препараты-окислители.

Нарушения, связанные с перегрузкой железом

Аномалии, которые ведут к перегрузке железом, не являются нарушениями гемоглобина. **Наследственный гемохроматоз (НГ)** является следствием нарушения всасывания железа, которое приводит к токсичности в возрасте 40–50 лет. Всасывание железа происходит в основном в печени, сердце и поджелудочной железе, что приводит к

циррозу и печеночной недостаточности. Частота этого заболевания у белых выходцев из Северной Европы составляют 1:250. В гене *HFE* имеются два аллеля: 845 G→A (C282Y) и 187 C→G (H63D). Эти аллели ассоциированы с наследственным гемохроматозом. Экспрессия гена C282Y является гомозиготной у 84–100 % лиц с НГ (тип 1). Вторая мутация, H63D, обнаруживается в сочетании с C282Y в 2–7 % случаев НГ. Существуют лица с НГ, у которых мутация отсутствует (тип 3). Диагноз ставится на основании оценки ферритина и насыщения трансферрина. Лечение заключается во флеботомии.

Существует три педиатрические формы перегрузки железом: ювенильный гемохроматоз (тип 2), атрансферринемия/гипотрансферринемия и неонатальный гемохроматоз. Отличие **ювенильного гемохроматоза** от НГ состоит в том, что при нем перегрузка железом в основном имеет место в сердце и эндокринной системе, вызывая соответствующие нарушения (сердечные аритмии, сердечную недостаточность, сахарный диабет). Без флеботомии смерть наступает на 3-м десятилетии жизни. Генетические детерминанты отсутствуют. Младенцы, рожденные с **атрансферринемией**, имеют нарушения, аналогичные НГ, а также анемию, вызванную недостатком трансферрина. **Неонатальный гемохроматоз** — редкое заболевание, которое проявляется как перегрузка печеночным железом с развитием дисфункции печени в неонатальный период. Иногда неонатальный гемохроматоз ассоциируется с неонатальным гигантоклеточным гепатитом.

ЛИТЕРАТУРА

Гемоглинопатии

Arcasoy M. O., Gallagher P. G. Molecular diagnosis of hemoglobinopathies and other red blood cell disorders. *Semin Hematol* 1999; 36: 328–9.

Weatherall D., Clegg J. (eds.): *The Thalassemia Syndromes*, 4th ed. — Oxford: Blackwell Science, 2001.

Серповидноклеточная анемия

Adams R. J. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 565–8.

Adams R. J., McKie V. C., Hsu L. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5–11.

Bunn H. P. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 762–9.

Gladwin M. T., Schechter A. N. Nitric oxide therapy in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; 38: 333–42.

Hoppe C., Vichinsky B., Quirolo K. et al. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 330–4.

Hoppe C. C., Walters M. C. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 85–90.

Kinney T. R., Sleeper L. A., Wang W. C. et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: A risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999; 103: 640–5.

Kinney T. R., Helms R. W., O'Branski E. E. et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. Pediatric Hydroxyurea Group. *Blood* 1999; 94: 1550–4.

Knight-Madden J., Serjeant G. R. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973–1997. *J Pediatr* 2001; 138: 65–70.

Koumbourlis A. C., Zar H. J., Hulet-Jensen A. et al. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2001; 138: 188–92.

Miller M. K., Zimmerman S. A., Schultz W. H. et al. Hydroxyurea therapy for pediatric patients with hemoglobin SC disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 306–8.

Miller S. T., Sleeper L. A., Pegelow C. H. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 83–9.

Miller S. T., Wright E., Abboud M. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatr* 2001; 139: 785–9.

Milner P. F., Kraus A. P., Sebes J. L. et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991; 325: 1476–81.

Morris C. R., Kuypers F. A., Larkin S. et al. Patterns of arginine and nitric oxide in patients with sickle cell disease with vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 515–20.

Olivieri N. F. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (1 Suppl. 1): 57–62.

Steen R. G., Helton K. J., Horwitz E. M. et al. Improved cerebrovascular patency following therapy in patients with sickle cell disease: Initial results in 4 patients who received HLA-identical hematopoietic stem cell allografts. *Ann Neurol* 2001; 49: 222–9.

Vemacchio L., Neufeld E. J., MacDonald K. et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 133: 275–8.

Vichinsky E. P., Haberkem C. M., Neumayr L. et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease.

- The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 206–13.
- Vichinsky E. P., Neumayr L. D., Earles A. N. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855–65.
- Walker T. M., Hambleton I. R., Serjeant G. R. Gallstones in sickle cell disease: Observations from The Jamaican Cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 80–5.
- Walters M. C., Patience M., Leisenring W. et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 369–76.
- Wang W., Enos L., Gallagher D. et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001; 139: 391–7.
- Wang W., Holms R. W., Lynn H. S. et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study. *J Pediatr* 2002; 140: 225–9.
- Ware R. E., Eggleston B., Redding-Lallinger R. et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002; 99: 10–4.
- Wigfall D. R., Ware R. E., Burchinal M. R. et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000; 136: 749–53.
- Метгемоглобинемия**
- Rehman H. U. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001; 175: 193–6.
- Sanchez-Echaniz J., Benito-Fernandez J., Mintegui-Raso S. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. *Pediatrics* 2001; 107: 1024–8.
- Талассемия**
- Aessopos A., Tsironi M., Vassiliadis I. et al. Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle beta-thalassemia: Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging study. *Am J Med* 2001; 111: 355–60.
- Berkovitch M., Bistrizer T., Milone S. D. et al. Iron deposition in the anterior pituitary in homozygous beta-thalassemia: MRI evaluation and correlation with gonadal function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 179–84.
- Chen F. E., Ooi C., Ha S. Y. et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000; 341: 544–50.
- Chern J. P., Lin K. H., Lu M. Y. et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 850–4.
- Chik K. W., Shing M. M., Li C. K. et al. Treatment of hemoglobin Bart's hydrops with bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998; 132: 1039–42.
- Eldor A., Rachmilewitz E. A. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36–43.
- Gulati R., Bhatia V., Agarwal S. S. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 651–6.
- Hahalis G., Manolis A. S., Gerasimidou I. et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141: 428–34.
- Kattamis A. C., Antoniadis M., Manoli I. et al. Endocrine problems in ex-thalassemic patients. *Transfus Sci* 2000; 23: 251–2.
- Jensen C. E., Tuck S. M., Agnew J. E. et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998; 103: 911–5.
- Olivieri N. F. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99–109.
- Olivieri N. F., Brittenham G. M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739–61.
- Telfer P. T., Prestcott E., Holden S. et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110: 971–7.
- Theodoridis C., Ladis V., Papatheodorou A. et al. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl. 3): 835–44.
- Weatherall D. J. Introduction to the problem of hemoglobin E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 551.
- Winichagoon P., Fucharoen S., Chen P. et al. Genetic factors affecting clinical severity in beta-thalassemia syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 573–80.
- Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol* 2001; 38: 350–9.
- Нарушения в связи с перегрузкой железом**
- Andrews N. C. Inherited iron overload disorders. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 596–602.
- McCullen M. A., Crawford D. H., Hickman P. E. Screening for hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 2002; 315(1–2): 169–86.
- Murray K. F., Kowdley K. V. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001; 108: 960–4.
- Roy C. N., Andrews N. C. Recent advances in disorders of iron metabolism: Mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2181–6.
- Sanchez A. M., Schreiber G. B., Bethel J. et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001; 286: 1475–81.
- Vohra P., Haller C., Emre S. et al. Neonatal hemochromatosis: The importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000; 136: 537–41.

Глава 556

Ферментопатии

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Дефицит гликолитических ферментов. Различные дефекты ферментов эритроцитов вызывают гемолитические анемии, которые характеризуются отсутствием сфероцитов и некоторыми особенностями в мазке крови. Описаны случаи дефицита большей части ферментов как анаэробного пути Эмдена–Мейергофа, так и окислительного гексозомонофосфатного (пентозного) шунта (рис. 556.1). Наиболее частым дефектом гликолитического фермента, который является причиной гемолитической

анемии, является дефицит пируваткиназы, хотя само по себе это довольно редкое нарушение (известно всего 300–400 случаев).

556.1. ДЕФИЦИТ ПИРУВАТКИНАЗЫ

Врожденная гемолитическая анемия наблюдается у лиц, гомозиготных по гену, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызывает значительное снижение активности пируваткиназы эритроцитов или продукцию аномального фермента с пониженной активностью. В эритроцитах нарушается выработка АТФ, снижается уровень АТФ, пирувата и образуется окисленная форма НАД⁺ (см. рис. 556.1). Повышается концентрация 2,3-ДФГ, что, с одной стороны, способствует отдаче кислорода гемоглобином, с другой — ингибирует

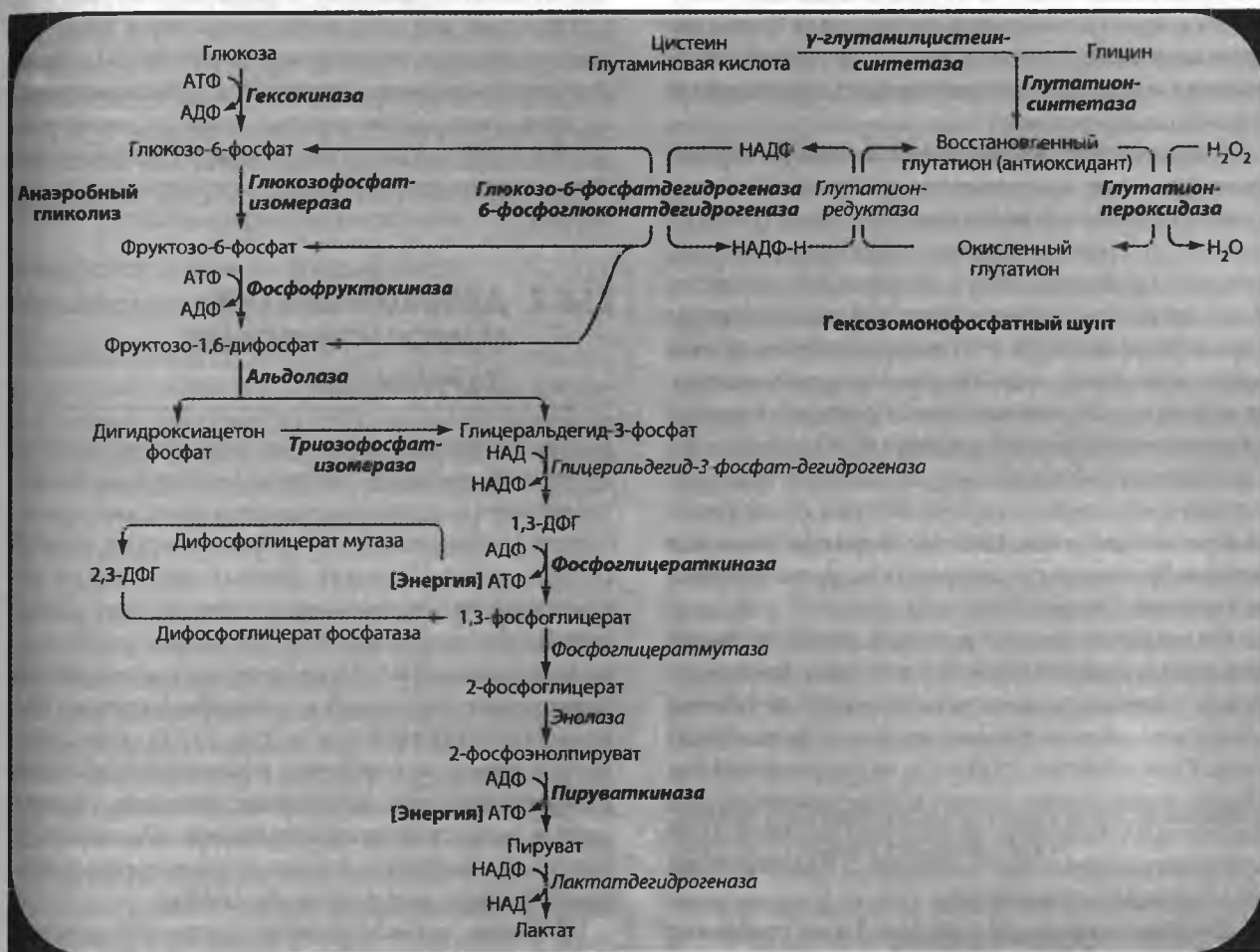


Рис. 556.1. Обмен эритроцитов. Гликолиз и гексозомонофосфатный путь. Полужирным шрифтом указаны ферменты, дефицит которых ассоциирован с гемолизом

гексокиназу и ферменты гексозомонофосфатного шунта. Кроме того, происходит непонятное уменьшение совокупного количества адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и пиридиннуклеотидов (НАД⁺ + НАДФ), что еще более нарушает гликолиз. При уменьшении генерации АТФ в эритроцитах нарушается нормальный баланс калия и воды; клетки обезвоживаются, становятся жесткими, и их продолжительность жизни значительно сокращается.

Этиология. У млекопитающих существует два гена, кодирующих пируваткиназу, но только один ген (*PKLR*) экспрессирован в эритроцитах. Человеческий ген *PKLR* картирован на хромосоме 1q21; известно 133 мутации в этом структурном гене, который кодирует белок, состоящий из 574 аминокислот, и образует функциональный тетрамер. Большинство пациентов являются компаундами (гетерозиготами по двум мутантным аллелям одного локуса) по двум разным дефектным генам пируваткиназы. Вариабельность клинического проявления в большой степени зависит от множества вероятных комбинаций.

Клинические проявления и лабораторные исследования. Клинические проявления варьируются от тяжелой неонатальной гемолитической анемии до легкого компенсированного гемолиза, впервые проявляющегося во взрослом возрасте. В неонатальном периоде могут наблюдаться резко выраженные желтуха и анемия, известны случаи ядерной желтухи. У детей более старшего возраста и у взрослых гемолиз имеет разную степень с уровнем гемоглобина в пределах 8–12 г/дл, что ассоциируется с бледностью, желтушной окраской и спленомегалией. Этим пациентам трансфузия обычно не требуется. Тяжелая форма заболевания часто встречается среди аманитов, проживающих на Среднем Западе США.

Полихроматофилия и легкий макроцитоз обусловлены повышенным количеством ретикулоцитов. Сфероциты встречаются редко, но обычно обнаруживаются несколько пикноцитов со спикулами. Осмотическая стойкость неинкубированных клеток нормальная. Аутогемолиз умеренно или значительно повышен, но добавление глюкозы не всегда корригирует эту аномалию, в отличие от наследственного сфероцитоза.

Диагноз основан на значительном снижении активности пируваткиназы или увеличении диссоциации константы Михаэлиса—Ментена (K_m) для субстрата этого фермента в эритроцитах (фос-

фоэнолпирувата). Активность других ферментов эритроцита нормальная или повышена в связи с ретикулоцитозом. Аномалий гемоглобина не отмечается. Поскольку пируваткиназа обладает нормальной активностью в лейкоцитах, они должны быть полностью исключены из гемолизатов, используемых для оценки ее активности. У гетерозиготных носителей обычно наблюдается умеренно сниженный уровень активности пируваткиназы.

Лечение. При гипербилирубинемии новорожденным показаны обменные трансфузии. При тяжелой анемии или при апластических кризах необходимы трансфузии эритроцитарной массы. При постоянно тяжелой анемии или при необходимости частых трансфузий показана спленэктомия, которая выполняется в возрасте после 5–6 лет. Эта операция не излечивает заболевание, но после нее значительно повышается уровень гемоглобина и до удивительно высоких цифр повышается процентное содержание ретикулоцитов (30–60%). После спленэктомии может произойти гибель пациента от пневмококкового сепсиса; поэтому перед операцией необходимо провести иммунизацию вакцинами от инкапсулированных организмов, а после операции — пенициллинопрофилактику.

556.2. ДЕФИЦИТ ДРУГИХ ГЛИКОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Недостаточность других ферментов гликолитического пути, например гексокиназы, глюкозофосфатизомеразы и альдолазы, является причиной хронических несфероцитарных гемолитических анемий разной степени тяжести. Данные нарушения наследуются по аутосомно-рецессивному типу. *Дефицит фосфофруктокиназы* встречается в основном у евреев-ашкенази в США и проявляется гемолизом, связанным с миопатией и классифицируемым как гликогеноз VII типа (см. т. 2, п. 135.1). Гемолитическая анемия осложняется мышечной слабостью, непереносимостью физических нагрузок, судорогами и вероятной миоглобинурией. Ферментный анализ фосфофруктокиназы в эритроцитах и мышечной ткани дает низкие результаты.

Дефицит или недостаточная активность триозофосфатизомеразы представляет собой нарушение с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое затрагивает много систем. Люди с этим нару-

шением имеют гемолитическую анемию, аномалии функции сердца и снижение функции нижнего мотонейрона и пирамидального тракта без отставания в умственном развитии. Пациенты обычно умирают в раннем детстве. Ген, кодирующий триозофосфатизомеразу, находится на хромосоме 12.

Фосфоглицераткиназа (ФГК) является первым этапом генерации АТФ в процессе гликолиза. Зарегистрировано по меньшей мере 23 родословных с дефицитом ФГК. ФГК является единственным гликолитическим ферментом, сцепленным с X-хромосомой. Мужчины с этим нарушением имеют прогрессирующее заболевание экстрапирамидального тракта, миопатию, судороги и различную степень умственной отсталости в сочетании с гемолитической анемией. По данным токийских исследователей, у 9 пациентов наблюдались нервные/миопатические симптомы с гемолизом, у 6 — только гемолиз, у 7 — только нервные/миопатические симптомы и 1 пациент не имел симптомов. Ген, кодирующий ФГК, особенно крупный (величиной 23 kb); к недостаточности ФГК ведут различные аномалии, например замена нуклеотидов, делеции, миссенс-мутации и мутации в точке сплайсинга.

Недостаточность ферментов гексозомонофосфатного пути

Наиболее важная функция гексозомонофосфатного пути заключается в поддержании уровня восстановленного глутатиона (GSH), который защищает эритроциты от окисления (см. рис. 556.1). Около 10 % глюкозы утилизируется эритроцитами по этому пути с образованием в результате НАДФ-Н, необходимого для превращения окисленного глутатиона (GSSG) в GSH. Поддержание глутатиона в восстановленном виде имеет первостепенное значение для физиологической инактивации окислительных соединений, например перекиси водорода, которые накапливаются в эритроцитах. В результате снижения активности или уменьшения количества глутатиона или любого другого фермента, который поддерживает глутатион в восстановленном виде, происходит окисление SH-групп мембраны эритроцита, гемоглобин денатурируется и может преципитировать в эритроцитах в виде включений, называемых *тельцами Гейнца*. Образование телец Гейнца может инициировать острый гемолитический процесс, вызванный разрушением мембраны преципитированным гемоглобином, окислитель-

ным агентом и функцией селезенки. После этого разрушенные эритроциты быстро удаляются из циркуляции.

556.3. ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И СОПУТСТВУЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ

Недостаточность Г-6-ФДГ является самым важным нарушением гексозомонофосфатного пути, ответственным за два клинически значимых синдрома: эпизодическая гемолитическая анемия, провоцируемая инфекциями, определенными лекарствами или, в редких случаях, употреблением в пищу некоторых сортов бобовых, и спонтанная хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия. В мире зарегистрировано 200 млн людей с этим X-сцепленным дефицитом фермента; он является примером сбалансированного полиморфизма, который характеризуется эволюционным преимуществом устойчивости гетерозиготных женщин к тропической малярии, которое перевешивает незначительные негативные эффекты, наблюдаемые у зараженных гемизиготных мужчин.

Дефицит вызывается наследованием любого из множества аномальных аллелей гена, ответственных за синтез молекулы Г-6-ФДГ. Идентифицировано минимум 90 мутаций гена *G6PD*. Некоторые из них, вызывающие эпизодический и хронический гемолиз, показаны на рис. 556.2. Более легкие проявления связаны с мутациями около аминного конца молекулы Г-6-ФДГ, а хроническая несфероцитарная анемия — с мутациями в участке карбоксильного конца. Нормальный фермент, обнаруживаемый у большей части населения, обозначается Г-6-ФДГ В⁺. Для афроамериканцев нормальным вариантом является Г-6-ФДГ А⁺. Более 100 вариантов Г-6-ФДГ обуславливают широкий спектр проявлений гемолитической болезни.

Эпизодическая или индуцированная гемолитическая анемия

Этиология. Г-6-ФДГ является ключевым ферментом в гексозомонофосфатном шунте метаболизма глюкозы; он катализирует превращение Г-6-Ф в 6-фосфоглюкуроновую кислоту (6-ФГ). В этом процессе образуется НАДФ-Н, который необходим



Рис. 556.2. Замещения нуклеотидов, вызывающие дефицит Г-6-ФДГ. Темные квадраты — мутации, вызывающие наследственную несфероцитарную гемолитическую анемию. Светлые квадраты — точки мутаций, вызывающие дефицит ферментов с развитием гемолитической анемии только при стрессе. Стрелки указывают предполагаемые точки прикрепления глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) и НАДФ. Почти все мутации, вызывающие несфероцитарную гемолитическую анемию, происходят в основном между нуклеотидами 1089 и 1361, окружающими домен связывания с НАДФ. Исключением является мутация около нуклеотида 637, расположенного рядом с предполагаемым доменом связывания с Г-6-Ф около нуклеотида 605 (Beutler E. Glucose-6-phosphate deficiency. *N Engl J Med* 1991; 324: 169)

для поддержания глутатиона в восстановленном состоянии, т. е. $GSSG \rightarrow GSH$. Глутатион присутствует в эритроцитах в миллимолярном количестве и нейтрализует агенты, которые потенциально окисляют гемоглобин или компоненты мембраны эритроцита. Если не поддерживается восстановленное состояние глутатиона, при котором удаляются кислородные радикалы, образуемые препаратами-окислителями, то гемоглобин преципитирует с образованием телец Гейнца, вызывающих критическое разрушение мембраны. Преципитация гемоглобина и повреждение эритроцитарной мембраны приводят к преждевременному разрушению эритроцита или к гемолизу.

Синтез Г-6-ФДГ в эритроцитах определяется геном на X-хромосоме. Следовательно, заболевания, связанные с поражением этого фермента, чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Примерно 13 % мужского афроамериканского населения имеет мутантный фермент (Г-6-ФДГ A⁻), результатом чего является снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах до 5–15 % нормы. У итальянцев, греков и других жителей Средиземноморья, Среднего Востока, у африканцев и азиатов наиболее распространенным (5–40 % населения) является В⁻ вариант Г-6-ФДГ (Г-6-ФДГ Средиземноморского типа). В этих вариантах активность Г-6-ФДГ у гомозиготных женщин и гемизиготных мужчин составляет менее 5 % нормы. У гетерозиготных женщин наблюдается промежуточная активность фермента; как пример произвольной инактивации X-хромосомы (по гипотезе Лайона (Lyон)) у них присутствуют две популяции эритроцитов:

одна нормальная, а другая с дефицитом активности Г-6-ФДГ. У большей части гетерозиготных женщин не наблюдается клинически выраженного гемолиза после приема лекарств окислительного действия. В редких случаях большая часть эритроцитов у гетерозиготных женщин имеет дефицит Г-6-ФДГ в результате произвольной инактивации нормальной X-хромосомы.

Отмечается значительная вариабельность дефекта у разных расовых групп. Например, у американцев африканского происхождения дефект выражен не так сильно, как у американцев европейского происхождения. У афроамериканцев электрофоретически определяемый вариант фермента нестабилен *in vivo* и его активность снижается с возрастом циркулирующего эритроцита. Ферментная активность эритроцитов, содержащих вариантный фермент (Г-6-ФДГ В⁻), у американцев европейского происхождения очень низкая и часто составляет менее 1 % нормальной активности остальных эритроцитов. Третий распространенный мутантный фермент со значительно сниженной активностью (Г-6-ФДГ Canton) встречается у 5 % китайского населения. Большая группа других редких вариантов ферментов ассоциируется с медикаментозно-индуцированным гемолизом.

Клинические проявления. При обычной клинической картине недостаточности Г-6-ФДГ симптомы развиваются через 24–48 ч после приема вещества окислительного действия. Препараты, обладающие таким свойством, включают аспирин, сульфаниламиды и противомалярийные средства, например примахин (бокс 556.1). У некоторых па-

циентов острый и тяжелый гемолитический синдром, называемый *фавизмом*, развивается после употребления в пищу конских бобов (*Vicia fava*), которые являются основным продуктом Средиземноморья. Этот синдром развивается в результате действия окислительных продуктов, производных двух гликозидных соединений вицина и конвицина, которые гидролизуются в дивидин и изоурамил с образованием перекиси водорода и других реактивных кислородных продуктов.

◆ **Бокс 556.1.** Агенты, вызывающие преципитирующий гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ

Лекарственные средства

Антибактериальные средства

- Сульфаниламиды
- Триметроприм/сульфаметоксазол
- Налидиксовая кислота
- Хлорамфеникол
- Нитрофурантоин

Антималарийные средства

- Примахин
- Памахин
- Делагил
- Хинакрин

Другие средства

- Фенацетин
- Аналоги витамина К
- Метиленовый синий
- Пробенецид
- Ацетилсалициловая кислота
- Феназопиридин

Химические вещества

- Фенилгидразин
- Бензол
- Нафталин

Болезни

- Диабетический ацидоз
- Гепатит

Asseln B. L., Segel G. B. In: Conn's Current Therapy / R. Rakel (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. — P. 341.

Степень гемолиза варьирует в зависимости от действующего агента, потребленного его количества и степени дефицита фермента у пациента. В тяжелых случаях развивается гемоглобинурия и желтуха, из-за выпадения гемоглобина в осадок его концентрация может стремительно упасть до угрожающего уровня. В разновидности А⁻ (у американцев африканского происхождения) нарушается стабильность свернутого белкового димера с уси-

лением этого дефекта по мере старения эритроцита. Отмечается некоторая спонтанная регенерация красной крови, которая развивается даже при продолжении приема лекарства. Эта регенерация обусловлена неустойчивостью фермента в разных по возрасту эритроцитах: он в избытке находится в молодых эритроцитах и более стабилен в них. Ассоциированный ретикулоцитоз обеспечивает компенсацию гемолитического процесса. Гемолиз может быть также вызван инфекцией; значительный, но неявно выраженный гемолиз может иметь место также и при других заболеваниях, даже если пациенты и не принимали лекарства. При дефиците Г-6-ФДГ А⁻ может произойти спонтанный гемолиз у недоношенных (но не у доношенных) детей. Среди китайского и греческого населения дефицит Г-6-ФДГ у новорожденных (разновидности В и Canton) является главной причиной гипербилирубинемии и потенциальной ядерной желтухи. У новорожденных гетерозиготных девочек этнической группы евреев-сефардов обнаруживается повышенная гипербилирубинемия, особенно если присутствует промотор варианта (UGT1A1), наблюдаемый при синдроме Жильбера. При приеме препаратов окислительного действия беременной женщиной они могут попасть к плоду с дефицитом Г-6-ФДГ, у которого при рождении будет гемолитическая анемия и желтуха.

Лабораторные исследования. Острая гемолитическая анемия начинается со снижения гемоглобина из-за выпадения его в осадок и снижения гематокрита. Если приступ тяжелый, то происходит насыщение гемоглобинсвязывающих белков (гаптоглобинов), свободный гемоглобин может появиться в плазме и впоследствии в моче (см. рис. 550.2). В неокрашенных препаратах или в препаратах с суправитальным окрашиванием обнаруживаются тельца Гейнца (преципитированный гемоглобин), которые не видны в мазке крови, окрашенной по Райту. Поскольку клетки, содержащие данные включения, быстро выводятся из циркуляции, через 3–4 дня после начала заболевания они уже не обнаруживаются. В мазках крови обнаруживаются немногочисленные фрагментированные клетки и полихроматофильные клетки (голубоватые большие эритроциты), свидетельствующие о ретикулоцитозе, который часто является значительным (5–15%).

Диагностика. Диагноз зависит от способа измерения (прямого или непрямого) пониженной

активности Г-6-ФДГ в эритроцитах. При измерении прямым методом ферментативная активность у больных составляет 10 % нормы или менее; дефицит фермента гораздо более выражен у американцев европейского происхождения и азиатов, чем у афроамериканцев. Скрининговые тесты основаны на обесцвечивании метиленового синего, снижении количества метгемоглобина или на флюоресценции НАДФ-Н. Сразу после гемолитического эпизода в крови преобладают ретикулоциты и молодые эритроциты. В вариантах А⁻ эти молодые клетки характеризуются гораздо более высокой активностью фермента, чем старшие клетки. Поэтому тестирование следует отложить на несколько недель, пока не появится диагностически значимый низкий уровень фермента. Диагноз можно предположить, если активность Г-6-ФДГ находится в пределах нижней границы нормы при наличии высокого уровня ретикулоцитов. Варианты Г-6-ФДГ также могут быть обнаружены с помощью электрофоретического анализа.

Профилактика и лечение. Профилактика гемолита является наиболее важным этапом лечения. Перед назначением лекарств окислительного действия мужчинам, принадлежащим к этническим группам с высокой встречаемостью дефицита Г-6-ФДГ (например, грекам, выходцам из южной Италии, евреям-сефардам, филиппинцам, жителям южного Китая, афроамериканцам, тайландцам), их по возможности следует проверять на данный дефект. При дефиците типа А⁻ обычные дозы аспирина и триметоприм/сульфаметоксазола не вызывают клинически значимого гемолита. Однако аспирин, назначаемый в дозах, используемых при лечении острой ревматической лихорадки (60–100 мг/кг/сут), может вызвать приступ тяжелой анемии. При развитии гемолита может возникнуть необходимость в переливании крови, несмотря на то что после отмены окислительного препарата, как правило, происходит регенерация крови.

Хронические гемолитические анемии, связанные с дефицитом Г-6-ФДГ или сопутствующих факторов

Выраженный дефицит Г-6-ФДГ в разных вариантах, особенно в виде снижения его количества, активности или стабильности, обуславливает хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию. Дефекты гена, приводящие к хроническому

гемолиту, локализируются главным образом в участке связывания с НАДФ около карбоксильного конца белка (см. рис. 556.2). Эти анемии включают такие варианты, как Loma Linda, Tomah, Iowa, Beverly Hills, Nashville, Riverside, Santiago de Cuba, Andalus. У лиц с дефицитом Г-6-ФДГ типа В⁻ (Средиземноморский вариант) иногда отмечается хронический гемолитиз, который может ухудшиться после приема лекарств окислительного действия. При данных типах хронической анемии спленэктомия малоэффективна.

Дефекты других ферментов могут приводить к нарушению регенерации GSH (см. рис. 556.1). Описана легкая хроническая несфероцитарная анемия, ассоциированная с пониженным количеством GSH в эритроцитах, вызванным дефицитом γ -глутамилцистеинсинтетазы или глутатионсинтетазы. Дефицит 6-фосфоглюконатдегидрогеназы главным образом вызывает гемолитиз после приема лекарств, а дефицит глутатионпероксидазы у новорожденных вызывает гемолитиз с гипербилирубинемией.

Глава 557

Гемолитические анемии, обусловленные внеклеточными факторами

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Аутоиммунные гемолитические анемии

Существует ряд внеклеточных факторов, которые приводят к преждевременному разрушению красных клеток крови (см. табл. 550.1). Одними из наиболее известных факторов являются антитела, ассоциированные с иммунными гемолитическими анемиями. Признаком данной группы заболеваний является положительный результат прямого антиглобулинового теста (теста Кумбса), который обнаруживает иммуноглобулины или компоненты комплемента на мембране эритроцитов. Наиболее важным иммунным гемолитическим нарушением в педиатрической практике является гемолитическая болезнь новорожденных (erythroblastosis fe-

talis), вызываемая трансплацентарной передачей материнских антител против эритроцитов плода; другое название этой болезни — изоиммунная гемолитическая анемия (см. т. 1, п. 43.2). Различные другие иммунные гемолитические анемии являются аутоиммунными (бокс 557.1) и могут быть идиопатическими или связанными с разными инфекциями (вызванными вирусом Эпштейна–Барр, ЦМВ и *Mycoplasma*, редко ВИЧ), иммунологическими заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит), заболеваниями иммунодефицита (агаммаглобулинемия и дисгаммаглобулинемия), новообразованиями (лимфома, лейкоз и болезнь Ходжкина) или приемом лекарств (метилдопа, леводопа). Некоторые препараты (пенициллин, цефалоспорины) вызывают иммунный гемолиз, который не является аутоиммунным. Антитела являются «медикаментозно зависимыми» и обычно, хотя и не всегда, не имеют специфичности к антигенам эритроцитарной мембраны.

Аутоиммунные гемолитические анемии, связанные с тепловыми антителами

Этиология. При аутоиммунных гемолитических анемиях образуются аномальные антитела, направленные против эритроцитов, но механизм патологии неясен. Аутоантитело может продуцироваться как аномальный иммунный ответ на эритроцитарный антиген или на другой антигенный эпитоп, аналогичный эритроцитарному антигену. В альтернативном варианте инфекционный антиген может так изменить мембрану эритроцита, что она становится чужеродной или антигенной для хозяина. Антитела обычно реагируют на эпитопы (антигены), которые являются общими для всех эритроцитов человека, например Rh-белки.

В большинстве случаев тепловой гемолиз не имеет первопричины, поэтому он называется *первичным* или *идиопатическим* (см. бокс 557.1). Если аутоиммунный гемолиз развивается на фоне других заболеваний, например лимфопролиферативных нарушений, СКВ или иммунодефицита, он называется *вторичным*. В 20 % случаев иммунный гемолиз вызывается действием лекарственных средств.

Лекарства (например, пенициллин или, в некоторых случаях, цефалоспорины), которые вызывают гемолиз через гаптенный механизм (иммун-

◆ Бокс 557.1. Заболевания, характеризующиеся иммуноопосредованным разрушением эритроцитов

Аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная тепловыми реактивными аутоантителами

- Первичная (идиопатическая)
- Вторичная
 - Лимфопролиферативные нарушения
 - Нарушения соединительной ткани (особенно СКВ)
 - Нелимфоидные новообразования (например, опухоли яичников)
 - Хронические воспалительные заболевания (например, язвенный колит)

Аутоиммунные гемолитические анемии, вызванные холодowymi реактивными аутоантителами (крипатические гемолитические синдромы)

- Первичная (идиопатическая) холодовая агглютининовая болезнь
- Вторичная холодовая агглютининовая болезнь
 - Лимфопролиферативные нарушения
 - Инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*, вирус Эпштейна–Барр)
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
 - Первичная (идиопатическая)
 - Врожденный или третичный сифилис
 - Вирусные синдромы (встречаются наиболее часто)

Медикаментозно-индуцированная иммунная гемолитическая анемия

- Адсорбция гаптен/лекарств (например, пенициллина)
- Тройной иммунный комплекс (например, с хинином или хинидином)
- Индукция истинных антител (например, препаратом метилдопа)

Packman C. H. Autoimmune hemolytic anemias. In: Conn's Current Therapy / R. Rakel (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. — P. 305.

ный, но не аутоиммунный), прочно связываются с мембраной эритроцита (см. бокс 557.1). Антитела к лекарству, как новообразованные, так и образованные ранее, связываются с его молекулами на эритроцитах и опосредуют их разрушение в селезенке. В других случаях некоторые лекарства, например хинин или хинидин, не связываются с мембраной эритроцита, а скорее образуют часть тройного комплекса, состоящего из лекарства, антигена эритроцитарной мембраны и антитела, который распознает оба предыдущих компонента (см. бокс 557.1). Возможно, что метилдопа и, в некоторых случаях, цефалоспорины неизвестными путями вызывают

образование истинных аутоантител к антигенам мембраны эритроцита, так что присутствие лекарства само по себе не вызывает гемолиза.

Клинические проявления. Аутоиммунные гемолитические анемии могут проявляться одним из двух клинических вариантов. Первый вариант представляет собой острую транзиторную анемию, которая продолжается в течение 3–6 мес. и поражает, главным образом, детей 2–12 лет; этот вариант наблюдается в 70–80 % случаев. Часто этому предшествует инфекция, обычно респираторная. Начало заболевания может быть внезапным, с прострацией, бледностью, желтухой, высокой температурой тела и гемоглобулинурией или более постепенным, преимущественно с утомлением и бледностью. Селезенка обычно увеличена и является основным местом разрушения эритроцитов с мембраной, покрытой IgG. Системные нарушения редко присутствуют в этом варианте. Для острой формы характерны последовательная реакция на лечение глюкокортикоидами, низкая смертность и полное выздоровление. Другой клинический вариант характеризуется продолжительным и хроническим течением; чаще он имеет место у младенцев и детей старше 12 лет. Гемолиз может продолжаться в течение многих месяцев или лет. Часто случаются аномалии, затрагивающие другие элементы крови, при этом реакция на глюкокортикоиды вариабельна и непоследовательна. Летальность составляет 10 % и часто приписывается основному системному заболеванию.

Лабораторные исследования. Во многих случаях развивается глубокая анемия с гемоглобином менее 6 г/дл. Наблюдаются значительный сфероцитоз и полихромазия. Ретикулоциты могут составлять 50 % циркулирующих эритроцитов, обычно присутствуют ядерные эритроциты. В некоторых случаях ретикулоцитов может быть мало, они, как правило, обнаруживаются в начале эпизода. Лейкоцитоз является обычным явлением. Количество тромбоцитов нормальное, но иногда развивается иммунная тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса). Прогноз для пациентов с синдромом Эванса неблагоприятный, потому что у многих развивается хроническое заболевание, в том числе СКВ.

Результаты прямого антиглобулинового теста положительные, и в сыворотке иногда могут обнаруживаться свободные антитела (непрямой тест Кумбса). Эти антитела активны при температуре

35–40 °С (тепловые антитела) и чаще всего относятся к классу иммуноглобулинов G (IgG). Они не требуют комплемента для активации и обычно не вызывают агглютинации *in vitro*; это неполные антитела. Сывороточные антитела и антитела, выделенные из эритроцитов, вступают в реакцию не только с эритроцитами пациента, но и многих других людей. Их часто называют неспецифическими панагглютининами, но скрупулезными исследованиями установлена их специфичность в отношении эритроцитарных антигенов Rh-системы у 70 % пациентов (из них примерно 50 % взрослых). На эритроцитах вместе с IgG могут обнаруживаться компоненты комплемента, в частности C3b. Иногда тест Кумбса случайно дает отрицательный результат из-за ограниченной чувствительности этой реакции. Для получения положительного результата на мембране эритроцита должно быть минимум 260–500 молекул IgG. Для обнаружения антител при аутоиммунной гемолитической анемии с отрицательным результатом теста Кумбса требуется проведение специальных исследований.

Лечение. Трансфузии обычно приносят лишь временное облегчение, но в случае тяжелой анемии их следует начинать сразу и продолжать до тех пор, пока не будет получен эффект от другого лечения. Бывает чрезвычайно трудно найти совместимую кровь; в этих случаях следует выбрать кровь, в которой эритроциты дают наименее положительную реакцию в тесте Кумбса *in vitro*. Иногда даже бывает необходимо перелить кровь, которая является «несовместимой» по результатам реакции на перекрестную совместимость. Если младенцу или ребенку с глубокой анемией не сделать переливание крови, то это может привести к серьезному заболеванию или даже к смерти.

Пациенты с легкой степенью заболевания или с компенсированным гемолизом не нуждаются в лечении. Если развивается тяжелый гемолиз с симптомами или со значительной анемией, необходимо начать лечение глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды понижают степень гемолиза за счет блокирования функции макрофагов, снижения продукции аутоантител и, возможно, за счет увеличения выхода антител из эритроцитов. Назначают преднизолон или его эквиваленты в дозе 2 мг/кг/сут. Некоторым пациентам с тяжелым гемолизом дозу преднизолона увеличивают до 6 мг/кг/сут для снижения степени гемолиза. Лечение необходимо продолжать до снижения сте-

пени гемолиза, после чего постепенно уменьшают дозу. В случае рецидива вновь назначается полная доза. Заболевание имеет тенденцию к спонтанной ремиссии через несколько недель или месяцев. Результат теста Кумбса может оставаться положительным даже после снижения гемолиза. Если гемолитическая анемия остается тяжелой, несмотря на лечение глюкокортикоидами, или если для поддержания уровня гемоглобина требуются очень высокие дозы, нужно попробовать применить внутривенное введение иммуноглобулина и даназола. Спленэктомия может дать хороший результат, но она опасна высоким риском инфекции инкапсулированными организмами, особенно у пациентов моложе 2 лет. Перед операцией должна быть проведена профилактика соответствующими вакцинами (пневмококковой, менингококковой и *Haemophilus influenzae* типа b); после операции назначают прием пенициллина внутрь. В хронических вариантах, рефрактерных к общепринятому лечению, могут быть полезны иммуносупрессивные средства, в том числе новые, например ритуксимаб, который действует на В-лимфоциты как на источник продуцирования антител. В рефрактерных случаях можно использовать разные методики плазмафереза, но они обычно приносят малую пользу.

Течение и прогноз. Острая форма идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии в детском возрасте варьирует по тяжести, но является самоограниченной, и зарегистрированы лишь редкие случаи смерти от неизлечимой анемии. Примерно у 30 % пациентов развивается хронический гемолиз, часто ассоциируемый с основным заболеванием, например СКВ, лимфомой или лейкозом. В хронических случаях смерть наступает от основного заболевания.

Аутоиммунные гемолитические анемии, связанные с холодowymi антителами

Эритроцитарные антитела, которые отличаются более высокой активностью при низких температурах и которые агглютинируют эритроциты при температуре ниже 37 °С, называются холодowymi антителами. Они преимущественно относятся к классу IgM и активируются комплементом. Диапазон температур, в котором происходит агглютинация, называется *термической (тепловой) амплитудой*. Более высокая термическая амплитуда

означает, что гемолиз наступает при менее сильном действии холода. С высокой термической амплитудой ассоциируются высокие титры антител.

Заболевание с синдромом холодowych агглютининов. Холодовые антитела обычно обладают специфическим действием против олигосахаридов I/i-системы. Они образуются при первичном, или идиопатическом, заболевании с синдромом холодowych агглютининов, обычно вторичном по отношению к инфекциям, особенно вызванным вирусами *Mycoplasma pneumoniae* и Эпштейна–Барр, или к лимфопролиферативным нарушениям. После инфицирования *M. pneumoniae* может значительно увеличиться уровень анти-I-антител, иногда до титра 1:30 000 или выше. Антитела имеют специфичность к I-антигену и поэтому плохо реагируют с эритроцитами пуповинной крови, которые содержат i-антиген и низкий уровень I-антигена. Холодовая агглютининовая болезнь иногда развивается у пациентов с инфекционным мононуклеозом с образованием антител, специфичных к i-антигену. При низкой температуре происходит спонтанная агглютинация эритроцитов, и в мазке крови наблюдаются агрегаты эритроцитов. Средний объем клетки может быть ложно увеличен из-за агрегации клеток. Тяжесть гемолиза зависит от термической амплитуды антитела, которая, в свою очередь, частично зависит от титра антител IgM.

При очень высоких титрах холодowych антител, активных приблизительно при температуре тела, может произойти тяжелый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинемией и гемоглобинурией, который может усилиться при попадании пациента в холодную среду. Каждая молекула IgM может потенциально активировать молекулу C1, поэтому при заболевании с синдромом холодowych агглютининов на эритроцитах обнаруживается большое количество комплемента. Эти сенсibilизированные эритроциты в дальнейшем подвергаются внутрисосудистому лизису или разрушаются в печени и селезенке.

Холодовая агглютининовая болезнь развивается у детей реже, чем у взрослых, и чаще заканчивается острым эпизодом самоограниченного гемолиза. Глюкокортикоиды менее эффективны при холодной гемолитической анемии, чем при тепловой. Пациенты должны избегать действия холода и обязательно должны лечить все основные заболевания. Лечение редких пациентов с тяжелой гемолитической болезнью включает подавление имму-

нитета и плазмаферез. Известно о нескольких случаях успешного лечения заболеваний с холодовой агглютинацией ритуксимабом (моноклональным антителом), который эффективно сокращает количество В-лимфоцитов. Спленэктомия неэффективна при холодовой агглютининовой болезни.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия. Данная форма гемолитической анемии опосредуется гемолизином Доната–Ландштейнера, который представляет собой реагирующий на холод IgG с анти-Р-специфичностью. При низких температурах происходит фиксация большого количества комплемента на этих антителах, при повышении температуры — лизис эритроцитов. Большинство зарегистрированных эпизодов протекает с самоограничением, они обычно связаны с неспецифическими вирусными инфекциями и в настоящее время редко ассоциируются с врожденным или приобретенным сифилисом. Данное нарушение составляет 30 % случаев иммунной гемолитической анемии у детей. Лечение заключается в трансфузии при тяжелой анемии и в устранении переохлаждения.

Глава 558

Гемолитические анемии, вызванные другими внеклеточными факторами

Джордж Б. Сегел (George B. Segel)

Фрагментированный гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия). Деструкция эритроцитов в данной группе заболеваний обусловлена механическим разрушением клеток при их прохождении через поврежденные кровеносные сосуды или через искусственный сердечный клапан. Это может происходить в капиллярах при дроблении эритроцитов фибрином во время внутрисосудистого свертывания, при развитии ГУС, сопровождаемого заболеванием почечных сосудов (см. т. 5, гл. 649), или при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП). Этот процесс может происходить в более крупных сосудах, как, например, при синдроме Казабаха–Мерритт (ги-

гантская гемангиома и тромбоцитопения) или при недостаточной эпителизации заместительного клапана сердца. В мазке крови наблюдается много шизоцитов или фрагментированных клеток, а также присутствуют полихроматофилы, являющиеся признаком ретикулоцитоза (см. рис. 551.2, E). Внутрисосудистый гемолиз может осложняться вторичным железodefицитом в результате потери железа с гемоглобином и гемосидерином, выводимыми с мочой (см. рис. 550.2). Следует лечить основное заболевание, прогноз зависит от эффективности этого лечения. Переливания дают временный эффект, потому что перелитые клетки разрушаются так же быстро, как и клетки, продуцируемые пациентом.

Термическая травма. Обширные ожоги непосредственно повреждают эритроциты и приводят к гемолизу с образованием сфероцитов. Кровопотеря и подавление функции костного мозга еще более усугубляют анемию и требуют переливания крови. Для лечения снижения образования эритроцитов используется ЭПО.

Заболевания почек. Уремическая анемия по своему происхождению является мультифакторным заболеванием. Продукция ЭПО может быть снижена из-за подавления функции костного мозга токсическими метаболитами. Более того, из-за задержки метаболитов в организме и ацидемии органов продолжительность жизни эритроцитов часто укорачивается. Применение ЭПО при хронических заболеваниях почек значительно снижает потребность в переливании крови.

Заболевания печени. Изменения соотношения холестерин/фосфолипиды в плазме приводят к изменению состава мембраны эритроцитов и укорочению продолжительности их жизни. У некоторых пациентов в мазке крови преобладают мишеневидные эритроциты, у других — клетки со спикулами.

Действие токсинов и ядов. Бактериальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*, стафилококками и стрептококками, может осложниться сопутствующим гемолизом. Особенно тяжелая гемолитическая анемия развивается при кластридиальных инфекциях в результате действия гемолитического кластридиального токсина. В мазке крови видно много сфероцитов. Сфероцитарный гемолиз также отмечается после укусов кобр, гадюк и гремухих змей, яд которых содержит фосфолипазы. Аналогичный механизм вызывает сфероцитарную гемолитическую анемию при большом

количестве укусов насекомых, например пчел и ос (см. т. 1, гл. 71).

Болезнь Вильсона. При болезни Вильсона острый и самоограниченный эпизод гемолитической анемии может за несколько лет предшествовать развитию гепатических или неврологических симптомов. Эта болезнь является результатом токсического действия свободной меди на мембрану эритроцитов. Мазок крови часто (но не всегда) содержит множество сфероцитов; результат теста Кумбса отрицательный. Поскольку ранняя диагностика болезни Вильсона позволяет провести профилактическое лечение пеницилламином и предотвратить развитие болезни почек и нервной системы, большое значение имеет правильная оценка этого редкого типа гемолиза.

ЛИТЕРАТУРА

Дефекты ферментов эритроцитов

Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1994; 324: 169.

Fujii H., Miwa S. Other erythrocyte enzyme deficiencies associated with non-haematological symptoms: Phosphoglycerate kinase and phosphofruktokinase deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 141–8.

Kaplan M., Muraca M., Hammerman C. et al. Bilirubin conjugation, reflected by conjugated bilirubin fractions, in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates: A determining factor in the pathogenesis of hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998; 102: E37.

Kaplan M., Beutler E., Vreman H.J. et al. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *Pediatrics* 1999; 104: 68–74.

Martinov M. V., Plotnikov A. G., Vitvitsky V. M. et al. Deficiencies of glycolytic enzymes as a possible cause of hemolytic anemia. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1474: 75–87.

McMullin M. F. The molecular basis of disorders of red cell enzymes. *J Clin Pathol* 1999; 52: 241.

Zanella A., Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: From genetics. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 57–81.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Buchanan G. R., Boxer L. A., Nathan D. G. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr* 1976; 88: 780.

Flores G., Cunningham-Rundles C., Newland A. C. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993; 44: 237.

Packman C. H. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. In: *Williams Hematology*, 6th ed. / E. Beutler, M. A. Lichtman, B. S. Coller, T. C. Kipps, U. Seligsohn (eds.). — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 639–48.

Packman C. H. Cryopathic hemolytic syndromes. In: *Williams Hematology*, 6th ed. / E. Beutler, M. A. Lichtman, B. S. Coller, T. C. Kipps, U. Seligsohn (eds.). — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 649–57.

Sparling T. M., Andricevic M., Wass H. Remission of cold hemagglutinin disease induced by rituximab therapy. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1405.

Раздел 4 Полицитемия (эритроцитоз)

Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)

Глава 559

Первичная полицитемия (Polycythemia Rubra Vera)

Под полицитемией понимают увеличение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и общего объема эритроцитной массы выше верхней гра-

ницы нормы. В постпубертатном периоде увеличение эритроцитной массы более чем на 25 % по сравнению со средним нормальным значением (на основании площади поверхности тела) или увеличение гематокрита более 60 у мужчин и 56 у женщин свидетельствует об абсолютном эритроцитозе. Истинная полицитемия характеризуется увеличением как количества эритроцитов, так и всего объема клеток крови. Уровень гемоглобина может

повыситься при снижении объема плазмы, например, при резком обезвоживании организма или при ожогах. Однако такие ситуации более точно называются гемоконцентрацией, потому что масса эритроцитов не увеличивается и при нормализации объема плазмы гемоглобин восстанавливается до нормального уровня.

Истинная полицитемия (Polycythemia vera) является миелопролиферативным заболеванием и зарегистрирована лишь у нескольких детей. Патогенез заболевания не выяснен. ЭПО-рецептор нормальный, и культуры эритроидных предшественников, взятых у пациентов, не требуют добавления ЭПО для стимуляции роста *in vitro*. Уровень сывороточного ЭПО нормальный или низкий. Диагностические критерии приведены в боксе 559.1. Флеботомия и антитромбоцитарные агенты (аспирин) уменьшают риск развития тромбоза или аномальных кровотечений. Если эти меры неэффективны, можно прибегнуть к антипролиферативному лечению (гидроксимочевина, анагрелид, ИФН- α). В настоящее время риск развития заболевания в миелофиброз или острый лейкоз уменьшен в результате прекращения использования алкилирующих агентов и радиоактивного фосфора.

◆ **Бокс 559.1.** Диагностика истинной полицитемии

Главные критерии

1. Увеличение эритроцитарной массы (см. текст).
2. Отсутствие причин для вторичной полицитемии.
3. Пальпируемая спленомегалия.
4. Аномальный кариотип костного мозга (приобретенный).

Второстепенные критерии

1. Количество тромбоцитов более 400×10^9 /л.
2. Количество нейтрофилов более 400×10^9 /л.
3. Спленомегалия, определяемая при УЗИ.
4. Независимый от ЭПО рост предшественников красных клеток или уменьшение уровня сывороточного ЭПО.

Диагноз

- 1 + 2 и 3 или 4
1 + 2 и 2 второстепенных критерия

Butcher C., D'Andrea R. J. Molecular aspects of polycythemia vera. *Int J Med* 2000; 6: 243–52.

Gilbert H. S. Current management in polycythemia vera. *Semin Hematol* 2001; 38: 25–8.

Pearson T. C. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Int J Mol Med* 2000; 6: 21–4.

Глава 560

Вторичная полицитемия

Дифференциальная диагностика вторичной полицитемии приведена в боксе 560.1. Полицитемия может присутствовать в любой клинической ситуации, связанной с хронически недостаточным насыщением артериальной крови кислородом. Наиболее частыми причинами гипоксической полицитемии являются *дефекты сердечно-сосудистой системы с образованием право-левого шунта и легочные заболевания, препятствующие нормальной оксигенации крови*. Клинические признаки обычно включают цианоз, гиперемию склер и слизистых оболочек и деформацию пальцев по типу барабанных палочек. При увеличении гематокрита выше 65 % появляются клинические проявления увеличения вязкости крови (головная боль, повышение АД), что требует флеботомии (см. т. 1, п. 43.3). С другой стороны, повышенная потребность в эритроцитах может привести к железодефициту. Железодефицитные эритроциты деформированы, что в еще большей степени повышает риск тромбоза мозговых сосудов у таких пациентов. Поскольку микроцитоз появляется только на поздних стадиях железодефицита у детей с гипоксической полицитемией, необходимо периодически проверять состояние железа и проводить лечение железодефицита у таких детей. Гипоксическая полицитемия развивается при проживании *на большой высоте* над уровнем моря; уровень гемоглобина увеличивается на 4 % с каждым подъемом на 1000 м. В редких случаях причиной полицитемии является *частичная обструкция почечной артерии*.

Полицитемию вызывают также и более мягкие формы гипоксии. *Наследственная метгемоглобинемия*, которая является результатом дефицита цитохром-*b5*-редуктазы, может вызывать цианоз и полицитемию (см. п. 555.7). Данное нарушение передается аутосомно-рецессивным путем. У большинства больных с этим нарушением клинические проявления отсутствуют. У тех пациентов, у кого дефицит фермента не ограничивается гемопоэтическими клетками, могут отмечаться неврологические аномалии. Полицитемия, обусловленная гемоглобином, имеющим повышенное сродство к кислороду, передается по доминантному признаку. Цианоз появляется при уровне метгемоглобина

◆ **Бокс 560.1.** Дифференциальная диагностика полицитемии

Истинная полицитемия

Вторичная полицитемия

• Неонатальная

Нормальные внутриутробные условия
Близнецовое или плодово-материнское крово-
течение

Дети матерей, страдающих диабетом

Задержка внутриутробного развития

Трисомия 13, 18 или 21

Гиперплазия надпочечников

Гиротоксикоз

• Гипоксия

Подъем на высоту

Заболевания сердца

Заболевания легких

Центральная гиповентиляция

• Гемоглобинопатия

Варианты с высоким сродством к кислороду

Дефицит метгемоглобинредуктазы

Хроническое воздействие угарного газа

• Нарушения обмена веществ

Дефицит 2,3-ДФГ

• Гормональные расстройства

Злокачественные новообразования: опухоли
почек, печени, надпочечников, мозга и др.

Заболевания почек: киста, гидронефроз

Заболевания надпочечников

Маскулинизирующая гиперплазия, синдром
Кушинга

Анаболическая стероидная терапия

• Семейные заболевания

**Ложные полицитемии (вызванные уменьшением
объема плазмы)**

1,5 г/дл, но очень редко бывает при других вариантах гемоглобина, за исключением тех случаев, когда из-за повышенной вязкости образуются локальные участки гипоксемии (см. т. 1, п. 43.3).

Полицитемия ассоциируется с доброкачественными и злокачественными *опухольями*, секретирую-

щими ЭПО, а также может быть вызвана избытком эндогенных или экзогенных *анаболических стероидов*. Полицитемии передаются доминантным или рецессивным путем. В 10 % таких семей имеется аномалия ЭПО-рецепторов.

В боксе 560.2 приведены последовательные этапы диагностики полицитемии. При легкой степени достаточно наблюдения. Когда гематокрит превышает 65–70 % (гемоглобин > 23 г/дл), вязкость крови значительно увеличивается. Периодическая флеботомия может предупредить появление симптомов или значительно уменьшить их тяжесть. Аферезированная кровь должна заменяться плазмой или физиологическим раствором для предупреждения гиповолемии у пациентов, привыкших к хронически повышенному общему объему крови.

◆ **Бокс 560.2.** Последовательное определение полицитемии

1. Увеличение числа всех клеток крови, включая клетки белой крови.
2. Исключение уменьшения объема плазмы.
3. Диагностика вторичной истинной полицитемии:
 - насыщение артериальной крови кислородом;
 - карбоксигемоглобин;
 - УЗИ почек;
 - абдоминальная/краниальная КТ.
4. Специальное обследование на истинную полицитемию:
 - щелочная фосфатаза лейкоцитов;
 - связывающая способность V_{12}/V_{12} ;
 - уровень ЭПО;
 - образование колоний эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

Prchal J. T. Pathogenetic mechanisms of polycythemia vera and congenital polycythemia disorders. *Semin Pemat* 2001; 38: 10.

Раздел 5 Панцитопении

Панцитопения может являться результатом неспособности к продукции предшественников гемопоэтических клеток, их разрушения или замещения костного мозга опухолью или фиброзом. Если отдельные цитопении являются важными клиническими категориями (см. т. 3, п. 189.1, гл. 541–545 и 577), панцитопения представляет собой утрату всех элементов костного мозга. Клиническими последствиями являются анемия, нейтропения и тромбоцитопения, которые, в зависимости от степени и продолжительности, могут стать причиной серьезного заболевания и смерти. Панцитопения может быть конституциональной, обусловленной наследственным генетическим дефектом, поражающим предшественников гемопоэза, или приобретенной, когда она является следствием прямого повреждения предшественников эритропоэза или иммуноопосредованного повреждения клеток-предшественниц либо их микроокружения или следствием подавления либо вытеснения клеток-предшественниц опухолью или фиброзом. В данном разделе конституциональная и приобретенная панцитопении рассматриваются отдельно. Поскольку принципы поддерживающей терапии в общем не связаны с этиологией панцитопении, они излагаются в гл. 563–567.

Глава 561

Конституциональная панцитопения

Алан Д. Д'Андреа (*Alan D. D'Andrea*)

Этиология. Самой известной конституциональной панцитопенией является анемия Фанкони (АФ), но имеется также ряд других редких генетических нарушений. Эти генетические синдромы (табл. 561.1) наследуются разными способами и ассоциируются с рядом врожденных аномалий, особенно костей, почек и сердца. Поскольку гематологические при-

знаки врожденных панцитопений могут не проявляться в течение первых лет или даже десятилетий жизни, во всех случаях апластической анемии у детей следует обязательно предположить вероятность генетической предрасположенности к подавлению функции костного мозга (см. ниже). Такие нарушения могут наследоваться аутосомно-рецессивным путем (например, АФ, врожденный дискератоз), могут быть сцепленными с X-хромосомой или передаваться аутосомно-доминантным путем (врожденный дискератоз). Некоторые из этих нарушений могут вначале проявляться изолированной цитопенией с последующим прогрессированием в панцитопению (например, синдром Швахмана–Даймонда, амегакариоцитарная тромбоцитопения, ретикулярная дисгенезия). Кроме того, с панцитопенией ассоциируются и некоторые наследственные семейные дисфункции костного мозга (которые тоже могут наследоваться аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным или сцепленным с X-хромосомой путем); апластическая анемия может ассоциироваться с другими генетическими нарушениями (например, с синдромом Дауна, Дубовица и Секкеля). Таким образом, панцитопения может быть проявлением первичного заболевания или редким осложнением другого заболевания. Из-за хрупкости хромосомы или дефектных механизмов репарации, которые могут иметь место в данной ситуации, некоторые из этих нарушений осложняются раком или дисфункциями других органов. Если лечить таких пациентов от злокачественной опухоли облучением или химиотерапией, у них могут развиваться тяжелые токсические состояния вследствие основного заболевания.

Эпидемиология. Хотя истинная частота этих нарушений неизвестна, тем не менее конституциональные панцитопении случаются редко. Наиболее часто встречается АФ (описано около 1000 случаев против 45 случаев амегакариоцитарной тромбоцитопении). В зависимости от географического района частота гетерозиготности по АФ варьирует от 1:100 до 1:300. Семейные апластические анемии распространены гораздо меньше.

Патология и патогенез. Одним из отличительных признаков АФ является наличие спонтанных или кластогениндуцированных разрывов хромосом. Лимфоидные, гемопоэтические (включая предшественников) и фибробластные клетки пациентов с АФ демонстрируют ряд цитогенетических аномалий, включая дефектную репарацию ДНК, повышенную чувствительность к окислительному напряжению и укороченное время жизни. Идентифицировано восемь генетических комплементных групп АФ (подтипы А, В, С, D1, D2, Е, F и G). Клонировано шесть соответствующих генов АФ и установлено, что шесть кодируемых белков АФ взаимодействуют обычным биохимическим путем, регулирующим репарацию ДНК. Вероятно, отсутствие этих генных продуктов вносит непосредственный вклад в слабый рост гемопоэтических клеток-предшественниц и создает повышенный риск злокачественных новообразований. У детей с синдромом Фанкони также наблюдается снижение уровня ГМ-КСФ, ФСК и ИЛ-6, что позволяет предположить, что большую роль в патогенезе недостаточности костного мозга у таких пациентов играет аномальная цитокиновая сеть. Частично панцитопения при АФ объясняется повышенной чувствительностью клеток к ИФН-γ.

Примерно у 10 % пациентов с врожденным дискератозом также наблюдался разрыв хромосом, и у некоторых пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда обнаружено уменьшенное количество гемопоэтических цитокинов. Однако патогенез этих нарушений, так же как и патогенез синдрома семейной дисфункции костного мозга, остается невыясненным. Было клонировано два гена заболеваний человека, связанных с врожденным дискератозом.

Клинические проявления. Большая часть врожденных панцитопений, особенно АФ и врожденный дискератоз, сопровождается различными физическими аномалиями. У пациентов с АФ наблюдаются гиперпигментация и наличие пигментных пятен (цвета кофе с молоком), аномалии скелета (особенно отсутствие или гипоплазия больших пальцев), низкорослость и разнообразные аномалии органов и покровов. *Врожденный дискератоз* тоже очень часто ассоциируется с гиперпигментацией, дистрофией ногтей на руках и ногах, лейкоплакией и рядом глазных аномалий, таких как эпифора, блефарит и катаракты. Сравнение этих аномалий по частоте приводится в табл. 561.1. У 14–25 %

пациентов с цитогенетическими аномалиями АФ отсутствуют главные физикальные признаки, их заболевание классифицируется как подтип анемии Эстрена-Дамешка. У этих пациентов могут отмечаться изолированные нарушения функции костного мозга или злокачественные новообразования при отсутствии других проявлений генетического синдрома. В 30–40 % других врожденных и семейных панцитопений также обнаруживаются различные аномалии кожи, скелета, роста и органов, хотя никакой определенной системы не прослеживается.

Лабораторные исследования. В зависимости от характера нарушения панцитопении обычно предшествует тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения или анемия. Далее появляются другие изменения, которым предшествуют или за которыми следуют иные гематологические аномалии. Как уже отмечалось, у большинства пациентов с АФ обнаруживаются разрывы хромосом, в то время как у пациентов с врожденным дискератозом они имеются только в 10 % случаев. У детей с АФ и врожденным дискератозом часто наблюдается макроцитоз, а также легкий пойкилоцитоз и анизоцитоз и их эритроциты содержат более высокие уровни i-антигена и HbF, чем при приобретенной аплазии. Возраст, при котором проявляются гематологические аномалии, варьирует от младенческого до подросткового. Как только периферическая панцитопения становится очевидной, исследование костного мозга подтверждает гипопластическое или апластическое состояние, аналогичное наблюдаемому при приобретенных апластических анемиях.

Дополнительные лабораторные исследования включают рентгенографию скелета, исследование мочеполовой системы и, в зависимости от диагноза, более детальное исследование глаз, ЖКТ, сердца, зубов и половых желез (у мужчин).

Диагностика. Диагноз наследственной панцитопении ставят на основании характерных аномалий скелета и кожи в сочетании с низкорослостью даже при отсутствии гематологических признаков. И наоборот, когда у ребенка обнаруживается очевидное нарушение функции костного мозга, необходимо определить, является ли это генетическим или семейным дефектом, используя цитогенетические методы, в том числе исследование хромосом на разрыв. Это особенно важно, потому что у 20 % лиц с наследственной панцитопенией могут слу-

Таблица 561.1

Наследственные синдромы недостаточности костного мозга

Признак	Анемия Фанкони	Врожденный дискератоз	Синдром Швацманна-Даймонда	Амегакариоцитарная тромбоцитопения
Описано случаев	1000	225	200	45
Мужчины/женщины	1,3	4,3	1,7	1,6
Генетика	Аутосомно-рецессивный	X-сцепленный, аутосомно-рецессивный, доминантный	Аутосомно-рецессивный	X-сцепленный или аутосомно-рецессивный
Физические аномалии (%)	80	100	40	60
Аномалии рук (%)	48	15	< 2	0
Средний возраст при начальном диагнозе гематологического заболевания	7,5 года	16 лет	4 мес.	< 1 нед.
Первое гематологическое проявление	Панцитопения	Панцитопения	Нейтропения	Тромбоцитопения
Костный мозг	Апластичный	Апластичный	Гипоцеллюлярный или подавление миелоидного роста	Отсутствие или небольшое количество мегакариоцитов
Апластическая анемия (%)	> 95	50	20	45
Лейкоз (%)	12	0,4	5	5
Болезни печени (%)	4	0	0	0
Рак	5	10	0	0
HbF	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Хромосомы	Разрывы увеличены, с кластогенами	Чувствительны к блеомицину	Норма	Норма
Спонтанные ремиссии	Очень редко	Нет	Редко	ТКМ
Лечение, ответ	ТКМ, андрогены, 50 %, кратковременный эффект	Андрогены, 50 %, кратковременный эффект	Г-КСФ, ТКМ, 80 %	Нет
Прогноз	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный	Неблагоприятный
Пренатальная диагностика	Разрывы хромосом, ГАФ	Xq28 ПОДФ	Нейтропения	Тромбоцитопения
Средний прогноз выживания (лет)	30	33	35	3

Примечание: ТКМ — трансплантация костного мозга; ГАФ — ген анемии Фанкони, комплементарная группа С; ПОДФ — полиморфизм с ограничением длины фрагмента.

Alter B. P., Young N. S. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Children, 5th ed. / D. G. Nathan, F. A. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders. 1998.

чажно отсутствовать физические аномалии, характерные для этих синдромов (см. табл. 561.1).

Осложнения. Основные осложнения, связанные с наследственными панцитопениями, включают последствия подавления функции костного мозга, повышенный риск лейкоза и других видов рака, и органные осложнения, специфические для основного дефекта (например, печени при синдроме Фанкони, мальабсорбция при синдроме Швахмана-Даймонда). Поскольку АФ имеет восемь четко определенных подтипов (см. выше), знание специ-

фического подтипа пациента или специфической мутации позволяет более точно прогнозировать клиническое течение и определить необходимость раннего лечения. Инфекция и кровотечение являются основными факторами, которые могут привести к тяжелым осложнениям (см. гл. 563). В зависимости от степени и продолжительности гематологических аномалий они вначале могут реагировать на поддерживающее лечение, но после развития панцитопении (в зависимости от синдрома она определяется у 20–90 % пациентов) следует

переходить на более интенсивное лечение. По мере того как становятся известны все новые сведения о патологии данных синдромов на молекулярном и клеточном уровнях, появляется возможность задержать развитие некоторых гематологических осложнений (см. Лечение).

Лечение. Лечение пациентов с наследственными анемиями основано на применении стероидов и андрогенов (особенно оксиметолон или нандролон) по отдельности или в сочетании. Несмотря на то что у 50–75 % пациентов отмечается улучшение после применения андрогенов, часто возникают рецидивы и осложнения (особенно опухоли печени и обструктивная болезнь печени). Улучшения красной крови обычно предшествуют улучшениям белой крови, максимальный эффект от лечения достигается лишь через несколько месяцев. Данное лечение продлевает жизнь пациента примерно на 2 года и потому может считаться лишь паллиативным.

Единственным действенным способом лечения в настоящее время считается трансплантация костного мозга. Однако пациенты с наследственной панцитопенией имеют повышенную предрасположенность к злокачественным новообразованиям, и подготовительные процедуры, которые обычно проводятся перед трансплантацией костного мозга, могут вызвать неблагоприятный эффект на фоне такой восприимчивости. Соответственно, в подготовительных режимах следует назначать более низкие дозы алкилирующих агентов. Более того, для большей части пациентов с АФ не находится гистосовместимых доноров. Результатом трансплантации от несовместимого донора является тяжелое состояние, вызванное более бурной, чем обычно, реакцией «трансплантат против хозяина». Обнадеживающие результаты получены при подкожном введении ГМ-КСФ детям с АФ и панцитопенией. Значительное увеличение количества нейтрофилов наблюдалось у 6 из 7 пациентов, которые находились на лечении в детской больнице г. Бостон и у которых это состояние поддерживалось более года без признаков лейкоза. Применение Г-КСФ дает более кратковременную реакцию. Большое значение имеет последующее лечение, и, вероятно, дополнительный эффект может дать лечение этих пациентов различными цитокинами (ЭПО, ИЛ-3, ИЛ-6). Определенная надежда для этих детей заключается в понимании молекулярных дефектов, вызывающих подобные синдромы; как только эти

дефекты будут идентифицированы, реальным видом лечения станет генная терапия.

Прогноз. При подавлении функции костного мозга прогноз очень осторожный. Несмотря на то что трансплантация костного мозга и восстановление гемопоэтического фактора роста дают некоторую надежду, ни один из этих методов не исключает риска дальнейшего развития рака или осложнений других органов.

Генетическое консультирование. После того как заболевание классифицировано, большое значение придается генетическому консультированию по поводу типа наследования и перспектив пренатальной диагностики. Диагноз предполагается или подтверждается при наличии цитогенетических и хромосомных нарушений или, в случае амегакариоцитарной тромбоцитопении, подсчетом тромбоцитов в фетальной крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Alter B. P.* Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 1996; 53: 99–110.
- Alter B. P., D'Andrea A. D.* Inherited bone marrow failure syndromes. In: *Blood: Principles and Practice of Hematology*, 2nd ed. / R. L. Handin, S. E. Lux, T. P. Stossel (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, in press.
- Grompe M., D'Andrea A. D.* Fanconi anemia and DNA repair. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2253–9.
- Heiss N. S., Knight S. W., Vulliamy T. J.* et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 1998; 19: 32–8.
- Jonje H., Patel K. J.* The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 446–59.
- Vulliamy T., Marrone A., Goldman F.* et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 2001; 413: 432–5.

Глава 562

Приобретенная панцитопения

Джеффри Д. Хорд (Jeffrey D. Hord)

Этиология и эпидемиология. Панцитопения может быть вызвана различными лекарствами, химикатами, токсинами, инфекционными агентами,

радиацией или иммунными нарушениями, которые непосредственно разрушают гемопоэтические клетки-предшественницы или действуют на микроокружение костного мозга; кроме того, причиной панцитопении может быть иммуноопосредованное подавление элементов костного мозга (бокс 562.1). При появлении панцитопении у детей следует собрать подробный анамнез с выявлением действия известных факторов риска. Нужно обязательно рассмотреть возможность генетической предрасположенности к подавлению функции костного мозга даже при отсутствии классических физических признаков (см. гл. 561). В большинстве случаев у детей трудно выявить конкретную причину приобретенного подавления костного мозга, такие случаи называются идиопатическими. Общая заболеваемость приобретенной апластической анемией относительно низкая, с приблизительной встречаемостью среди взрослых и детей в США и Европе 2–6 на 1 млн случаев в год.

◆ **Бокс 562.1.** Этиология приобретенной апластической анемии

Радиация
Лекарства и химические вещества
• Предсказуемая: химиотерапия, бензол
• Идиосинкравическая: хлорамфеникол, антиагрегационное средство, золото
Вирусы
• ГМВ
• Вирус Эпштейна–Барр
• Гепатит В
• Гепатит С
• Гепатит не А, В, С
• ВИЧ
Иммунные болезни
• Эозинофильный фасцит
• Гипоиммуноглобулинемия
• Тимомы
Беременность
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Замещение костного мозга
• Лейкоз
• Миелодисплазия
• Миелофиброз

Тяжелое подавление функции костного мозга может развиваться после приема многих лекарств и действия химических веществ, например определенных химио-терапевтических агентов, инсектицидов, антибиотиков, противосудорожных препаратов, НПВС, антигистаминов, седативных средств

и металлов. Наиболее значительными агентами являются бензол, хлорамфеникол и золото. Тяжесть и продолжительность панцитопении зависит от степени воздействия этих агентов. Генетическая предрасположенность повышает вероятность развития панцитопении после воздействия агента.

Ряд вирусов может прямо или косвенно подавлять деятельность костного мозга. Парвовирус В19 классически ассоциируется с изолированной красноклеточной аплазией, но он также может вызывать транзиторную панцитопению у пациентов с СКА или иммунодефицитом (см. т. 3, гл. 298, и 555). Продолжительная панцитопения может развиться после инфекции многими вирусами гепатита, вирусом герпеса, Эпштейна–Барр и ЦМВ. ВИЧ ассоциирован с рядом гематологических аномалий, включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению и панцитопению.

Пациенты с явными признаками подавления костного мозга должны быть обследованы на ПНГ и коллагеновые сосудистые заболевания, хотя они редко являются причинами панцитопении у детей. Панцитопения без периферических blastов может быть вызвана замещением костного мозга лейкемическими blastами или нейроblastомными клетками.

Патология и патогенез. Признаком апластической анемии является панцитопения в периферической крови в сочетании с гипоплазией или аплазией костного мозга. Тяжесть клинического течения зависит от степени миелосупрессии. Тяжелая апластическая анемия определяется как состояние, при котором у пациента, биоптат костного мозга которого характеризуется малоклеточностью от умеренной до тяжелой, серьезно нарушены два компонента крови или более (т. е. после коррекции гематокрита абсолютное число нейтрофилов составляет $< 500/\text{мм}^3$, число тромбоцитов $< 20\,000/\text{мм}^3$, число ретикулоцитов $< 1\%$). Подавление костного мозга является результатом действия различных причин и механизмов. Например, оно может быть следствием прямого цитотоксического действия лекарственного или химического вещества на гемопоэтические стволовые клетки или следствием клеточноопосредованной или антителозависимой цитотоксичности. Имеются свидетельства, что во многих случаях апластическая анемия вызывается иммуноопосредованным процессом, сопровождаемым повышением количества циркулирующих активированных Т-лимфоцитов, продуцирующих

цитокины (например, ИФН- γ), которые подавляют гемопоэз. Свой вклад в подавление костного мозга вносит аномальность поддерживающего микроокружения или утрата критических гемопоэтических факторов роста.

Клинические проявления, лабораторные исследования и дифференциальная диагностика. Приобретенная панцитопения обычно характеризуется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией при повышенном уровне цитокинов в сыворотке крови. Панцитопения ведет к повышенной утомляемости, сердечной недостаточности, инфекции и кровотечениям. При дифференциальной диагностике необходимо рассмотреть другие нарушения, например рак, коллагеновые сосудистые нарушения, ПНГ или инфекции, которые могут отвечать на специфическое лечение (например, парвовирус реагирует на ВВИГ). Большое значение имеет внимательное исследование мазка периферической крови на морфологию эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Выполняется подсчет количества ретикулоцитов для оценки активности эритропоэза. У детей всегда необходимо рассмотреть вероятность наследственной (врожденной) панцитопении и провести анализ на разрыв хромосомы для исключения АФ. Наличие НвF может предполагать врожденную панцитопению, но не является диагностическим критерием. Для оценки вероятности ПНГ наиболее чувствительным тестом является анализ эритроцитов на CD48 и CD59 методом проточной цитометрии. Исследование костного мозга обязательно включает биопсию и аспирацию; кроме того, необходимо тщательно исследовать морфологию, клеточность и цитогенетику костного мозга.

Осложнения. Главные осложнения тяжелой панцитопении преимущественно связаны с риском угрожающих кровотечений из-за продолжительной тромбоцитопении или развития инфекций в связи с затяжной нейтропенией. Этим пациентам вследствие подавления костного мозга угрожают не только серьезные бактериальные инфекции, но также и инвазивные микозы. К пациентам с приобретенными панцитопениями полностью применимы принципы поддерживающей терапии, используемые при лечении онкологических больных с миелосупрессией, вызванной химиотерапией (см. т. 3, гл. 232).

Лечение. При лечении детей с приобретенной панцитопенией используется всесторонняя под-

держивающая терапия в сочетании с попытками лечения основного нарушения костного мозга. Для пациентов, имеющих HLA-совместимых доноров-сисбсов, пересадка аллогенного костного мозга обеспечивает долговременную выживаемость в 90 % случаев. Но при таком подходе возникает риск немедленного развития осложнений трансплантации, отторжения трансплантата, развития реакции «трансплантат против хозяина» и вторичных раков (см. т. 3, гл. 193 и 197). Включение антитимоцитарного глобулина и циклофосамида при трансплантации снижает вероятность отторжения трансплантата, представляющего угрозу для жизни пациента. Только у 1 из 5 пациентов имеется HLA-совместимый донор-сисбс, поэтому для лечения большинства пациентов аллогенный трансплантат костного мозга недоступен.

Для пациентов, не имеющих донора-сисбса, основной формой лечения является иммуносупрессивная терапия с использованием антитимоцитарного глобулина и циклоспорина в сочетании с гемопоэтическим КСФ (например, Г-КСФ, ГМ-КСФ). Эффект этого лечения отмечается в 60–80 % случаев, но у некоторых пациентов бывают рецидивы. После иммуносупрессии существует повышенный риск клональных заболеваний костного мозга, например лейкоза, миелодисплазии или ПНГ, который, по разным оценкам, составляет 40 %. Для пациентов, которые не отвечают на иммуносупрессию или имеют после нее рецидивы, основным средством лечения остается трансплантация костного мозга от подходящего донора-неродственника и прием высоких доз циклофосамидов. В прошлом использовались другие средства, например андрогены, кортикостероиды и плазмаферез, которые не всегда давали однозначные результаты. В настоящее время продолжается изучение альтернатив трансплантатам костного мозга для лечения рефрактивной апластической анемии.

Прогноз. Спонтанное выздоровление бывает редко. Без лечения в 50 % случаев тяжелая панцитопения заканчивается смертью в течение 6 мес. после постановки диагноза, в общей сложности летальный исход наблюдается более чем в 75 % случаев; основными причинами смерти являются кровотечения и инфекции. К счастью, большая часть детей с приобретенной апластической анемией отвечают на аллогенную трансплантацию костного мозга или на введение иммуносупрессоров/цитокинов, которые повышают число клеток крови до

нормального уровня или близкого к нему. Для тех, кто не реагирует на 1-ю линию терапии, прогноз остается неблагоприятным.

Панцитопения, вызванная замещением костного мозга

Процессы, которые приводят к инфильтрации или замещению костного мозга, проявляются в виде приобретенной панцитопении. Это может происходить до или во время образования злокачественных опухолей (классический признак при нейробластомах или лейкозах) либо как следствие миелофиброза, миелодисплазии или остеопороза. В редких случаях гипопластическая анемия предшествует (иногда за несколько месяцев) началу острого лейкоза. Важно иметь это в виду при оценке и мониторинге детей с симптомами, которые впоследствии оказываются приобретенной апластической анемией. Для постановки диагноза лейкоза, миелофиброза и миелодисплазии важнейшее значение имеет морфологическое исследование периферической крови и костного мозга и цитогенетическое исследование костного мозга.

Миелодисплазия является очень редким заболеванием у детей, но протекает более тяжело, чем у взрослых. Примерно 50 % детей с зарегистрированными случаями миелодисплазии имеют клональные аномалии хромосомы 7 (обычно моносомия 7). Миелодисплазия у детей обычно достаточно быстро прогрессирует в острый лейкоз (за 14–24 мес.), поэтому вскоре после постановки диагноза необходимо интенсивное лечение, напри-

мер трансплантация костного мозга. Традиционная химиотерапия обеспечивает долговременное выживание в 20–25 % случаев, пересадка аллогенного костного мозга повышает этот показатель до 50 %. Единственным исключением является миелодисплазия/острый миелоцитарный лейкоз у детей с синдромом Дауна, потому что в таком сочетании панцитопения высокочувствительна к традиционной химиотерапии и долговременная выживаемость составляет 80 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Alter B. P., Young N. S.* In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 237–335.
- Bacigalupo A., Bruno B., Savacco P.* et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: An update of the GITMO/EBMT on 100 patients. *Blood* 2000; 95: 1931–4.
- Brodsky R. A., Sensenbrenner L. L., Jones R. J.* Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 491–4.
- Socie G., Rosenfield S., Frickhofen N.* et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 91–101.
- Tisdale J. F., Dunn D. E., Geller N.* et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anemia: A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1554–9.
- Young N. S.* Bone Marrow Failure Syndromes. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.
- Young N. S., Alter B. P.* Aplastic Anemia Acquired and Inherited. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994.

Раздел 6 Переливание компонентов крови и связанные с этим риски

Рональд Дж. Страусс (Ronald G. Strauss)

Переливание компонентов и дериватов крови часто спасает жизнь пациентов. Без этого невозможно представить себе интенсивное лечение недоношенных детей и современное лечение многих детей, больных раком, имеющих

гематологические нарушения и являющихся реципиентами трансплантатов. Однако трансфузии не лишены рисков и должны проводиться только в тех случаях, когда от них будет истинная польза (например, для коррекции дефицита или дисфунк-

ции элемента крови, представляющих клинически значимую проблему). Принципы трансфузионной поддержки детей и подростков аналогичны таковым для взрослых пациентов, но к переливанию крови маленьким детям предъявляются особые требования. Поэтому каждая из этих двух возрастных групп обсуждается в отдельных разделах. Многие приведенные указания по переливанию основаны на рекомендациях Комитета педиатрической гемотерапии Американской ассоциации банков крови, но они должны быть адаптированы к местным практическим стандартам. В частности, термины, используемые в таблицах, например «тяжелая» степень или «симптоматическая», должны определяться, учитывая местные условия.

Глава 563

Переливание эритроцитов и лечение эритропоэтином

Переливание эритроцитов осуществляется для повышения кислородтранспортной функции крови, что, в свою очередь, поддерживает оксигенацию тканей на достаточном уровне. Показания к переливанию эритроцитов детям и подросткам аналогичны таковым для взрослых пациентов (бокс 563.1). Однако при переливании детям необходимо соблюдать более строгие требования, потому что у здоровых детей уровень гемоглобина ниже, чем у взрослых, и, за исключением особых случаев, у детей не бывает основных кардиореспираторных и сосудистых заболеваний, которые с возрастом развиваются у взрослых. Таким образом, дети должны более легко компенсировать потерю эритроцитов. Например, перед операцией у большинства детей нет необходимости поддерживать гемоглобин на уровне 80 г/л, что часто желательно для взрослых. Послеоперационное переливание эритроцитов требует строгого обоснования, потому что у большинства детей (у которых нет непрерывного кровотечения) эритроцитная масса быстро восстанавливается железотерапией. Что касается взрослых, то лечение у них острых кровотечений направлено прежде всего на контролирование кровотечения и восстановление ткани кристал-

лоидными и/или коллоидными растворами. Так, показанием к трансфузиям эритроцитов является кровопотеря, превышающая 25 % ОЦК (т. е. более 17 мл/кг), при нестабильном состоянии пациента. У детей с остро протекающим тяжелым легочным заболеванием, требующим ИВЛ, распространенной практикой является поддержание гемоглобина на уровне, близком к нормальному. Несмотря на то что данная рекомендация кажется логичной, пока еще нет документированных данных об эффективности такого лечения.

◆ Бокс 563.1. Показания к переливанию эритроцитов

Дети и подростки

- Острая кровопотеря более 25 % ОЦК
- Гемоглобин менее 8 г/дл* в предоперационный период
- Гемоглобин менее 13 г/дл и *тяжелое* сердечно-легочное заболевание
- Гемоглобин менее 8 г/дл и *симптомы* хронической анемии
- Гемоглобин менее 8 г/дл и *подавление функции костного мозга*

Младенцы первых 4 месяцев жизни

- Гемоглобин менее 13 г/дл и *тяжелое* легочное заболевание
- Гемоглобин менее 10 г/дл и *умеренно тяжелое* легочное заболевание
- Гемоглобин менее 13 г/дл и *тяжелое* сердечное заболевание
- Гемоглобин менее 10 г/дл и радикальная хирургическая операция
- Гемоглобин менее 8 г/дл и *симптомы* анемии

* Гематокрит оценивается как $Hb \times 3$.

Курсив означает, что показания трансфузии для данного состояния следует адаптировать к местным условиям.

При хронических анемиях решение о переливании эритроцитов не должно приниматься только на основании уровня гемоглобина, потому что дети хорошо компенсируют низкий уровень гемоглобина и могут не иметь симптомов даже при очень низких уровнях. Например, у пациентов с ЖДА хорошие результаты достигаются одним только приемом железа внутрь даже при уровне гемоглобина ниже 50 г/л. Принимая решение о переливании эритроцитов, следует ориентироваться не только на концентрацию гемоглобина, но и учитывать следующие факторы: 1) симптомы, признаки и функциональные возможности пациента; 2) на-

личие кардиореспираторных, сосудистых и заболеваний ЦНС; 3) причина и предполагаемое течение анемии; 4) возможность использования альтернативных видов лечения, например рекомбинантного человеческого ЭПО, который снижает необходимость в переливании эритроцитов и улучшает общее состояние детей с хронической почечной недостаточностью (см. т. 5, п. 666.2). Если есть вероятность постоянной анемии, нужно строго оценить влияние анемии на рост и развитие, с одной стороны, и потенциальную токсичность многократных переливаний — с другой. Трансфузии эритроцитов при таких заболеваниях, как СКА и талассемия, обсуждаются в п. 555.1 и 555.9.

Для *новорожденных* не существует четко определенных показаний к переливанию эритроцитов, основанных на данных контролируемых научных исследований. Эритроциты обычно переливаются для поддержания гемоглобина на уровне, который считается наиболее желательным для клинического состояния конкретного новорожденного (см. бокс 563.1). Данному клиническому подходу недостает точности, но получение других физиологических показаний, например массы эритроцитов, доступного кислорода, измерение доставки кислорода тканям и извлечения кислорода из них, связано со сложными процедурами, вряд ли приемлемыми в клинической практике. Поскольку нет конкретных данных, педиатрам важно уметь критически оценить необходимость переливания эритроцитов новорожденным с имеющейся патологией.

В течение первых недель жизни у всех новорожденных наблюдается уменьшение массы циркулирующих эритроцитов под действием физиологических факторов, а у больных недоношенных детей еще и из-за кровопотерь, связанных с флeботомией. У здоровых новорожденных младенцев в возрасте 10–12 нед. самый низкий уровень гемоглобина редко опускается ниже 9 г/дл. Такое физиологическое снижение уровня эритроцитов не требует переливаний. У недоношенных младенцев снижение начинается раньше и снижается до более низких значений даже без осложняющих заболеваний (у детей с массой тела при рождении 1,0–1,5 кг средняя концентрация гемоглобина падает примерно до 8 г/дл, у детей с массой тела 1 кг — до 7 г/дл). Большинству детей с массой тела при рождении 1 кг и менее требуется трансфузия эритроцитов. Основная причина того, что минимальный уровень

гемоглобина у недоношенных детей ниже, чем у доношенных, заключается в относительно низкой продукции ЭПО у недоношенных детей в ответ на анемию (см. т. 1, гл. 43, и 539). Механизм, ответственный за низкий уровень ЭПО в плазме, выяснен лишь частично. Одна из причин заключается в том, что у недоношенных детей в течение первых недель жизни основным местом продукции ЭПО является печень. Этот факт очень важен, потому что печень не так чувствительна к анемии и тканевой гипоксии, как почки. Таким образом, у недоношенных детей наблюдается более вялая реакция на падающий гематокрит. Низкий уровень ЭПО в плазме является основанием для применения рекомбинантного ЭПО при лечении анемии у недоношенных детей. Не подлежит сомнению, что правильно подобранные дозы ЭПО и железа эффективно стимулируют неонатальный эритропоэз. Тем не менее пока еще не было убедительно продемонстрировано, что лечение ЭПО эффективно снижает потребность в переливании эритроцитов, в частности, больным, особенно недоношенным, детям, поэтому применение рекомбинантного ЭПО пока не получило широкого распространения как метод лечения анемии у недоношенных детей (см. т. 1, п. 43.1).

Несмотря на перспективность лечения ЭПО, многие недоношенные дети с низкой массой тела при рождении нуждаются в переливании эритроцитов (см. бокс 563.1). У новорожденных пациентов с тяжелым респираторным заболеванием, которые нуждаются в относительно больших количествах кислорода и вентиляционной поддержке, обычно принято поддерживать гемоглобин крови на уровне выше 130 г/л (гематокрит более 40%). Сторонники такого лечения считают, что перелитые эритроциты, содержащие HbA, обладающий повышенным взаимодействием с 2,3-ДФГ и обеспечивающий более легкое освобождение кислорода, чем HbF, способны более оптимально снабжать ткани кислородом на протяжении периода снижения функции легких. Хотя этот способ широко рекомендован, существует мало данных, которые позволяют определить эффективность этого метода или его оптимальное использование (т. е. оптимальные уровни гемоглобина для каждой степени легочной дисфункции). Логично предположить, что дети с менее тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями нуждаются в менее интенсивной поддержке, следовательно, у детей только с уме-

ренной степени заболевания нужно обеспечивать более низкий уровень гемоглобина. Исходя из необходимости доставки кислорода в организме новорожденных с серьезными респираторными заболеваниями, кажется логичным поддерживать у них уровень гемоглобина выше 130 г/л (гематокрит более 40 %), но у новорожденных с серьезными заболеваниями сердца такой уровень гемоглобина приведет к цианозу или застойной сердечной недостаточности.

Для новорожденных, которым проводится *радикальная хирургическая операция*, не установлен оптимальный уровень гемоглобина. Тем не менее считается целесообразным поддерживать у них уровень гемоглобина 100 г/л (гематокрит более 30 %), поскольку сердце, легкие и сосуды новорожденных обладают ограниченной способностью компенсировать анемию; кроме того, у них понижена способность освобождать кислород из-за сниженного взаимодействия HbF с 2,3-ДФГ, снижена почечная, печеночная и функция ЦНС в связи с особенностями развития. Эту рекомендацию по переливанию следует с осторожностью применять к каждому ребенку при разных операциях.

При стабильном состоянии новорожденного нет необходимости в трансфузии, за исключением тех случаев, когда имеются клинические проблемы, обусловленные анемией. Сторонники переливания эритроцитов при симптоматической анемии считают, что низкий уровень эритроцитов способствует развитию тахипноэ, диспноэ, апноэ, тахикардии, брадикардии, вялости, создает трудности при кормлении и что эти явления можно смягчить переливанием эритроцитов. Однако важно помнить, что анемия является всего лишь одной из возможных причин этих симптомов и эритроциты следует переливать только в том случае, когда эти симптомы точно связаны с анемией (т. е. не могут быть объяснены ничем иным).

Эритроцитарным продуктом выбора для детей и подростков является стандартная суспензия эритроцитов, отделенная от цельной крови центрифугированием и ресуспендированная в антикоагулянтном/консервирующем растворе с гематокритом 60 %. Обычная доза составляет 10–15 мл/кг, но переливаемый объем колеблется в зависимости от клинического состояния (например, продолжается ли кровотечение или оно прекратилось, имеется ли гемолиз). Во многих центрах новорожденным переливается такой же эритроцитарный продукт,

что и детям более старшего возраста, в то время как в других центрах предпочитают использовать концентрат эритроцитарной массы (гематокрит 70–90 %). Любой из этих продуктов вводится медленно (в течение 2–4 ч) в количестве примерно 15 мл/кг. Поскольку при таком относительно высоком гематокрите вводится малое количество экстрацеллюлярной жидкости при низкой скорости переливания, данный продукт не представляет никакого риска для недоношенных детей. Концентрирование эритроцитов осуществляется центрифугированием с одновременным получением порций продукта, что гарантирует постоянство дозы эритроцитов, вливаемой с каждой трансфузией.

Во многих центрах отказались от традиционного использования относительно свежих эритроцитов (менее 7 дней хранения), что позволяет уменьшить количество контактов с донором; вместо этого используют одну единицу эритроцитов для получения порции для переливания каждому ребенку, при этом длительность хранения не имеет значения. Неонатологи, настаивающие на переливании только свежих эритроцитов, обычно опасаются увеличения концентрации калия (K^+) в плазме, которое бывает при длительном хранении единиц эритроцитов. После хранения в течение 42 дней уровень K^+ в плазме примерно соответствуют 50 мэкв/л (0,05 мэкв/мл), что на первый взгляд кажется опасно высоким значением. Однако фактическое количество K^+ , переливаемое во внеклеточную жидкость, ничтожно мало. Ребенок с массой тела 1 кг, которому перелито 15 мл/кг эритроконцентрата (гематокрит 80 %), получит 3 мл внеклеточной жидкости, содержащей всего 0,15 мэкв ионов K^+ , причем это количество будет перелито медленно. Однако переливание консервированных эритроцитов в больших объемах (более 25 мл/кг), да еще и быстро сделанное, перестает быть безопасным, и в этом случае более высокие дозы K^+ могут оказаться вредными.

Глава 564

Переливание тромбоцитов

Показания к переливанию тромбоцитов *детям и подросткам* с количественными и качественными нарушениями тромбоцитов аналогичны таковым

для взрослых (бокс 564.1), у которых риск угрожающих спонтанных кровотечений или кровотечений при повреждениях непосредственно связан с тяжестью тромбоцитопении. Переливание тромбоцитов назначается пациентам с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, если у них имеется кровотечение или предстоит плановая инвазивная процедура. Обследование пациентов с тромбоцитопенией, обусловленной подавлением костного мозга, показывает, что вероятность спонтанных кровотечений значительно возрастает при уровне тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ и наличии серьезных осложнений (например, инфекция, подавление функции органов, аномальное тромбообразование или анемия). В этих случаях показаны профилактические переливания тромбоцитов для поддержания их количества на уровне выше $20 \times 10^9/\text{л}$. Этот пороговый уровень изучался у взрослых пациентов, и было установлено, что при стабильном клиническом состоянии пациента показанием к переливанию является более низкие значения — $(5-10) \times 10^9/\text{л}$. Однако на практике тяжелой тромбоцитопения обычно связана с осложнениями лихорадки, антимикробной терапией, активным кровотечением, ДВС, а также с предстоящими инвазивными процедурами, в этих случаях переливания необходимы для поддержания относительно высокого уровня тромбоцитов.

Качественные нарушения тромбоцитов могут быть наследственными или приобретенными (например, при далеко зашедшей печеночной или почечной недостаточности или после сердечно-легочного шунтирования). Переливания тромбоцитов таким пациентам проводятся только по показаниям серьезных кровотечений. Поскольку наследственная дисфункция тромбоцитов является длительно существующим состоянием, а многократные переливания тромбоцитов могут привести к аллоиммунизации и рефрактерности, профилактические переливания проводятся редко, обычно в тех случаях, когда больному предстоят инвазивные процедуры. В этих случаях диагностическим признаком дисфункции тромбоцитов является время кровотечения, вдвое превышающее верхний предел лабораторной нормы, тем не менее на время кровотечения не следует ориентироваться для прогноза риска кровотечения или принятия решения о переливании тромбоцитов. Альтернативой переливанию тромбоцитов является назначение некоторых препаратов, в частности десмопрессина ацетата.

◆ **Бокс 564.1.** Показания к переливанию тромбоцитов у детей

Дети и подростки

- Число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и кровотечение
- Число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и *инвазивная процедура*
- Число тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и *подавление костного мозга с риском кровотечения*
- Число тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ и *подавление костного мозга без риска кровотечения*
- Любое количество тромбоцитов, но имеется дисфункция тромбоцитов плюс кровотечение или предстоит инвазивная процедура

Дети первых 4 месяцев жизни

- Число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и кровотечение
- Число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и *инвазивная процедура*
- Число тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и *клинически стабильное состояние*
- Число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и *клинически нестабильное состояние*
- Любое количество тромбоцитов, но имеется дисфункция тромбоцитов плюс кровотечение или предстоит инвазивная процедура

Курсив означает, что понятий следует адаптировать к местным руководствам по трансфузионной терапии.

Гемостаз у новорожденных качественно и количественно отличается от гемостаза у детей более старшего возраста, в связи с этим у них существует вероятность развития как серьезных кровотечений, так и тромбоза. У 25 % новорожденных, помещенных в отделение интенсивной терапии, в какой-то момент пребывания в отделении количество тромбоцитов в крови падает ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. У таких больных детей действуют многочисленные патогенетические механизмы, среди которых преобладает ускоренное разрушение тромбоцитов на фоне их сниженной продукции, о чем свидетельствует уменьшение количества предшественников (мегакариоцитов) и относительно низкий уровень ТПО у младенцев с тромбоцитопенией по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми пациентами с этой патологией.

Снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ связано с большим клиническим риском для недоношенных новорожденных детей. В одном исследовании проводилось сравнение младенцев с массой тела при рождении менее 1,5 кг и числом

тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и младенцев с такой же массой тела без тромбоцитопении. При уровне тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ время кровотечения было более продолжительным, вывод о дисфункции тромбоцитов базировался на факте, что кровотечение было диспропорционально длительным для данной степени тромбоцитопении, а кровопотеря у пациентов с тромбоцитопенией была более высокой. Особое значение имеет факт, что частота внутримозговых кровотечений у детей с тромбоцитопенией с массой тела при рождении 1,5 кг составила 78 % против 48 % у детей без тромбоцитопении с такой же массой тела. Более того, у детей с тромбоцитопенией выше степень кровотечения и неврологическая заболеваемость. Однако рандомизированное исследование показало, что профилактическое переливание тромбоцитов во всех случаях, когда их количество падает ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, с целью поднятия их до уровня $200 \times 10^9/\text{л}$ против переливания только в тех случаях, когда их количество падает до менее $50 \times 10^9/\text{л}$, с целью поднятия их до $100 \times 10^9/\text{л}$ не снижает частоты внутричерепных кровотечений (28 % против 26 %). Таким образом, нет документально подтвержденных данных о пользе переливания тромбоцитов при легкой степени тромбоцитопении (т. е. при количестве тромбоцитов менее 150, но более $100 \times 10^9/\text{л}$). Хотя еще остается много неясного по поводу относительных рисков, связанных с различной степенью тромбоцитопении при разных клинических состояниях, тем не менее в боксе 564.1 даются показания к переливанию, принятые многими неонатологами.

Идеальная цель большей части переливаний тромбоцитов заключается в достижении уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, а у новорожденных — более $100 \times 10^9/\text{л}$. Это достигается переливанием детям с массой тела менее 30 кг стандартных (немодифицированных) концентратов тромбоцитов, полученных из цельной крови или методом тромбоцитофереза, в количестве 10 мл/кг. Для более старшего возраста доза составляет 4–6 ЕД тромбоцитов, полученных из цельной крови, или 1 ЕД, полученную методом афереза. Концентраты тромбоцитов следует переливать так быстро, как позволяет общее состояние пациента, и, естественно, не дольше, чем в течение 2 ч. Пациенты, которые нуждаются в периодических переливаниях тромбоцитов, должны получать продукты крови, в том числе концентраты тромбоцитов, со сниженным содержанием лейкоцитов, чтобы уменьшить

аллоиммунизацию и рефрактерность тромбоцитов и снизить риск трансфузионной передачи ЦМВ-инфекции.

Рутинное снижение объема концентрата тромбоцитов, переливаемых младенцам и детям младшего возраста, с помощью дополнительных этапов центрифугирования, является ненужным и неблагоприятным. Достаточно перелить 10 мл/кг немодифицированного концентрата тромбоцитов, чтобы их количество увеличилось на 10×10^9 в 70 мл крови (объем крови у новорожденного с массой тела 1 кг), что повышает число тромбоцитов в кровотоке до $100 \times 10^9/\text{л}$. Данное теоретическое увеличение соответствует фактическому, зарегистрированному в клинических исследованиях. Более того, объем 10 мл/кг не является чрезмерным для трансфузии, он допускает внутривенное введение и контролирование других жидкостей, лекарств и питательных веществ. Важно минимизировать количество периодических переливаний тромбоцитов группы 0 реципиентам с группой А или В, потому что сочетание пассивных анти-А- или анти-В-антител с плазмой группы 0 может привести к гемолизу. Существуют надежные методы снижения объема тромбоцитов концентрата, которые применяются в тех случаях, когда это действительно оправдано (например, если предстоят многократные переливания или когда введение 10 мл/кг немодифицированного концентрата тромбоцитов не повышает количество тромбоцитов); при этом все дополнительные манипуляции должны выполняться с большой осторожностью, чтобы не допустить потери тромбоцитов, а также их слипания и других дефектов, которые обычно являются следствием избыточного манипулирования и приводят к уменьшению эффективности и увеличению токсичности переливания тромбоцитов.

Глава 565

Переливание нейтрофилов (гранулоцитов)

Указания по переливанию гранулоцитов приведены в боксе 565.1. В прошлом гранулоциты использовались очень редко, но в связи с тем, что по-

явилась возможность получать их в значительно больших количествах от доноров, стимулированных рекомбинантным Г-КСФ, интерес к ним в настоящее время, особенно в свете трансплантации клеток костного мозга или предшественников клеток периферической крови. Следует пересмотреть роль переливания гранулоцитов в клиниках, где пациенты с нейтропенией продолжают умирать от прогрессирующих бактериальных и грибковых инфекций, несмотря на оптимальное использование антимикробных агентов и рекомбинантных миелоидных ростовых факторов.

◆ **Бокс 565.1.** Показания к переливанию гранулоцитов у детей

Дети и подростки

- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и бактериальная инфекция, не отвечающая на соответствующую антимикробную терапию
- Качественный дефект нейтрофилов и инфекция (бактериальная или грибковая), не отвечающая на соответствующую антимикробную терапию

Младенцы первых 4 месяцев жизни

- Нейтрофилы менее $3 \times 10^9/\text{л}$ (первая неделя жизни) или менее $1 \times 10^9/\text{л}$ (в последующий период) и молниеносная бактериальная инфекция

Курсив означает, что понятия следует адаптировать к местным руководствам по трансфузионной терапии.

Переливание гранулоцитов в сочетании с лечением антибиотиками пациентов с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), вызванной подавлением функции костного мозга, играет одинаковую роль у взрослых и детей. Пациенты с инфекцией и нейтропенией обычно реагируют на одни только антибиотики при условии, что функция костного мозга восстанавливается на ранних стадиях инфекционного процесса. Поскольку дети с недавно поставленным диагнозом лейкоза быстро отвечают на индукционную химиотерапию, переливание гранулоцитов применяется у них лишь в очень редких случаях. В противоположность этому, когда речь идет о детях с инфекцией и длительно существующей дисфункцией костного мозга (например, с трудно поддающимися лечению злокачественными новообразованиями, апластической анемией, а также с трансплантированными клетками-предшественниками гемопоэза), им может быть полезно переливание гранулоцитов на фоне лечения антибиотиками. Польза переливания гранулоцитов при

лечении бактериального сепсиса, не дающего ответ на ангибиотики, у пациентов с высокой степенью нейтропении ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) подтверждается в большинстве контролируемых исследований (т. 3, гл. 232).

У детей с качественными дефектами нейтрофилов (с дисфункцией нейтрофилов) в крови обычно присутствует достаточное количество нейтрофилов, но поскольку эти клетки неэффективно уничтожают патогенные микроорганизмы, такие дети восприимчивы к серьезным инфекционным заболеваниям. Синдромы дисфункции нейтрофилов редки, и пока не получено убедительных данных об эффективности переливания гранулоцитов в этих случаях. Однако у некоторых пациентов с прогрессирующими тяжелыми инфекциями отмечается значительное улучшение состояния после того, как к лечению антимикробными средствами было добавлено переливание гранулоцитов. Такие инфекции обычно носят хронический характер, и поскольку имеется риск аллоиммунизации, к гранулоцитам следует прибегать только в тех случаях, когда лечение инфекции антимикробными препаратами явно не дает эффекта.

Новорожденные необычайно восприимчивы к тяжелым бактериальным инфекциям, и большую роль в этом играет ряд дефектов защитных механизмов новорожденного организма (т. 1, гл. 49). У больных недоношенных младенцев эти аномалии усугубляются, поэтому целесообразно подумать о переливании гранулоцитов. У новорожденных с молниеносным сепсисом, относительной нейтропенией ($< 3 \times 10^9/\text{л}$ на первой неделе жизни и $< 1 \times 10^9/\text{л}$ в последующем) и значительным уменьшением запаса нейтрофилов в костном мозге (менее 10 % ядерных клеток костного мозга являются постмитотическими нейтрофилами) существует высокий риск гибели, если лечение осуществляется только одними антибиотиками. Несмотря на то что рядом исследований продемонстрирована значительная эффективность переливания гранулоцитов, оно применяется довольно редко. Вместо этого некоторые неонатологи предпочитают альтернативные виды лечения, включая внутривенное введение иммуноглобулинов и рекомбинантных миелоидных факторов роста (Г-КСФ и МГ-КСФ). Результаты оценки ВВИГ неоднозначны, но метаанализ подтверждает эффективность его применения у новорожденных с сепсисом. Текущих данных недостаточно для определения роли рекомбинантных

миелоидных факторов роста в лечении таких новорожденных, хотя и было показано, что как Г-КСФ, так и ГМ-КСФ повышают миелопоэз и увеличивают число нейтрофилов в крови младенцев. Сделан важный вывод о явной эффективности Г-КСФ при лечении нескольких видов тяжелой врожденной нейтропении.

Если решение о переливании гранулоцитов принято, то переливается адекватная доза свежих клеток, подвергнутых лейкоферезу. Новорожденные и младенцы с массой тела менее 10 кг получают $1-2 \times 10^9$ /кг нейтрофилов с каждой трансфузией. Дети более старшего возраста должны получать минимум 1×10^{10} нейтрофилов с каждой трансфузией; желательной дозой для подростков является $5-8 \times 10^{10}$ /введение; для получения этой дозы необходима стимуляция донора Г-КСФ. Переливание гранулоцитов должно проводиться ежедневно до тех пор, пока не произойдет разрешения инфекции или уровень нейтрофилов не будет превышать 1×10^9 /л в течение нескольких дней.

Глава 566

Переливание свежемороженой плазмы

Показания к переливанию свежемороженой плазмы (СЗП) для детей, приведенные во вставке 566.1, аналогичны таковым для взрослых. СЗП переливается для восполнения клинически значимого дефицита белков плазмы, для которых не существует более высоко очищенных концентратов. Требования к СЗП зависят от того, какой фактор заменяется; начальная доза 15 мл/кг обычно является достаточной. Переливание СЗП эффективно при дефицитах факторов свертывания II, V, X и XI. При дефиците фактора XIII и фибриногена успешно используется криопреципитат. Пациентам с тяжелой гемофилией А или В или с дефицитом фактора VII больше не рекомендуется делать переливание СЗП, потому что на сегодняшний день существуют более безопасные концентраты факторов VIII, IX и VII. Более того, для лечения гемофилии А и определенных видов болезни Виллебранда применяется десмопрессин (см. гл. 570).

Важным применением СЗП, хотя и редким у детей, является быстрое снятие эффектов варфарина у пациентов с активным кровотечением или с необходимостью проведения срочной хирургической операции (например, пациентам с функциональным дефицитом факторов II, VII, IX и X, который не может быть быстро купирован витамином К). Результаты скринингового теста свертываемости (определение ПВ, АЧТВ и тромбинового времени) сами по себе не говорят о целостности системы свертывания. Решение о переливании СЗП принимается на основании результатов теста свертываемости с учетом клинического состояния пациента. Не рекомендуется делать переливание СЗП пациентам с хроническим заболеванием печени и пролонгированным временем свертывания, за исключением случаев кровотечения или подготовки к инвазивным процедурам.

◆ Бокс 566.1. Показания к переливанию свежемороженой плазмы

Младенцы, дети, подростки

Тяжелый дефицит факторов свертывания и кровотечение

Тяжелый дефицит факторов свертывания и инвазивная процедура

Срочное устранение эффектов варфарина

Коагулопатия разбавления и кровотечение

Замещение антикоагулянтного белка (антитромбин III, протеин С и S)

В качестве жидкости для замены плазмы при ТТП

Курсив означает, что понятия следует адаптировать к местным руководствам по трансфузионной терапии.

Хотя основное значение переливания СЗП заключается в лечении кровотечений, связанных с дефицитом факторов свертывания, плазма содержит также несколько антикоагулянтных белков (антитромбин III — АТ-III, протеины С и S), дефицит которых ассоциируется с тромбозом. В некоторых случаях СЗП может использоваться у пациентов с такими нарушениями в качестве заместительной терапии наряду с лечением антикоагулянтами. Однако всегда, когда это возможно, лучше пользоваться очищенными концентратами. Другие показания к переливанию СЗП включают использование ее в качестве заместительной жидкости при обмене плазмы у пациентов с ТТП или с другими нарушениями (например, у пациентов с кровотечением и тяжелой коагулопатией). СЗП не показана для

коррекции гиповолемии или в качестве донатора иммуноглобулина, поскольку для этого существуют более безопасные альтернативы (например, растворы альбумина и ВВИГ соответственно).

Следует особо сказать о переливаниях СЗП *новорожденным*. Из-за возрастного дефицита свертывающих белков время свертывания удлинено, поэтому при переливании СЗП следует обязательно руководствоваться нормальными значениями, которые предполагаются при данной массе тела при рождении и возрасте младенца. Показаниями к переливанию СЗП новорожденным являются:

- 1) использование СЗП для разбавления концентрата эритроцитов для имитации цельной крови при массивных трансфузиях (например, при обменных трансфузиях или сердечно-сосудистых операциях);
- 2) кровотечения, вызванные недостатком витамина К;
- 3) ДВС с кровотечением;
- 4) кровотечения при врожденном дефиците факторов свертывания, когда недоступно более специфическое лечение.

Не рекомендуется прибегать к профилактическому переливанию СЗП для предупреждения внутрижелудочкового кровотечения у недоношенных младенцев. СЗП не следует использовать в качестве суспендирующего агента для регулирования значений гематокрита при малых трансфузиях эритроцитов новорожденным, так как она не обладает очевидными преимуществами перед стерильными растворами, используемыми для этой цели. Также нет необходимости в использовании СЗП для частичных обменных трансфузий при синдроме повышенной вязкости у новорожденных, потому что для этого существуют более безопасные коллоидные растворы.

При лечении кровотечений у новорожденных младенцев часто используется криопреципитат, поскольку он позволяет делать вливания в малых объемах. Однако криопреципитат содержит только фибриноген и факторы VIII и XIII, поэтому не является эффективным средством в обычных клинических ситуациях, когда кровотечение у младенца вызвано отсутствием множественных факторов свертывания. В предварительных исследованиях было показано, что инфузии рекомбинантного активированного фактора VII в очень малом объеме спасают жизнь при кровотечениях, обусловленных несколькими механизмами.

Глава 567

Риски, связанные с переливанием крови

Несмотря на то что риски, связанные с аллогенным переливанием крови, чрезвычайно низки, переливания должны быть обоснованы. Фактические риски передачи инфекционных заболеваний слишком низкие, чтобы иметь о них точную информацию, но результаты различных скрининговых тестов для доноров позволяют оценить текущий риск заражения ВИЧ-инфекцией при переливании крови как 1:1 000 000 доноров при колебаниях этого показателя от 1:800 000 до 1:2 000 000 доноров. Риск передачи вируса гепатита С составляет 1:1 000 000 доноров. Возможность передачи ЦМВ с кровью почти устранена за счет переливания обедненных лейкоцитами клеточных продуктов крови или переливания крови, взятой от донора с отрицательной сывороткой по отношению к антителам ЦМВ. Кроме того, существует риск трансфузионной передачи таких заболеваний, как гепатиты, сифилис, болезнь Шагаса, а также инфекций, вызванных ретровирусом, парвовирусом В19 и вирусом Эпштейна–Барр.

Риски неинфекционной природы, связанные с переливанием крови, включают перегрузку жидкостью, реакция «трансплантат против хозяина», нарушение электролитного и кислотно-основного состояния, перегрузку железом, повышенную восприимчивость к оксидантному разрушению, воздействие пластификаторов, гемолиз при активации эритроцитов антигеном, иммуносупрессию и аллоиммунизацию. Любопытно, но у младенцев очень редко наблюдается аллоиммунизация эритроцитарным и лейкоцитарным антигенами. Некоторые побочные эффекты проявляются лишь при массивных трансфузиях, например при обменных трансфузиях, когда требуется относительно большое количество крови, и очень редко случаются при трансфузиях небольшого количества крови.

Известно, что у недоношенных младенцев имеется нарушение иммунитета, но относительный риск развития у них посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» вызывает сомнения. Реальный риск для младенца определяется такими факторами, как его постнатальный возраст, количество иммунокомпетентных лимфоцитов

в переливаемом продукте, степень HLA-совместимости донора и реципиента, и другими недостаточно хорошо изученными факторами. Несмотря на это многие центры по лечению недоношенных детей переливают исключительно клеточные продукты, облученные гамма-лучами. Кровь, переливаемая непосредственно от кровных родственников, тоже должна облучаться из-за риска передачи HLA-гомозиготных гаплоидентичных лимфоцитов. Клеточные продукты крови, переливаемые внутриматочно или при обменных трансфузиях, должны облучаться гамма-лучами, так же как и продукты, переливаемые пациентам с тяжелым врожденным иммунодефицитом и реципиентам гемопоэтических клеток-предшественниц. Другие потенциальные группы риска составляют пациенты, получающие лечение Т-клеточными антителами (антитимоцитарным глобулином), имеющие аллотрансплантаты органов, принимающие иммуносупрессивные средства, а также ВИЧ-инфицированные пациенты.

В современной практике используется гамма-облучение цезиевыми, кобальтовыми источниками или линейными ускорителями в дозе 25–50 Гр с минимальной дозой 25 Гр. Облучению должны подвергаться все клеточные компоненты крови, за исключением замороженных неклеточных продуктов, например плазмы и криопреципитата. Обедненные лейкоцитами не может использоваться вместо

гамма-облучения для предупреждения развития реакции «трансплантат против хозяина».

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Castle V., Saigal S. et al.* Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; 110: 451.
- Andrew M., Vegh P., Caco C. et al.* A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; 123: 285.
- Blanchette V. S., Hume H. A., Levy G. J. et al.* Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 1991; 145: 787.
- College of American Pathologists Task Force: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271: 777.
- Del Vecchio A., Sola M. C., Theriaque D. W. et al.* Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: Factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; 41: 803.
- Strauss R. G.* Current status of granulocyte transfusions to treat neonatal sepsis. *J Clin Apheresis* 1989; 5: 25
- Strauss R. G.* Transfusion approach to the anemia of prematurity. *Neo Reviews* 2000; 1: e74.
- Strauss R. G.* Data-driven blood banking practices for neonatal red blood cell transfusions. *Transfusion* 2000; 40: 1528.
- Vamvakas E. C., Strauss R. G.* Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of recombinant human erythropoietin in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406.

Раздел 7 Геморрагические и тромботические заболевания

Роберт Р. Монтомери (Robert R. Montgomery),
Дж. Пол Скотт (J. Paul Scott)

При повреждении кровеносных сосудов гемостаз способствует сохранению целостности сосуда или вызывает остановку кровотока через поврежденный сосуд. Если свертывание крови снижено, происходит кровотечение. При избыточном свертывании происходит образование тромба с соответствующими осложнениями. Гемо-

статическая реакция должна быть быстрой и контролируемой. Обычная травма не должна вызывать системную реакцию, но должна инициировать быстрый локализованный ответ. После того как процесс свертывания начался, в действие вступают антикоагулянты, которые призваны ограничить процесс свертывания крови местом повреждения

сосуда и тем самым не допустить возникновения массивного тромбоза. После этого тромб должен лизироваться физиологическими механизмами для восстановления проходимости кровеносного сосуда. Эти гемостатические механизмы очень сложны и включают в себя локальные реакции сосуда, разные виды активности тромбоцитов и взаимодействие специфических факторов свертывания друг с другом и с тромбоцитами, регулирование свертывания антикоагулирующими факторами и их ингибиторами, а также факторами, которые иницируют и регулируют фибринолитический процесс.

Эндотелий сосудов является основной защитой от кровотечения. При повреждении мелких сосудов происходит активная вазоконстрикция, которая минимизирует локальное кровотечение без активации свертывания. С кровотечением из мелких кровеносных сосудов прекрасно справляются тромбоциты. Более обширные повреждения, затрагивающие крупные кровеносные сосуды, требуют координированного участия всех элементов гемостаза для образования прочного и устойчивого фибринового сгустка. Распространение данного процесса свертывания крови ограничивается противосвертывающей системой; устранение сгустка происходит с помощью фибринолиза.

Изолированный дефицит отдельных антикоагулянтов (ингибиторов факторов свертывания) создает предпосылки для избыточного тромбоза. При приобретенных нарушениях гемостаза часто возникают множественные проблемы, нарушающие гемостаз и его регуляцию. Например, первичное заболевание (сепсис) и его вторичные эффекты (шок, ацидоз) активируют коагуляцию и фибринолиз и снижают способность организма хозяина восстанавливать нормальную гемостатическую функцию. При ДВС-синдроме происходит потребление белков-прокоагулянтов (факторов свертывания) и белков-антикоагулянтов, что нарушает равновесие в системе гемостаза в сторону кровоточивости или свертывания. Аналогичным образом у младенцев или у пациентов с серьезными заболеваниями печени имеет место дефицит синтеза как белков-прокоагулянтов, так и антикоагулянтов. Такое нарушение регуляции вызывает у пациента склонность к кровоточивости и тромбозу с серьезными нарушениями гемостатического процесса при значительных или даже незначительных травмах.

Глава 568

Гемостаз

568.1. МЕХАНИЗМ ГЕМОСТАЗА

Классический гемостатический механизм включает сосудистую реакцию, адгезию и агрегацию тромбоцитов, образование и стабилизацию сгустка, ограничение свертывания местом повреждения с помощью регуляторных антикоагулянтов и восстановление проходимости сосудов с помощью фибринолиза и заживления сосуда. В лабораторных условиях данный механизм изучается как реакция, состоящая из серии отдельных независимых событий; однако в организме эти события тесно взаимосвязаны. Например, фибриноген служит лигандом между тромбоцитами при их агрегации и является также субстратом для тромбина, образующего фибриновый сгусток. Другим примером белка, выполняющего несколько функций, является фактор Виллебранда (vWF). Он циркулирует в комплексе с фактором VIII, где является адгезивным лигандом, склеивающим тромбоциты, а фактор VIII является одним из главных регуляторных кофакторов, контролирующих свертывание. Гемостатический механизм еще более сложен в том плане, что в организме взаимодействия могут осуществляться иными путями, чем в клинической лаборатории. Свертывание крови в условиях *in vitro* характеризуется такими параметрами, как АЧТВ и ПВ. ПВ отражает процесс свертывания с добавлением тканевого фактора, который вместе с фактором VII активирует фактор X (рис. 568.1). В условиях *in vivo* фактор VIIa активирует факторы X и IX, но в обычном клиническом лабораторном исследовании путь активации фактора IX фактором VIIa не определяется. Если бы комплекс тканевый фактор/фактор VIIa активировал бы только фактор X, было бы трудно объяснить, почему самые тяжелые нарушения кровоточивости связаны с дефицитом фактора VIII (гемофилия А) и фактора IX (гемофилия В). Тем не менее с помощью АЧТВ и ПВ можно оценить дефицит факторов свертывания даже несмотря на то, что их физиологическая активация осуществляется отличным от лабораторного путем.

После повреждения сосуда происходит вазоконстрикция, протекающая по сосуду кровь всту-

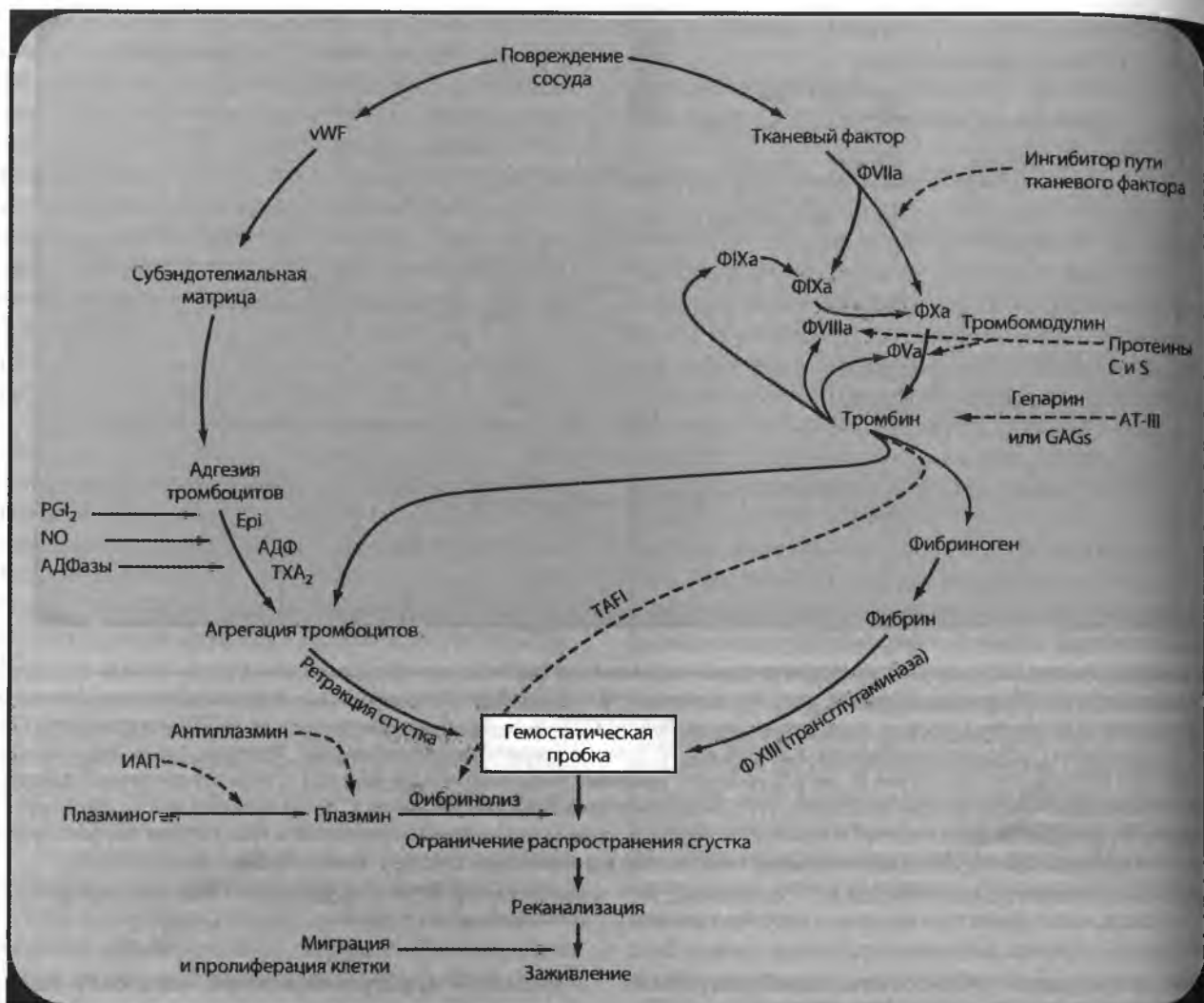


Рис. 568.2. Гемостатический механизм (диаграмма):

PGI_2 — простациклин; NO — оксид азота; EPI — адреналин; TXA_2 — тромбоксан A_2 ; $ИАП$ — ингибитор активатора плазминогена; $GAGs$ — гликозаминогликаны; $TAFI$ — фибринолитический ингибитор, активируемый тромбином; Φ — фактор

с непрерывным образованием этого фактора в малых количествах, что поддерживает систему в состоянии готовности. Свертывание контролируется белками, ингибирующими коагуляцию. Выделение тканевого фактора в месте повреждения сосуда тысячекратно усиливает генерацию фактора VIIa. На поверхности мембраны тромбоцитов, активированных в месте повреждения, очень близко друг к другу располагаются активированный фактор свертывания, его субстрат (следующий элемент каскада) и его кофактор. Такое близкое соседство максимально повышает эффективность реакций и обеспечивает взрывоподобное свертывание крови

в том месте, где это нужно. Выделенный тромбин усиливает эти реакции, обеспечивая положительную обратную связь, активирующую дополнительные молекулы факторов XI, VIII и V, а также агрегируя дополнительные тромбоциты.

В клинической лаборатории фактор XII активируется с помощью поверхностного (кварц или стекло) или контактного активатора. Фактор VII активируется и взаимодействует с тканевым фактором через аналогичный каскад. Первый путь измеряется АЧТВ, второй — ПВ. Этот процесс ускоряется взаимодействием с фосфолипидом и кальцием на этапах, когда действуют факторы VIII

и V. Дефицит факторов свертывания отражается в удлинении АЧТВ или ПВ по отдельности либо одновременно. Это позволяет выявить наследственный дефицит факторов свертывания; однако при приобретенных нарушениях гемостаза часто наблюдается дефицит более чем одного фактора, поэтому в этом случае оценивается относительное пролонгирование АЧТВ и ПВ.

Хотя факторы свертывания названы в порядке их открытия, этот порядок не обязательно отражает последовательность их активации (табл. 568.1). Впоследствии было установлено, что факторы III, IV и VI не являются самостоятельными белками, поэтому эти термины больше не используются. Активация свертывания может осуществляться двумя путями: *внутренним* (активация поверхностью) и *внешним* (через тканевый фактор). Внутренний путь начинается с активации фактора XII, которая ускоряется двумя другими белками плазмы — прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном. Активированный фактор XII (XIIa), в свою очередь, активирует фактор XI, превращая его в XIa, который катализирует превращение фактора IX в IXa. На поверхности фосфолипидной мембраны тромбоцита фактор IXa образует комплекс с фактором VIII и кальцием, который активирует фактор X («теназный» комплекс). Внешняя система (внешний путь) измеряется ПВ. Добавление тканевого фактора вызывает взрывоподобное образование фактора VIIa. Комплекс тканевый фак-

тор/фактор VIIa активирует фактор X. Это путь *in vitro*, но *in vivo* комплекс тканевый фактор/фактор VIIa активирует фактор IX. Независимо от способа активации фактора X (внешнего или внутреннего), результатом является образование фактора Xa, который формирует на фосфолипидной поверхности тромбоцита комплекс с фактором V и кальцием («протромбиназный» комплекс), превращающий протромбин в тромбин (называемый также фактором IIa). После образования тромбина фибриноген превращается в фибриновый сгусток. Этот рыхлый сгусток затем «прошивается» фактором XIII (трансглутаминазой), который образует в ней сеть поперечных волокон. На рис. 568.1 схема гемостаза показана в очень упрощенном виде, потому что Xa может активировать как фактор VIII, так и фактор V, а тромбин активирует факторы V, VIII, XI и тромбоциты. После того как тромбин активирует систему прокоагулянтов, он связывается с тромбомодулином на поверхности интактной эндотелиальной клетки, где он активирует систему антикоагулянтов. Тромбин, связанный с тромбомодулином, больше не является прокоагулянтом, но действует как антикоагулянт, активируя протеин C. Активированный протеин C инактивирует фактор V и фактор VIII, что, в свою очередь, ограничивает дальнейшее образование тромбина. Таким образом, когда тромбин встречается с интактным эпителием, он уже активирует механизм антикоагуляции и ограничивает свертывание крови.

Таблица 568.1

Факторы свертывания

Фактор свертывания	Синоним	Нарушение
I	Фибриноген	Наследственный дефицит (афибриногемия) и дисфункция (дисфибриногемия)
II	Протромбин	Наследственный дефицит или дисфункция
V	Лабильный фактор, проакселерин	Наследственный дефицит (парагемофилия)
VII	Стабильный фактор или проконвертин	Наследственный дефицит
VIII	Антигемофильный фактор	Наследственный дефицит, или гемофилия A (классическая гемофилия)
IX	Болезнь Кристмаса	Наследственный дефицит, или гемофилия B
X	Фактор Стюарта–Прауэр	Наследственный дефицит
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Наследственный дефицит, иногда называемый гемофилия C
XII	Фактор Хагемана	Наследственный дефицит, не ассоциирован с клиническими симптомами
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Наследственный дефицит

Фактически почти все белки-прокоагулянты уравновешены белками-антикоагулянтами, и это равновесие регулирует или ингибирует функцию прокоагулянтов. Существует четыре клинически значимых естественных антикоагулянта, которые регулируют процесс свертывания. Это АТ-III, протеины С и S и ингибитор пути тканевого фактора. Основная функция АТ-III заключается в контроле фактора Ха и тромбина. Он также может контролировать IXa, XIa и XIIa, но это менее важная его функция. В присутствии тромбина, связанного с тромбомодулином, протеин С превращается в активированный протеин С. В присутствии кофактора протеина S активированный протеин С расщепляет и инактивирует активированный фактор V и активированный фактор VIII. Конечным ингибитором является ингибитор пути тканевого фактора, который быстро прекращает активацию фактора X фактором VII и тканевым фактором и переносит точку активации тканевого фактора и фактора VII на фактор IX (см. рис. 568.1 и 568.2).

Как только образуется стабильная фибрино-тромбоцитарная пробка, фибринолитическая система ограничивает свою деятельность этой пробкой и расщепляет ее (фибринолиз), восстанавливая целостность сосуда. Плазмин, образуемый из плазминогена с участием урокиназы или тканевого активатора плазминогена (ТАП), расщепляет фибриновую пробку, в результате чего образуются продукты деградации фибрина (ПДФ). Этот путь контролируется ингибиторами активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1) и α_2 -антиплазмином.

568.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

Анамнез. Самая полезная информация по большинству гемостатических нарушений, как геморрагических, так и тромботических, может быть почерпнута из анамнеза. При геморрагическом состоянии сбор анамнеза должен быть направлен на определение места или мест кровотечения, тяжести и длительности кровотечения и возраста, при котором появился этот симптом. Было ли кровотечение спонтанным или произошло в результате травмы? Есть ли аналогичное заболевание в личном или семейном анамнезе? Необходимо определить, коррелировали ли симптомы со степенью повреждения или травмы. Есть ли случаи спонтанного возникновения синяков? Образуются ли шишки с синя-

ками от минимальных травм? Если раньше проводилась хирургическая операция или серьезная стоматологическая процедура, было ли после этого повышенное кровотечение? Если ребенку или подростку проводилась хирургическая операция на слизистых оболочках, например тонзиллэктомия или удаление зуба, и при этом не было кровотечения, то факт наследственной кровоточивости можно исключить. Если же поверхностные раны заживают медленно, то можно предположить наследственную кровоточивость. Большое значение имеет подробный анамнез менструаций у женщин постпубертатного периода. Поскольку в настоящее время распространены некоторые нарушения, связанные с кровоточивостью, как, например, болезнь Виллебранда, легкая кровоточивость может быть у матери и у других членов семьи, которые могут не подозревать о том, что у ребенка аномальный менструальный анамнез. Женщины с легкой степенью болезни Виллебранда, имеющие в анамнезе умеренно частое образование синяков, обычно отмечают уменьшение образования синяков во время беременности или после приема контрацептивов. Такие препараты, как аспирин и другие НПВС, могут подавлять функцию тромбоцитов и усиливать кровотечение у пациентов с низким содержанием тромбоцитов или с аномальным гемостазом.

После окончания неонатального периода тромботические симптомы у ребенка становятся относительно редкими, и так продолжается до зрелого возраста. Если у ребенка или подростка развиваются глубокий тромбоз вен или легочная эмболия, необходимо собрать подробный семейный анамнез для выявления возможного раннего тромбоза, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен или инсульта у других членов семьи. В неонатальном периоде физиологический дефицит прокоагулянтов и антикоагулянтов может вызвать расстройство гемостатических механизмов, при некоторых клинических состояниях развивается кровотечение или тромбоз. Наличие тромбоза у ребенка или подростка даже в отсутствие семейного анамнеза должно обязательно заставить врача выяснить, приобретенный ли это тромбоз или к нему имеется наследственная предрасположенность.

Физикальное обследование. При физикальном обследовании основное внимание должно быть направлено на определение локализации кровотечений: слизистая оболочка или кожа (слизисто-кожные кровотечения), мышцы и суставы (глубо-

кое кровотечение). Обследование должно выявить наличие петехиальной сыпи, экхимозов, гематом, гемартрозов или кровотечений в слизистую оболочку. У пациентов с дефектами взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой (болезнь Виллебранда или дефекты функции тромбоцитов) обычно отмечаются кровотечения из слизистой оболочки (носовые кровотечения, гематурия, менструальные кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение), петехии на коже и слизистых оболочках и небольшие экхимозные повреждения кожи, иногда ассоциируемые с гематомами. У лиц с дефицитом факторов свертывания, например VIII или IX, имеются симптомы глубоких кровотечений в мышцы и суставы и наблюдаются более обширные экхимозы и гематомы. Пациенты с легкой степенью болезни Виллебранда или другими легкими нарушениями, связанными с кровоточивостью, могут не иметь никаких признаков аномалии при физикальном обследовании.

Если у пациента имеется риск тромботических нарушений, необходимо осмотреть его конечности (являются ли они опухшими, теплыми на ощупь, болезненными), внутренние органы (тромбоз вен), выяснить, есть ли у него необъяснимая одышка или персистирующая пневмония, особенно если она протекает без повышения температуры тела (легочная эмболия), а также выявить наличие варикоза или измененных вен. Артериальный тромбоз обычно вызывает резкое сильное ухудшение функции органа: инсульт, инфаркт миокарда, побледнение и похолодание конечности.

Лабораторные исследования. У пациентов с положительным анамнезом по кровотечениям или с активными кровотечениями, необходимо определить содержание тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ и ПВ. Если получены нормальные результаты, следует выполнить тесты на тромбиновое время и vWF. Лица с аномальными результатами скрининговых тестов направляются на дальнейшие исследования специфических факторов. Пациенты с анамнезом аномальных кровотечений и отягощенным семейным анамнезом по кровотечениям направляются на дальнейшие лабораторные исследования даже при нормальных результатах скрининговых тестов.

Не существует эффективных рутинных скрининговых тестов для наследственных тромботических нарушений. При отягощенном семейном анамнезе или при наличии необъяснимого кли-

нического тромбоза необходимы тесты на специфические антикоагулянты. Тромбоз у детей бывает редко, при его наличии следует заподозрить наследственную предрасположенность и оценить с помощью лабораторных тестов.

Время кровотечения позволяет оценить функцию тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой. Существуют одноразовые стандартные устройства, которые делают разрез кожи контролируемой ширины и глубины. На верхнюю часть плеча накладывается манжета для измерения кровяного давления, в которой нагнетается давление 40 мм рт. ст. у взрослых и детей. Для доношенных младенцев и детей младшего возраста разработано модифицированное устройство с манжеткой для более низкого давления. Тест на время кровотечения с трудом поддается стандартизации и отличается значительными межлабораторными и индивидуальными вариациями. Количество тромбоцитов менее 100 000/мм³ указывает на продолжительное время кровотечения; непропорциональное удлинение времени кровотечения предполагает качественный дефект тромбоцитов или болезнь Виллебранда. После разреза кожи специальным инструментом кровь удаляется (промоканием) с краев разреза каждые 30 с до прекращения кровотечения. В каждой лаборатории обычно устанавливается свой стандарт нормы, но кровотечение обычно прекращается через 4–8 мин.

Анализатор функции тромбоцитов. Для измерения ранних стадий гемостаза и оценки сдвига, связывания коллагена, опосредованной фактором Виллебранда адгезии и функции тромбоцитов разработан ряд анализаторов тромбоцитов *in vitro*. Самый большой опыт накоплен с использованием анализатора функции тромбоцитов (АФТ). Этот прибор продемонстрировал высокую чувствительность, особенно при определении болезни Виллебранда и некоторых функциональных дефектов тромбоцитов. АФТ чувствителен к болезни Виллебранда в вариантах, характеризующихся снижением антигенности или активности фактора Виллебранда (см. гл. 570). Тем не менее есть сомнения в специфичности этого метода. В этой связи требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, можно ли использовать АФТ в качестве скринингового инструмента.

Подсчет тромбоцитов очень важен при обследовании ребенка с положительным анамнезом по кровотечениям, потому что тромбоцитопения

является наиболее распространенной приобретенной причиной геморрагического диатеза у детей. У пациентов с количеством тромбоцитов выше $50\ 000/\text{мм}^3$ редко встречается значительное клиническое кровотечение. Тромбоцитоз у детей обычно является реактивным и не связан с кровоточивостью или тромботическими осложнениями. Персистирующий тяжелый тромбоцитоз при отсутствии основного заболевания является поводом для обследования пациента на эссенциальную тромбоцитемию или истинную полицитемию — очень редкие заболевания в педиатрии.

Активированное частичное тромбопластиновое время. Частичное (парциальное) тромбопластиновое время, определяемое в клинической лаборатории, фактически является АЧТВ. Этот тест оценивает инициацию свертывания на уровне фактора XII на протяжении последующих этапов до конечной точки образования окончательного сгустка. Этот тест не измеряет факторы VII, XIII или антикоагулянты. В нем используется контактный активатор (кремнезем, каолин) в присутствии кальция и фосфолипида. Поскольку в разных лабораториях этот тест выполняется с разными реагентами и разными лабораторными инструментами, нормальный АЧТВ имеет более высокий межлабораторный разброс по диапазону, чем ПВ.

Протромбиновое время. ПВ позволяет оценить внешний путь свертывания после активации свертывания тканевым фактором (тромбопластином) в присутствии кальция. ПВ не увеличено при дефиците факторов VIII, IX, XI или XII. В большинстве лабораторий нормальное ПВ составляет 10–13 с. ПВ стандартизировано по международному нормализованному отношению (МНО), что позволяет сравнивать данные, полученные в разных лабораториях с разными инструментами. МНО используется для определения аналогичной степени антикоагуляции с препаратами типа варфарин (кумадин).

Тромбиновое время позволяет оценить финальный этап каскада свертывания, в котором фибриноген превращается в фибрин. Нормальное тромбиновое время в разных лабораториях варьирует в пределах 11–15 с. Удлинение тромбинового времени свидетельствует о сниженном уровне фибриногена (гипофибриногенемия или афибриногенемия), о дисфункции фибриногена (дисфибриногенемия) или о наличии веществ, препятствующих полимеризации фибрина, например гепарина или

ПДФ. Если потенциальной причиной для удлинения тромбинового времени является контаминация гепарином, необходимо выполнить тест на определение рептилазного времени.

Рептилазное время. Для определения рептилазного времени используется змеиный яд для свертывания фибриногена. В отличие от тромбинового времени рептилазное время нечувствительно к гепарину и пролонгируется только при снижении количества фибриногена или при наличии дисфункционального фибриногена и ПДФ. Таким образом, если тромбиновое время удлинено, а рептилазное нормальное, то это пролонгирование вызвано гепарином и не свидетельствует о присутствии ПДФ, уменьшении концентрации или дисфункции фибриногена.

Микст-тесты. Если обнаружено не поддающееся объяснению удлинение ПВ, АЧТВ или тромбинового времени, обычно выполняется микст-тест. К плазме пациента добавляется нормальная плазма, и повторяется тест на определение АЧТВ или ПВ. Корригирование ПВ или АЧТВ в такой смеси с нормальной плазмой в пропорции 1:1 свидетельствует о дефиците фактора свертывания, поскольку 50 % свертывающих белков достаточно, чтобы получить нормальное ПВ или АЧТВ. Если время свертывания не корригируется или корригируется лишь частично, это говорит о присутствии ингибитора. При тестировании в больнице наиболее распространенной причиной такого результата является загрязнение образца гепарином. Присутствие гепарина в образце можно подтвердить или исключить тестами на тромбиновое и рептилазное время, как отмечалось выше. Если микст-тесты не корригируют время или дают более пролонгированный результат, а у пациента клинически отмечается кровотечение, то можно заподозрить присутствие ингибитора (антитела, направленного против) конкретного фактора свертывания, чаще всего фактора VIII, IX или XI. Отсутствие симптомов кровотечения у пациента при пролонгированных АЧТВ и микст-тестах может свидетельствовать о присутствии волчаночноподобного антикоагулянта (гл. 575). Такие пациенты обычно имеют удлиненное АЧТВ, у них нет кровотечения и может наблюдаться клиническая предрасположенность к чрезмерному свертыванию.

Анализ фактора свертывания. В клинической лаборатории можно определить дефицит любого фактора свертывания с использованием плаз-

мы с дефицитом известного фактора свертывания. Для определения дефицита большинства факторов их активность сравнивается с активностью этого фактора в нормальной или стандартной плазме, где она принимается за 100 %, т. е. соответствует 100 ЕД/дл. Тяжелый дефицит фактора VIII или фактора IX соответствует менее 1 ЕД/дл нормальной плазмы (менее 1 %), умеренный дефицит — 1–5 ЕД/дл, легкий дефицит — в диапазоне от 5 ЕД/дл до нижней границы нормы. Для большинства факторов свертывания нормальный диапазон составляет 50–150 ЕД/дл (50–150 %).

У пациентов с гемофилией А или В после заместительной терапии могут появиться ингибиторы фактора VIII или фактора IX. Количество присутствующего ингибитора определяется с помощью стандартизированного клинического анализа, называемого *анализом Бетесда*. Одна единица Бетесда определяется как количество, ингибирующее 50 % фактора свертывания в нормальной плазме.

Определение агрегации тромбоцитов. При подозрении на качественный дефект функции тромбоцитов обычно проводится тест на определение агрегации тромбоцитов. Для этого богатая тромбоцитами плазма пациента активируется одним из агонистов (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин или тромбин-рецепторный пептид, ристоцетин). Повторное тестирование или тестирование других членов семьи с симптомами заболевания помогает выявить наследственный характер дефекта. Многие лекарственные препараты, особенно аспирин и другие НПВС, вальпроевая кислота, искажают результаты тестирования функции тромбоцитов. Существуют агрегометры, которые измеряют специфическое выделение АДФ тромбоцитами в виде люминесценции (люмиагрегометр) и с более высокой чувствительностью определяют аномалии реакции высвобождения из тромбоцитарных гранул.

Тесты на предрасположенность к тромбоцитическим нарушениям. Наследственная предрасположенность к тромбозу связана со снижением антикоагулянтной функции (протеины С и S, АТ-III), с присутствием молекулы фактора V, устойчивой к инактивации белком С (фактор V Лейден), с повышенным количеством прокоагулянтов (мутация гена, кодирующего протромбин) или с дефицитом фибринолиза (дефицит плазминогена). При тяжелом клиническом состоянии и положительном анамнезе по тромбозу проводят специфические те-

сты на определение естественных антикоагулянтов. В настоящее время выполняются как иммунологические, так и функциональные тесты, но наиболее информативны клинически функциональные анализы протеинов С и S, АТ-III.

Фактор V Лейден является распространенной мутацией фактора V, которая ассоциируется со значительным риском тромбоза. Точечная мутация молекулы фактора V препятствует инактивации активированного фактора V протеином С и таким образом обеспечивает персистенцию активированного фактора V. Этот дефект также называется *резистентностью к активированному протеину С* и легко диагностируется тестированием ДНК.

Мутация протромбинового гена (G20210A) происходит в некодирующем участке протромбинового гена с заменой G в позиции 20210 на A. Данная мутация увеличивает количество протромбиновой мРНК, что ведет к увеличению количества протромбина и предрасполагает к тромбозу. Эта аномалия легко диагностируется с помощью молекулярного диагностического теста (ДНК).

Повышенный уровень гомоцистеина. Уровень гомоцистеина может быть повышен в результате генетических мутаций. Повышенный уровень гомоцистеина ведет к гомоцистинурии. Такие пациенты предрасположены как к артериальному, так и венозному тромбозу, а также к прогрессированию атеросклероза.

Тесты фибринолитической системы. Время лизиса эуглобулинового сгустка используется для оценки снижения функции фибринолиза. В большинстве лабораторий проводятся более специфические тесты на определение уровня плазминогена, активатора плазминогена и ингибиторов фибринолиза. Усиление фибринолиза может быть связано с геморрагическими симптомами, а его замедление — с тромбозом.

Эмбриональный гемостаз. У нормальных новорожденных детей уровень большей части прокоагулянтов и коагулянтов понижен. В табл. 568.2 приведены уровни гемостатических белков у новорожденных и у детей более старшего возраста. У недоношенных детей обнаруживаются более значительные отклонения. Помимо разницы между нормальными значениями для недоношенных и доношенных детей, между этими значениями существуют еще и межлабораторные различия. Во время внутриутробного развития происходит прогрессивное созревание и увеличение коли-

чества синтезируемых факторов свертывания в печени. У детей с большим сроком недоношенности отмечается удлинение АЧТВ и ПВ наряду со значительным уменьшением количества антикоагулянтных белков (протеины С и S, АТ-III). Следует обратить внимание на то, что на последних стадиях внутриутробной жизни уровень фибриногена, фактора V, фактора VIII, vWF и тромбоцитов близок к норме (см. т. 1, п. 43.4). Из-за физиологического снижения уровня протеинов С

и S нормальные факторы V и VIII не уравновешены своими регуляторными белками. И наоборот, физиологический дефицит витамин К-зависимых прокоагулянтных белков (факторы II, VII, IX и X) частично уравновешивается физиологическим снижением АТ-III. Такой эффект заключается в том, что новорожденные (особенно недоношенные младенцы) имеют повышенный риск развития кровотечения и тромбоза или обоих этих состояний одновременно.

Таблица 568.2

Значения тестов коагуляции у здоровых детей^a

Тест	28–31 нед. гестации	30–36 нед. гестации	Доношенный	1–5 лет	6–10 лет	11–18 лет	Взрослый
<i>Скрининговые тесты</i>							
ПВ (с)	15,4 (14,6–16,9)	13,0 (10,6–16,2)	13,0 (10,1–15,9)	11 (10,6–11,4)	11,1 (10,1–12,0)	11,2 (10,2–12,0)	12 (11,0–14,0)
АЧТВ (с)	108 (80–168)	53,6 (27,5–79,4) ^{в, г}	42,9 (31,3–54,3) ^в	30 (24–36)	31 (26–36)	32 (26–37)	33 (27–40)
ВК (мин)	—	—	—	6 (2,5–10) ^в	7 (2,5–13) ^в	5 (3–8) ^в	4 (1–7)
<i>Прокоагулянты</i>							
Фибриноген	256 (160–550)	243 (150–373) ^{в, г}	283 (167–399)	276 (170–405)	279 (157–40)	30 (154–448)	278 (156–40)
II	31 (19–54)	45 (20–77) ^в	48 (26–70) ^в	94 (71–116) ^в	88 (67–107) ^в	83 (61–104) ^в	108 (70–146)
V	65 (43–80)	88 (41–144) ^г	72 (34–108) ^в	103 (79–127)	90 (63–116) ^в	77 (55–99) ^в	106 (62–150)
VII	37 (24–76)	67 (21–113) ^в	66 (28–104) ^в	82 (55–116) ^в	86 (52–120) ^в	83 (58–115) ^в	105 (67–143)
VII прокоагулянт	79 (37–126)	111 (5–213)	100 (50–178)	90 (59–142)	95 (58–132)	92 (53–131)	99 (50–149)
vWF	141 (83–223)	136 (78–210)	153 (50–287)	82 (60–120)	95 (44–144)	100 (46–153)	92 (50–158)
IX	18 (17–20)	35 (19–65) ^{в, г}	53 (15–91) ^в	73 (47–104) ^в	75 (63–89) ^в	82(59–122) ^в	109(55–163)
X	36 (25–64)	41 (11–71) ^в	40 (12–68) ^в	88 (58–116) ^в	75 (55–101) ^в	79 (50–117)	106 (70–152)
XI	23 (11–33)	30 (08–52) ^{в, г}	38 ±(40–66) ^в	30 (08–52) ^в	38 (10–66)	74 (50–97) ^в	97 (56–150)
XII	25 (05–35)	38 (10–66) ^{в, г}	53 (13–93) ^в	93 (64–129)	92 (60–140)	81 (34–137) ^в	108 (52–164)
ПК	26 (15–32)	33 (09–89) ^в	37 (18–69) ^в	95 (65–130)	99 (66–131)	99 (53–145)	112 (62–162)
ВМК	32 (19–52)	49 (09–39) ^в	54 (06–102) ^в	98 (64–132)	93 (60–130)	91 (63–119)	92 (50–136)
XIIIa ^a	—	70 (32–108) ^в	79 (27–131) ^в	108 (72–143)	109 (65–151)	99 (57–140)	105 (55–155)
XIIIb ^a	—	81 (35–127) ^в	76 (30–122) ^в	113 (69–156) ^в	116 (77–154) ^в	102 (60–143)	98 (057–137)
<i>Антикоагулянты</i>							
АТ-III	28 (20–38)	38 (14–62) ^{в, г}	63 (39–87) ^в	111 (82–139)	111 (90–131)	106 (77–132)	100 (74–126)
Протеин С	—	28 (12–44) ^{в, г}	35 (17–53) ^в	66 (40–92) ^в	69 (45–93) ^в	83 (55–111) ^в	96 (64–128)
Протеин S (ЕД/мл)							
Общий	—	26 (14–38) ^{в, г}	36 (12–60) ^в	86 (54–118)	78 (41–114)	72 (52–92)	81 (61–113)
Свободный	—	—	—	45 (21–69)	42 (22–62)	38 (26–55)	45 (27–061)

Тест	28–31 нед. гестации	30–36 нед. гестации	Доношенный	1–5 лет	6–10 лет	11–18 лет	Взрослый
Плазминоген (ЕД/мл)	—	170 (112–248) ^a	195 (125–265) ^a	98 (78–118)	92 (75–108)	86 (68–103)	99 (77–122)
ТАП (нг/мл)	—	8,48 (3,00–16,70)	9,6 (5,0–18,9)	2,15 (1,0–4,5) ^b	2,42 (1,0–5,0) ^b	2,16 (1,0–4,0) ^b	1,02 (0,68–1,36)
a ₂ АП (ЕД/мл)	—	78 (40–116)	85 (55–115)	105 (93–117)	99 (89–110)	98 (78–118)	102 (68–136)
ИАП-1	—	5,4 (0,0–12,2) ^a	6,4 (2,0–15,1)	5,42 (1,0–10,0)	6,79 (2,0–12,0) ^b	6,07 (2,0–10,0) ^b	3,60 (0–11,0)

Примечание: ВК — время кровотечения; ПК — прокалликреин; ВМК — высокомолекулярный кининоген; АП — антиплазмин.

^a Все факторы, кроме фибриногена, даны в ЕД/мл (фибриноген — в мг/мл), нормальная плазма содержит 1 ЕД/мл. Все данные — средние значения с указанием верхней и нижней границы, встречающейся у 95 % здорового населения.

^b Уровни для 19–27 и 28–31 нед. взяты из разных источников и не могут быть подвергнуты статистическому анализу.

^c Значения резко отличаются от значений у взрослых.

^d Значения отличаются от значений у доношенных младенцев.

^e Значения даны в ЕД/мл Комитета по тромботическим препаратам.

Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 72: 95. Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998.

ЛИТЕРАТУРА

Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. *Semin Perinatal* 1997; 21: 70–85.

Andrew M., Booker L. Hemostatic disorders in newborns. In: *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. / R. A. Polin, W. W. Fox (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1368.

Andrew M., Montgomery R. R. Acquired disorders of hemostasis. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.

Esmon C. T. Blood coagulation. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.

Handin R. I. Blood platelets and the vessel wall. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1511–29.

Hathaway W. E., Goodnight S. H. Jr. Disorders of Hemostasis and Thrombosis: A Clinical Guide. — New York: McGraw-Hill, 1993.

Lusher J. M. Approach to the bleeding patient. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1574–84.

Montgomery R. R., Scott J. P. Hemostasis: Diseases of the fluid phase. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — P. 1605–50.

Scott J. P. Bleeding and thrombosis. In: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2nd ed. / R. Klieg-

man, P. Lye (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002. — P. 240–47.

Stuart M. F., Graeber J. E. Normal hemostasis in the fetus and newborn: Vessels and platelets. In: *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. / R. A. Polin, W. W. Fox (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1834.

Глава 569

Наследственный дефицит факторов свертывания (нарушения, связанные с кровоточивостью)

Гемофилия А (дефицит фактора VIII) и гемофилия В (дефицит фактора IX) являются наиболее распространенными тяжелыми врожденными дефицитами факторов свертывания. Эти заболевания протекают со сходными клиническими симптомами. Гемофилия С представляет собой нарушение кровоточивости в связи со снижением уровня фактора XI и обсуждается отдельно в п. 569.2. Факторы контактной фазы (фактор XII, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин), которые связаны со значительным удлинением АЧТВ, но не с кровотечениями, обсуждаются в п. 569.3. Дефициты других факторов свертывания являются менее распространенными и кратко обсуждаются в последующих главах.

569.1. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VIII ИЛИ IX (ГЕМОФИЛИЯ А ИЛИ В)

Дефициты факторов VIII и IX являются наиболее распространенными тяжелыми врожденными нарушениями, связанными с кровоточивостью. Гемофилия известна как клиническая категория еще с библейских времен: Талмуд повествует о том, что мальчики, у кого в роду или среди братьев были случаи смерти от кровотечения после обрезания, освобождались от этого обряда. В середине XX столетия лечение гемофилии осуществлялось введением цельной крови или плазмы. В 1964 г., после того как было установлено, что для лечения гемофилии А можно использовать криопреципитат, фракцию плазмы, содержащую фактор VIII, началась эра лечения концентратами. Вскоре после этого был налажен производственный выпуск концентратов факторов VIII и IX. В 1985 г. были клонированы гены факторов VIII и IX. Впоследствии были получены рекомбинантные концентраты этих факторов, которые применялись для лечения пациентов с гемофилией и позволяли избежать риска передачи инфекции при переливании плазмы.

Патофизиология. Факторы VIII и IX участвуют в образовании комплекса, который активирует фактор X. Вместе с фосфолипидом и кальцием они образуют «теназу» — комплекс, активирующий фактор X. На рис. 568.1 показан процесс свертывания, как он осуществляется в условиях *in vitro*, когда фактор X активируется либо комплексом фактор VIII + фактор IX, либо комплексом тканевый фактор + фактор VII. *In vivo* фактор VII и тканевый фактор также могут активировать фактор IX. Это может быть одной из причин того, что дефицит факторов VIII и IX вызывает тяжелейшие нарушения, связанные с кровоточивостью. Однако в лабораторных условиях ПВ отражает активацию фактора X фактором VII и поэтому является нормальным у пациентов с дефицитом фактора VIII или IX.

Первым событием гемостаза после травмы является формирование тромбоцитарной пробки вместе с образованием фибринового сгустка, что предотвращает дальнейшее кровотечение. При гемофилии А или В сгусток образуется медленно и является непрочным. Таким образом, у пациентов с гемофилией увеличивается не скорость кровотечения, а скорее происходит замедление образования сгустка. Если не лечить кровотечение в закрытых

пространствах, например, в суставах, то оно прекращается тампонадой. При открытых ранах, где тампонада невозможна, может развиваться профузное кровотечение с большой кровопотерей. Образующийся сгусток является рыхлым, и после его физиологического лизиса или после новой, даже незначительной травмы кровотечение может возобновиться.

Клинические проявления. Фактор VIII, как и фактор IX, не проходит через плаценту, поэтому симптомы кровоточивости могут присутствовать с момента рождения или во внутриутробном периоде. Иногда новорожденные с гемофилией могут перенести внутрочерепное кровоизлияние. Удивительно, но только у 30 % больных гемофилией младенцев мужского пола развивается кровотечение после обрезания. Если семейный анамнез не насторожит врача в отношении гемофилии, она может остаться нераспознанной у новорожденного. Диагноз ставится, только когда ребенок начинает ползать и ходить и становится очевидно, что у него легко образуются синяки, внутримышечные гематомы и гемартрозы. Незначительная травма полости рта может вызвать кровотечение, продолжающееся несколько часов или даже дней, что заставляет родителей обратиться за медицинской помощью. Даже среди пациентов с тяжелой степенью гемофилии только 90 % обнаруживают повышенную кровоточивость до 1 года жизни. Кровотечение может произойти в любой части тела, но отличительным признаком гемофилии являются гемартрозы. Кровотечение в сустав может быть спровоцировано минимальной травмой; тем не менее многие гемартрозы возникают спонтанно. Самое раннее суставное кровотечение отмечается в голеностопном суставе из-за его недостаточной стабильности в тот момент, когда ребенок начинает вставать на ножки. У детей более старшего возраста и подростков наиболее уязвимыми местами для гемартрозов являются коленный и локтевой суставы. Если у маленьких детей ранние кровотечения в суставы распознаются только после того, как сустав значительно распухнет и в нем скопится жидкость, дети более старшего возраста способны распознать кровотечение раньше, чем его обнаружит врач. У пациентов с тяжелой гемофилией часто образуется так называемый сустав-мишень, в который наиболее часто происходят кровоизлияния. Из-за развившихся патологических изменений в этом суставе рецидивирующие

кровотечения впоследствии могут происходить в нем спонтанно.

Мышечные кровотечения в основном определяются клинически по локализации боли и припухлости, но следует особо сказать о кровотечениях в подвздошно-поясничную мышцу. Пациент может потерять большой объем крови при кровотечении в подвздошно-поясничную мышцу и быть на грани гиповолемического шока, но ощущать при этом лишь неопределенную боль в паху. Диагноз ставится клинически по неспособности выпрямить бедро, но требует подтверждения с помощью УЗИ или КТ, после чего проводится интенсивная заместительная терапия.

Опасная ситуация для жизни пациента с гемофилией возникает в тех случаях, когда кровотечение происходит в жизненно важные структуры (ЦНС, верхние дыхательные пути) или когда теряется большой объем крови (при наружных, желудочно-кишечных кровотечениях или кровотечениях в подвздошно-поясничную мышцу). При таких угрожающих кровотечениях проводится незамедлительное лечение концентратом фактора свертывания. При серьезных травмах головы, требующих рентгенологического исследования, сначала выполняется замещение фактора и только после этого — рентген. При угрожающих кровотечениях проводится заместительная терапия для достижения уровня фактора, соответствующего его значению в нормальной плазме (100 ЕД/дл, или 100 %).

У пациентов со слабой гемофилией, у которых уровень фактора VIII или IX выше 5 ЕД/дл, обычно не бывает спонтанных кровотечений. У этих людей могут быть продолжительные кровотечения после стоматологических процедур, хирургических операций или умеренных травм.

Лабораторные исследования. Пониженный уровень фактора VIII или IX определяется с помощью АЧТВ, которое является в данном случае скрининговым тестом. При тяжелой гемофилии АЧТВ обычно в 2 или 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Результаты других скрининговых тестов на гемостатические показатели (количество тромбоцитов, время кровотечения, ПВ и тромбиновое время) нормальные. Если у пациента нет ингибитора фактора VIII, то при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой происходит коррекция АЧТВ. Диагноз гемофилии подтверждается специальными анализами для факторов VIII и IX.

Отсутствие коррекции после смешивания свидетельствует о возможном присутствии ингибитора. У 14–25 % пациентов, получающих инфузии фактора VIII или IX, образуются специфичные к фактору антитела. Эти антитела направлены против активного сайта свертывания и называются *ингибиторами*. Этим пациентам необходимо выполнить количественный анализ Бетесда на ингибитор.

Генетика и классификация. Гемофилия наблюдается у мужчин с частотой примерно 1:5000; 85 % пациентов имеют дефицит фактора VIII, 10–15 % — дефицит фактора IX. Гемофилия не имеет расовой предрасположенности и отмечается во всех этнических группах. Гемофилия классифицируется по тяжести, по базовому уровню фактора VIII или IX, потому что эти уровни коррелируют с тяжестью симптомов кровоточивости. Одна единица каждого фактора условно определяется как его количество в 1 мл нормальной плазмы, т. е. в 100 мл нормальной плазмы содержится 100 ЕД/дл каждого фактора (100% активность). Тяжелая гемофилия характеризуется уровнем специфического фактора свертывания менее 1 ЕД/дл (< 1 %) и частыми спонтанными кровотечениями. У пациентов с умеренной гемофилией уровень фактора составляет 1–5 ЕД/дл и даже самая незначительная травма может стать причиной кровотечения. У лиц с легкой гемофилией уровень фактора превышает 5 ЕД/дл; в этом случае болезнь может не проявляться годами, кровотечения возникают только при значительных травмах. Гемостатический уровень фактора VIII составляет более 30–40 ЕД/дл, а фактора IX — более 25–30 ЕД/дл.

Гены факторов VIII и IX находятся около конца длинного плеча X-хромосомы; таким образом, заболевание сцеплено с X-хромосомой. У большинства пациентов снижено количество свертывающего белка; однако у 5–10 % пациентов с гемофилией А и у 40–50 % с гемофилией В синтезируется нефункциональный белок. Следует обратить особое внимание на одну специфическую мутацию гена при гемофилии А. У 45–50 % пациентов с тяжелой гемофилией А обнаруживается одинаковая мутация, которая заключается во внутренней инверсии гена фактора VIII и при которой белок не продуцируется. Данная мутация определяется молекулярными методами в крови пациента или носителя и в амниотической жидкости. Поскольку существует множество генетических причин дефицита как фактора VIII, так и фактора IX,

классификация заболевания основана на степени коагулянтной активности фактора VIII или фактора IX. У новорожденных уровень фактора VIII может быть искусственно завышен реакцией острой фазы, которая развивается при рождении. При этом у пациентов с легкой степенью гемофилии уровень фактора VIII будет казаться нормальным или близким к нему. У пациентов с тяжелой гемофилией фактор не определяется. И наоборот, уровень фактора IX у новорожденных физиологически низкий. Если в семье имеется тяжелая гемофилия, неопределяемый уровень фактора IX является диагностическим признаком тяжелой гемофилии В. Иногда при легком дефиците фактора IX наличие гемофилии подтверждается только через несколько недель жизни.

В результате инактивации X-хромосомы у некоторых женщин — носительниц гемофилии А или гемофилии В обнаруживается значительное уменьшение фактора VIII или IX, что выражается легкой кровоточивостью. У всех известных носителей обязательно должен быть определен уровень фактора VIII или IX для оценки необходимости лечения в случае хирургического вмешательства или клинического кровотечения.

Поскольку фактор VIII переносится в плазме посредством vWF, отношение фактор VIII/vWF иногда используется для диагностики носительства гемофилии. Везде, где это возможно, следует выявлять специфические генетические мутации у пробандов и использовать их для тестирования других членов семьи, если имеется риск заболевания или носительства.

Лечение. Важное значение для лечения детей и подростков с гемофилией имеет предупреждение травм, но кровотечения могут возникать и без них. Ранняя психосоциальная поддержка позволяет установить в семье баланс между избыточной опекой ребенка и полной вседозволенностью. Пациентам с гемофилией следует избегать приема аспирина и других НПВС, которые влияют на функцию тромбоцитов. Хотя применение рекомбинантных продуктов позволяет избежать рисков трансфузионной передачи болезней, ребенку в неонатальном периоде следует сделать прививки от вируса гепатита В, если при будущих кровотечениях предполагается использовать дериваты плазмы. Пациенты должны периодически проходить скрининг на гепатит и аномалии функции печени. Доза рекомбинантного фактора VIII (ФVIII) или

рекомбинантного фактора IX (ФIX) рассчитывается следующим образом:

$$\text{Доза ФVIII (ЕД)} = (\text{желаемое увеличение уровня ФVIII в плазме в ЕД/дл (\%)} \times \text{масса тела (кг)} \times 0,5^*,$$

$$\text{Доза ФIX (ЕД)} = (\text{желаемое увеличение уровня ФIX в плазме в ЕД/дл (\%)} \times \text{масса тела (кг)} \times 1,4^{**}.$$

Заместительная терапия. При кровотечении необходимо поднять концентрацию факторов VIII и IX до гемостатического уровня (35–40 ЕД/дл), а при угрожающих или массивных кровотечениях — до 100 ЕД/дл (100 %). В табл. 569.1 суммарно представлено лечение некоторых распространенных видов кровотечений у пациентов с гемофилией.

В настоящее время, когда существуют рекомбинантные заместительные продукты, рекомендуется проводить профилактику многим маленьким детям с тяжелой гемофилией для предупреждения спонтанного кровотечения и ранней деформации суставов. Профилактика показывает впечатляющие результаты в предупреждении развития хронических заболеваний суставов. Если у пациентов появляются суставы-мишени с рецидивирующими кровотечениями, часто начинают вторичную профилактику.

При легкой гемофилии с дефицитом фактора VIII назначается десмопрессина ацетат, усиливающий освобождение эндогенно продуцируемого фактора VIII. При умеренном или тяжелом дефиците фактора VIII в организме имеется недостаточный запас фактора VIII и лечение десмопрессином неэффективно. С другой стороны, нет необходимости подвергать пациента с легкой гемофилией риску трансфузионной передачи инфекции или использовать дорогостоящее лечение рекомбинантными продуктами, если лечение десмопрессином дает эффективный результат. Для лечения пациентов с легкой гемофилией А можно также использовать стимул, который представляет собой концентрированную интраназальную форму десмопрессина ацетата. Доза стимула составляет 150 мкг (одно

* Определение уровня в плазме рекомбинантного фактора VIII с делецией в В-домене (Refacto) может потребовать специального анализа — хромогенного анализа или сравнения со стандартом Refacto.

** Для фактора IX, полученного из плазмы, коэффициент коррекции равен 1.0.

Лечение гемофилии

Тип кровотечения	Гемофилия А	Гемофилия В
Гемартроз ¹	Концентрат фактора VIII 20–40 ЕД/кг ² ; при раннем лечении — 15 ЕД/кг. Ежедневное введение дозы, пока функция сустава не восстановится до нормы или до исходного уровня. Рассмотреть возможность дополнительного лечения в течение 7–10 дней. Рассмотреть возможность профилактики	Концентрат фактора IX 40 ЕД/кг ⁵ ; при раннем лечении — 30 ЕД/кг. Ежедневное введение дозы, пока функция сустава не восстановится до нормы или до исходного уровня. Рассмотреть возможность дополнительного лечения каждые 2 дня в течение 7–10 дней. Рассмотреть возможность профилактики
Мышечная или значительная подкожная гематома	Концентрат фактора VIII 20 ЕД/кг; лечение можно проводить 1 раз в 2 дня до рассасывания	Концентрат фактора IX 40 ЕД/кг ⁵ ; может потребоваться лечение каждые 2–3 дня до рассасывания
Травма полости рта, прорезывание или удаление зуба	Концентрат фактора VIII 20 ЕД/кг; антифибринолитическая терапия; удаление шатающегося молочного зуба	Концентрат фактора IX 40 ЕД/кг ⁵ ; антифибринолитическая терапия ³ ; удаление шатающегося молочного зуба
Носовое кровотечение	Применить давление на 15–20 мин; тампонирование марлей с вазелином; антифибринолитическая терапия; если это не дает эффекта, использовать концентрат фактора VIII 20 ЕД/кг	Применить давление на 15–20 мин; тампонирование марлей с вазелином; антифибринолитическая терапия; если это не дает эффекта, использовать концентрат фактора IX 30 ЕД/кг ⁵
Радикальная хирургия, опасное для жизни кровотечение (ЦНС, ЖКТ, дыхательные пути)	Концентрат фактора VIII 50–75 ЕД/кг; после этого начать непрерывную инфузию 2–4 ЕД/кг/ч для поддержания фактора VIII на уровне > 100 ЕД/дл в течение суток, затем непрерывно давать 2–3 ЕД/кг/ч в течение 5–7 дней для поддержания уровня > 50 ЕД/дл и в течение последующих 5–7 дней на уровне > 30 ЕД/дл	Концентрат фактора IX 120 ЕД/кг ⁵ ; затем 50–60 ЕД/кг каждые 12–24 ч для поддержания фактора IX > 40 ЕД/дл в течение 5–7 дней, далее > 30 ЕД/дл в течение 5 дней
Кровотечение в подвздошно-поясничную мышцу	Концентрат фактора VIII 50 ЕД/кг; затем 25 ЕД/кг каждые 12 ч до исчезновения симптомов, затем 20 ЕД/кг через день в течение 10–14 дней ⁴	Концентрат фактора IX 120 ЕД/кг ⁵ ; затем 50–60 ЕД/кг каждые 12–24 ч для поддержания фактора IX на уровне > 40 ЕД/дл до исчезновения симптомов; далее 40–50 ЕД 1 раз в 2 дня в течение 10–14 дней ^{4,6}
Гематурия	Постельный режим; поддержание водного баланса; если не устраняется через 1–2 дня, концентрат фактора VIII 20 ЕД/кг, если не устраняется, назначить преднизолон (если нет ВИЧ инфекции)	Постельный режим; поддержание водного баланса; если не устраняется в течение 1–2 дней — концентрат фактора IX 40 ЕД/кг ⁵ ; если не дает эффекта, назначить преднизолон (если нет ВИЧ инфекции)
Профилактика	Концентрат фактора VIII 20 ЕД/кг через день до достижения минимального уровня $\geq 1\%$	Концентрат фактора IX 30 ЕД/кг ⁵ каждые 2–3 дня до достижения минимального уровня $\geq 1\%$

¹ При гемартрозе бедренного сустава рекомендуется выполнить ортопедическую оценку для возможной аспирации с целью предупреждения аваскулярного некроза головки бедренного сустава.

² При легкой или умеренной гемофилии вместо концентрата фактора VIII следует использовать десмопрессин (0,3 мкг/кг), если известно, что пациент реагирует на него повышением фактора VIII до гемостатического уровня; если дается повторная доза, необходимо контролировать уровень фактора VIII на тахифилаксию.

³ Антифибринолитическая терапия применяется только через 4–6 ч после введения дозы концентрата протромбинового комплекса.

⁴ Перед тем как прекратить лечение, необходимо рентгенологическое исследование.

⁵ Указаны дозы для концентрата рекомбинантного фактора IX; для концентрата фактора IX, полученного из плазмы, доза составляет 70 % от указанной.

⁶ При необходимости многократного применения концентрата фактора IX рекомендуется высокоочищенный специфический концентрат фактора IX.

Montgomery R. R., Gill J. C., Scott J. P. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998; с изменениями.

впрыскивание) для детей с массой тела менее 50 кг и 300 мкг (два впрыскивания) для детей и молодых взрослых с массой тела более 50 кг. В большинстве центров проводится пробное лечение инфузиями десмопрессина для определения уровня фактора VIII, который может быть достигнут после инфузии. Десмопрессин неэффективен при лечении гемофилии, вызванной дефицитом фактора IX.

Профилактика. В настоящее время многие пациенты включены в программы пожизненной профилактики, направленные на предупреждение спонтанных кровотечений в суставы. Обычно пациент включается в такую программу после первого кровоизлияния в сустав. Маленьким детям часто требуется введение центрального катетера для обеспечения доступа к вене. Такие программы, хотя и дорогостоящие, эффективно предупреждают или значительно изменяют степень патологии сустава. Лечение обычно проводится каждые 2–3 дня для поддержания фактора свертывания в плазме на установленном уровне (1–2 ЕД/дл), который определяется перед каждой инфузией (минимальный уровень). Поскольку вполне возможно, что в будущем этих детей ждет такой вид лечения, как генная терапия, логичной приоритетной задачей профилактики является сохранение нормального сустава. Если у пациента разовьется умеренная артропатия, то впоследствии для предупреждения кровотечений ему будут требоваться более высокие уровни факторов свертывания в плазме, что сделает его менее восприимчивым к генной терапии. Детям более старшего возраста, которые не включены в план первичной профилактики, иногда проводится вторичная профилактика, если у них развивается сустав-мишень.

Хронические осложнения. Долговременными осложнениями гемофилий А и В являются хроническое разрушение сустава, риск трансфузионной передачи инфекционного заболевания и образование ингибиторов как фактора VIII, так и фактора IX. Интенсивное или профилактическое лечение снижает вероятность проблем хронической артропатии, но не исключает их совсем. Риск трансфузионной передачи заболеваний сводится до минимума или даже совсем исключается благодаря использованию высокоочищенных или рекомбинантных продуктов, но для лечения многих пациентов более старшего возраста используются продукты, полученные из плазмы (дериваты). Поэтому основной долговременной причиной забо-

леваемости и смертности у подростков старшего возраста и взрослых с гемофилией являются такие заболевания, как ВИЧ-инфекция, гепатит С или В. Ингибиторы образуются при замещении фактора VIII как рекомбинантными продуктами, так и дериватами. Высокоочищенный фактор IX или рекомбинантный фактор IX способствуют образованию ингибиторов фактора IX, но некоторые из этих препаратов могут вызывать анафилаксию. Индуцирование иммунной толерантности к фактору IX у некоторых пациентов приводит к развитию у них нефротического синдрома.

Самым известным хроническим осложнением гемофилии является артропатия. При отсутствии лечения гемофилия протекает с циклическими рецидивирующими кровоизлияниями в определенные суставы, в том числе в один и тот же сустав, или сустав-мишень. После кровотечения в сустав лейкоциты выделяют в него протеолитические ферменты и гемовое железо индуцирует пролиферацию макрофагов. Все это способствует развитию воспаления в синовиальной оболочке, в результате чего она утолщается и образует разветвляющиеся выросты, проникающие в сустав. Они могут ущемляться и вызывать дальнейшие кровотечения. Хрящевая поверхность разрушается до такой степени, что в конечном счете обнажается кость, что может привести к срастанию сустава. Когда происходит первое кровоизлияние в сустав ребенка, этот сустав еще не разрушен. Синовиальная сумка эластична и может вместить достаточное количество крови. Часто сустав распухает гораздо больше, чем болит. У пациентов более старшего возраста с далеко зашедшим гемартрозом в суставе может образоваться столько рубцов, что для крови остается очень мало места. У таких пациентов сустав часто больше болит, чем распухает. Как только обнаруживаются признаки образования сустава-мишени, необходимо провести краткосрочную или долгосрочную профилактику для предупреждения прогрессирования артропатии и уменьшения воспаления.

Хотя риск передачи инфекции при переливании значительно снижается за счет использования дериватов плазмы, которые подвергаются термообработке, иммунной очистке и химической обработке, большинство центров по лечению гемофилии, тем не менее, рекомендуют пользоваться рекомбинантными продуктами, потому что они не содержат известных человеческих вирусов. Несмотря на то что некоторые дериваты имеют в своем составе

человеческие альбумины, риск передачи вирусной инфекции является лишь теоретическим. В настоящее время разработаны рекомбинантные продукты, которые не содержат человеческого или животного белка. Многие взрослые пациенты с гемофилией были ранее заражены ВИЧ, но изменение технологии производства трансфузионных продуктов в середине 80-х годов прошлого века позволило минимально снизить риск передачи этой инфекции. Тем не менее многие взрослые пациенты остались ВИЧ-инфицированными. Опыт этой «эпидемии» свидетельствует о том, что нужна большая осторожность, чтобы не допустить неожиданного распространения аналогичных инфекций в будущем. Хронический гепатит С и даже гепатит В продолжают оставаться проблемой для многих больных гемофилией старшего возраста, но у более молодых пациентов риск передачи этих заболеваний фактически исключен за счет использования рекомбинантных продуктов. Однако все еще сохраняется возможность передачи с дериватами плазмы парвовируса и вируса гепатита А, поскольку благодаря особенностям своей структуры они нечувствительны к тепловой обработке и обработке детергентами. Существует неподтвержденная возможность передачи через кровь болезни Крейтцфельда–Якоба.

Инфузия дефицитного фактора свертывания может вызвать иммунный ответ у пациентов с дефицитом фактора VIII или IX. Ингибиторы представляют собой антитела, направленные против фактора VIII или IX и блокирующие их свертывающую активность. Обычно первым признаком наличия такого ингибитора является невозможность купирования кровотечения соответствующей заместительной терапией. В более редких случаях ингибитор выявляется в последующих рутинных тестах. Ингибиторы образуются примерно у 25 % пациентов с гемофилией А; этот процент несколько ниже у пациентов с гемофилией В, у многих из которых имеется неактивный нефункциональный белок, благодаря чему они в меньшей степени подвержены развитию иммунного ответа. У многих пациентов продуцируемый ингибитор нейтрализуется при регулярно проводимых инфузиях. У иных пациентов титр ингибитора повышается с последовательными инфузиями, и они должны быть десенсибилизированы введением факторов VIII и IX в больших дозах для насыщения антител, что позволило бы организму выработать иммунную толерантность. Если десенсибилизация неуспеш-

на, кровотечение следует купировать концентратом активированного протромбинового комплекса либо рекомбинантным фактором VIIa. Применение этих продуктов во многих случаях позволяет «обойти» ингибитор, но повышает риск тромбоза. Пациентам с ингибиторами необходимо обратиться в больницу, которая занимается лечением таких пациентов и осуществляет обширные программы для пациентов с гемофилией.

Программа ухода. В настоящее время наиболее оптимальная помощь пациентам с гемофилией оказывается в специальных центрах по лечению гемофилии. Такие центры занимаются обучением пациентов и членов их семей, а также профилактикой и/или лечением осложнений гемофилии, включая хронические заболевания суставов, образование ингибиторов, а также инфекционные осложнения, например гепатит С или ВИЧ-инфекцию. В этих центрах работают врачи, медицинские сестры, ортопеды, физиотерапевты и работники психологической и социальной сферы.

569.2. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XI (ГЕМОФИЛИЯ С)

Дефицит фактора XI наследуется по аутосомному типу и ассоциируется с симптомами кровоточивости от легкой до умеренной степени тяжести. Заболевание имеет распространение среди евреев-ашкенази, но встречается и в других этнических группах. В Израиле 1–3:1000 человек являются гомозиготными по данному дефициту. Евреи-сефарды подвержены этому заболеванию в меньшей степени.

Хотя данное состояние называется гемофилией С, склонность к кровоточивости здесь не так сильно выражена, как при дефиците фактора VIII или IX. Кровотечение, связанное с дефицитом фактора XI, не коррелирует с содержанием фактора XI. Некоторые пациенты с тяжелым дефицитом могут иметь минимальные симптомы при хирургической операции или вообще их не иметь. Если нет сведений о ранее проведенных операциях без кровотечений, перед хирургическим вмешательством необходимо провести заместительную терапию в зависимости от характера операции. В США не существует лицензионного концентрата фактора XI, поэтому врач должен использовать СЗП или включить пациента в клинические испытания концентрата фактора XI.

Кровотечение при малых хирургических вмешательствах контролируется локальным применением давления; при экстракции зуба проводится более тщательный мониторинг, лечение проводится только в том случае, если возникает кровотечение. У пациентов-гомозигот по дефициту фактора XI АЧТВ часто бывает более пролонгированным, чем у пациентов с глубоким дефицитом фактора VIII или IX. Такое парадоксальное сочетание пролонгированного АЧТВ с меньшим количеством симптомов удивляет, но оно объясняется тем, что *in vivo* фактор VIIa способен активировать фактор IX. Дефицит фактора XI подтверждается специфическими анализами. Инфузия плазмы в объеме 1 ЕД/кг обычно повышает концентрацию фактора в плазме на 2 ЕД/дл. Таким образом, вливание 10–15 мл/кг плазмы обеспечивает концентрацию фактора в плазме 20–30 ЕД/дл (20–30 %), что является достаточным для остановки умеренного кровотечения. Для достижения более высокого уровня фактора XI требуются частые инфузии плазмы. Поскольку период полураспада фактора XI соответствует 48 ч или более, обычно бывает нетрудно поддерживать адекватный уровень этого фактора.

Хроническое кровотечение в суставы бывает редко, и у большинства пациентов осложнения в связи с дефицитом фактора XI возникают только при серьезных хирургических операциях, за исключением случаев, когда дефицит этого фактора сочетается с другим гемостатическим дефектом (например, с болезнью Виллебранда).

569.3. ДЕФИЦИТ ФАКТОРОВ КОНТАКТНОЙ ФАЗЫ (НАРУШЕНИЯ БЕЗ КРОВОТОЧИВОСТИ)

Дефицит факторов VIII, IX и XI вызывает изолированное пролонгирование АЧТВ. Дефицит факторов контактной фазы также пролонгирует АЧТВ, но не вызывает клинического кровотечения. Факторы контактной фазы включают фактор XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Поскольку эти контактные факторы функционируют на стадии инициации внутренней системы свертывания, АЧТВ значительно удлиняется, если они отсутствуют. Таким образом, здесь мы наблюдаем парадоксальную ситуацию, которая заключается в чрезвычайном удлинении АЧТВ без признаков

клинического кровотечения. Очень важно, чтобы такие пациенты понимали значение дефицита у них этого фактора свертывания, тем более, что они не нуждаются в лечении даже при серьезных хирургических операциях. В редких случаях дефицит фактора XII ассоциируется с болезнью фон Виллебранда (БфВ) и называется болезнью Виллебранда Сан-Диего. Поэтому при выявлении пациента с низким уровнем фактора XII и симптомами кровоточивости ему рекомендуется пройти скрининг на БфВ.

569.4. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VII

Дефицит фактора VII является редким нарушением, которое связано с кровоточивостью и обнаруживается только у гомозигот. У лиц с таким дефицитом могут возникать спонтанные внутримозговые и слизисто-кожные кровотечения. У таких пациентов значительно увеличено ПВ, но нормальное АЧТВ. Анализ фактора VII обнаруживает его значительное уменьшение. Поскольку полураспад фактора VII в плазме составляет 2–4 ч, этот дефицит с трудом поддается лечению СЗП и сопровождается частыми осложнениями из-за перегрузки жидкостью. В настоящее время выпускается серийный концентрат фактора VIIa для лечения пациентов с ингибиторами фактора VIII или IX, но он может также использоваться и для лечения пациентов с дефицитом фактора VII. В настоящее время данный терапевтический подход проходит клиническую оценку.

569.5. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА X

Это редкое заболевание с аутосомным типом наследования, которое проявляется слизисто-кожными и посттравматическими кровотечениями. Данный дефицит обусловлен количественным снижением фактора X либо его нефункциональностью. Снижение уровня фактора X связано с удлинением как ПВ, так и АЧТВ. У пациентов с наследственным дефицитом уровень фактора может быть повышен инфузией СЗП или протромбинового комплексного концентрата. Период полувыведения фактора X соответствует 30 ч, и он распределяется в объеме подобно фактору IX. Таким образом, 1 ЕД/кг увеличивает содержание фактора X в плазме на 1 ЕД/дл (1 %).

Хотя это и редкий случай у детей, но дефицит фактора X может быть проявлением системного амилоидоза, вызванного адсорбированием фактора X на амилоидном белке. При амилоидозе трансфузионная терапия часто не имеет успеха из-за быстрого клиренса фактора X.

569.6. ДЕФИЦИТ ПРОТРОМБИНА (ФАКТОРА II)

Дефицит обусловлен значительным снижением уровня протромбина (гипопротромбинемия) или присутствием функционально аномального протромбина (диспротромбинемия). Лабораторные тесты гомозиготных пациентов выявляют увеличение ПВ и АЧТВ. Анализ фактора II или протромбина показывают значительно сниженный уровень протромбина. Лечение осуществляется концентратами протромбинового комплекса или СЗП. При дефиците протромбина эффективно применение СЗП, потому что период полувыведения протромбина составляет 3,5 дней. Введение 1 ЕД/кг повышает концентрацию фактора в плазме на 1 ЕД/дл (1 %).

569.7. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА V

Дефицит фактора V, называемого также лабильным фактором, передается аутомно-рецессивным путем и проявляется кровоточивостью от легкой до умеренной степени. Иногда это заболевание называется *парагемофилией*. Гемартрозы возникают редко; наиболее характерными симптомами являются слизисто-кожные кровотечения и гематомы. Частым симптомом у женщин являются менструальные кровотечения. При лабораторном исследовании АЧТВ и ПВ увеличены. Специфический тест для этого фактора обнаруживает снижение его уровня. В настоящее время единственным терапевтическим средством, содержащим фактор V, является СЗП. Фактор V быстро исчезает из СЗП, поэтому важно использовать СЗП, которая хранилась в течение не более 2 мес. При тяжелом дефиците фактора V эффективно введение СЗП в объеме 10 мл/кг каждые 12 ч. Иногда встречаются пациенты с отрицательным семейным анамнезом кровоточивости, у которых имеются приобретенные антитела к фактору V. Часто у таких пациентов не бывает кровотечений, потому что они предотвращаются фактором V в тромбоцитах.

569.8. СОЧЕТАННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРОВ V И VIII

Сочетанный дефицит факторов V и VIII является вторичным по отношению к отсутствию внутриклеточного транспортного белка, ERGIC-53, ответственного за перенос факторов V и VIII из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи. ERGIC-53 кодируется на хромосоме 18. Дефицит факторов V и VIII не связан с дефектом генов для этих белков, а является вторичным по отношению к дефициту транспортного белка. Этим объясняется парадоксальный дефицит двух факторов, один из которых кодируется на хромосоме 1, а другой — на X-хромосоме.

569.9. ДЕФИЦИТ ФИБРИНОГЕНА

Наследственная афибриногенемия является редким аутомно-рецессивным нарушением, которое характеризуется отсутствием фибриногена. У этих пациентов не бывает таких частых кровотечений, как у больных гемофилией, а гемартрозы редки. У них может произойти желудочно-кишечное кровотечение в неонатальный период или образуются гематомы после рождения через естественные родовые пути. Помимо значительного пролонгирования АЧТВ и ПВ удлинено также и тромбиновое время. При наличии коагулопатии потребления диагностическим признаком является неопределяемый уровень фибриногена. Кроме количественного дефицита фибриногена описаны также случаи нефункциональных фибриногенов (дисфибриногенемия).

В настоящее время не существует серийных концентратов фибриногена. Поскольку время полужизни фибриногена в плазме соответствует 2–4 дням, эффективно лечение вливанием СЗП и криопреципитата. Гемостатический уровень фибриногена превышает 60 мг/дл. Каждая упаковка криопреципитата содержит 100–150 мг фибриногена. Некоторые клинические анализы фибриногена ингибируются высокими дозами гепарина. Таким образом, при значительно пролонгированном тромбиновом времени, ассоциированным с низким уровнем фибриногена, необходимо определить рептилазное время. Увеличенное рептилазное время является подтверждением низкого функционального уровня фибриногена и отсутствия гепарина.

569.10. ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XIII

Поскольку фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, или трансглутаминаза) отвечает за образование поперечных связей в фибрине, т. е. за стабилизацию фибринового сгустка, симптомы отсроченного кровотечения являются вторичными по отношению к нестабильности сгустка. Обычно пациент получает травму в один день, а синяк или гематома появляются на следующий день. Клинические симптомы включают образование синяков, задержку отделения культи пуповины более чем на 4 нед., плохое заживление ран и рецидивирующие спонтанные аборт у женщин. Результаты обычных скрининговых тестов на гемостаз в пределах нормы. Скрининговые тесты на отсутствие фактора XIII основаны на повышенной растворимости сгустка из-за отсутствия образования в нем поперечных связей. Нормальный сгусток нерастворим в 5М-мочевине, в то время как сгусток пациента с дефицитом фактора XIII растворяется в ней. Существуют более специфические иммунологические анализы для фактора XIII. Поскольку период полувыведения фактора XIII составляет 5–7 дней, а гемостатический уровень равен 2–3 ЕД/дл, дефицит фактора корректируется инфузией СЗП или криопреципитата. Плазма содержит фактор в количестве 1 ЕД/дл, а криопреципитат — 75 ЕД/пакет. У пациентов с симптомами значительного кровотечения профилактический эффект достигается инфузией криопреципитата каждые 3–4 нед.

569.11. ДЕФИЦИТ АНТИПЛАЗМИНА ИЛИ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Дефицит любого из этих двух антифибринолитических белков ведет к повышенному образованию плазмينا и преждевременному лизису фибриновых сгустков. У пациентов отмечаются слизистокожные кровотечения, но в редких случаях бывают кровотечения в суставы. Поскольку обычные гемостатические тесты дают нормальные результаты, необходимо дальнейшее тестирование пациента с положительным анамнезом кровоточивости, которое включает определение времени лизиса эуглобинового сгустка, являющегося критерием фибринолитической активности и укорачивающе-

гося при данном дефиците. Существуют специфические анализы для определения α_2 -антиплазмينا и ИАП. Для лечения используется СЗП.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M. B., Montgomery R. R.* Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- Bauer K. A.* Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1660–75.
- Funk M., Schmidt H., Bscuriola-Ettingshausen C. et al.* Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* 1998; 77: 171–4.
- Hedner U.* Recombinant factor Vila (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001; 38 (4 Suppl. 12): 43–7.
- Ljung R. C.* Prophylactic infusion regimens in the management of hemophilia. *Thromb Haemost* 1999; 82: 525–30.
- Mannucci P. M.* Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515–21.
- Mannucci P. M., Tuddenham E. G.* The hemophilias — from royal genes to genetherapy. *N Engl Med* 2001; 344: 1773–9.
- Menitove J. E., Gill J. C., Montgomery R. R.* Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Hematology, 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1994.
- Montgomery R. R., Gill J. C., Scott J. P.* Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1631–59.

Глава 570

Болезнь Виллебранда

БфВ является наиболее характерным наследственным нарушением свертывания крови, которое, по некоторым сведениям, имеется у 1–2 % населения. БфВ наследуется аутосомным путем, но, по данным многих центров, женщины болеют чаще, чем мужчины. Основным симптомом заболевания являются меноррагии, что побуждает обращаться за помощью в основном женщин. БфВ классифицируется по следующим признакам: количественное уменьшение, но не отсутствие белка (тип 1); качественные










Варианты болезни фон Виллебранда									
	Норма	Тип 1	Тип 3	Тип 2А	Тип 2В	Тип 2N	Тип 2М	БфВТТ	СБС
vWF/Ag	N	↓	Отс.	↓	↓	N или ↓	↓ или N	↓	N
vWF/Rко	N	↓	Отс.	↓↓↓	↓	N или ↓	↓↓↓	↓	N
Фактор VIII	N	↓ или N	1–3%	N или ↓	N или ↓	↓↓	N	N	N
РИАТ	N	Часто N	Отс.	↓	Часто N	N	↓	N	Отс.
РИАТ-НК	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.	↑↑↑	Отс.	Отс.	↑↑↑	Отс.
АФТ	N	↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑	↑↑↑
ВК	N	N или ↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑	↑↑↑
ЧТ	N	N	N	N	↓	N	N	↓	↓
Обычное лечение		Дсмпр. K vWF	K vWF	K vWF (дсмпр.)	K vWF	K vWF (дсмпр.)	K vWF	Трмб.	Трмб.
Реакция на десмопрессин		Хор.	Нет реакции	Плохая	Decreases platelets	Плохая	Плохая	Снижает кол-во трмб.	Отс. или умерен.
Реакция на концентрат vWF		Хор.	Хор.	Хор.	Хор.	Хор.	Хор.	Снижает кол-во трмб.	Отс.
Распространенность		1–2%	Очень редко 1:250,000	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко
Мультимеры тромбоцитов	N 	N или ↓ 	Отс. 	Аномал. 	Аномал. 	N или ↓ 	N или ↓ 	Аномал. 	N 

Рис. 570.1. Распространенные варианты БФВ и связанные с ними нарушения. Слева перечислены лабораторные тесты и их результаты у пациентов с такими нарушениями. В нижней части каждой колонки показано графическое изображение мультимеров. Более светлый оттенок показывает снижение интенсивности окрашивания, длина — относительный размер мультимера:

N — норма; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; БфВТТ — БФВ тромбоцитарного типа (псевдо); СБС — синдром Бернара–Сюлье; vWF/Ag — антиген vWF; vWF/Rко — активность кофактора ристоцетина; РИАТ — ристоцетининдуцированная агрегация тромбоцитов; РИАТ-НК — РИАТ с низкой концентрацией ристоцетина; ВК — время кровотечения; ЧТ — число тромбоцитов; АФТ — анализатор функции тромбоцитов; K vWF — концентрат vWF; отс. — отсутствует; хор. — хорошая; аномал. — аномальная; дсмпр. — десмопрессин; трмб. — тромбоциты

аномалии белка (тип 2); отсутствие белка (тип 3) (рис. 570.1). Разные варианты БФВ обусловлены мутациями в разных локусах, кодирующих разные функциональные домены белка vWF.

Патофизиология. vWF представляет собой большой мультимерный гликопротеид, который синтезируется в мегакариocyтах и эндотелиальных клетках и депонируется соответственно в α-грану-

лах и тельцах Вейбла–Палада. Мультимеры vWF с самой высокой молекулярной массой обеспечивают нормальное взаимодействие с субэндотелиальной матрицей и тромбоцитами. При нормальном гемостазе vWF прикрепляется к субэндотелиальной матрице после повреждения сосуда. Соединяясь с субэндотелиальной матрицей, vWF изменяет конформацию, в результате чего с ним связываются тромбоциты своими гликопротеиновыми Ib (GPIb) рецепторами. Затем эти тромбоциты активируются с раскрытием фосфадилсериновых центров и вовлекают в процесс другие тромбоциты, что оказывает важное регулирующее влияние на фактор V- и VIII-зависимых этапах каскада свертывания. Кроме того, vWF также служит белком-носителем для фактора VIII. Тяжелый дефицит vWF может привести к вторичному дефициту фактора VIII даже с нормальным геном для него. Данный дефект наследуется аутосомным путем и лежит в основе БфВ типа 2N (дефект связывания молекулы фактора VIII с vWF).

Клинические проявления. У пациентов с БфВ обычно присутствуют симптомы слизисто-кожных кровотечений, включая большое количество синяков, носовые кровотечения, менструальные кровотечения и послеоперационные кровотечения, особенно после операций на слизистых оболочках (тонзиллэктомия или экстракция зуба «мудрости»). В связи с тем, что менструальный анамнез девочки-подростка обычно рассматривается в контексте других членов семьи, чрезмерные менструальные кровотечения не всегда распознаются как аномальные, потому что такие же нарушения могут присутствовать и у других членов семьи. Если у менструирующей женщины обнаруживается дефицит железа, следует собрать подробный анамнез по образованию синяков и другим видам кровоточивости и провести дальнейшую оценку гемостаза. Американская корпорация акушеров и гинекологов рекомендует подвергать тестам на БфВ всех девочек-подростков с меноррагиями и только после этого назначать им гормональную терапию или оральные контрацептивы.

Поскольку vWF является белком острой фазы, его уровень повышается при стрессе. Так, у пациентов может не быть кровотечения при операциях, связанных с большим стрессом, например при удалении аппендицита или при родах, но может отмечаться чрезмерное кровотечение при косметических операциях или при операциях на слизистых

оболочках. Образование синяков наблюдается реже во время беременности, потому что в этот период уровень vWF увеличивается в 2–3 раза. В редких случаях у пациентов с БфВ может отмечаться телеангиэктазия ЖКТ. Такое сочетание может приводить к серьезным кровотечениям, которые являются поводом для частой госпитализации пациентов с тяжелой степенью заболевания. БфВ типа 3 или гомозиготность по БфВ выражаются в более сильной кровоточивости. Таким пациентам диагноз обычно ставится в начале жизни, у них может быть сильное носовое или менструальное кровотечение, которое вызывает большую кровопотерю и может привести к шоку. В редких случаях при тяжелой степени БфВ типа 3 могут быть кровоизлияния в суставы или спонтанные кровоизлияния в ЦНС.

Лабораторные исследования. Как уже было сказано выше, у пациентов с БфВ пролонгировано время кровотечения и АЧТВ. Тем не менее у пациентов с БфВ типа 1 эти скрининговые тесты часто дают нормальные результаты, т. е. они не исключают БфВ. Если на основе анамнеза можно предположить нарушения, связанные с кровоточивостью, необходимо выполнить тесты на БфВ, включая количественный анализ антигена vWF, определение активности vWF (активность кофактора ристоцетина, или vWF/Рко), фактора VIII, определение структуры vWF (мультимера vWF) и числа тромбоцитов. У большинства пациентов число тромбоцитов нормальное, но у пациентов с заболеванием типа 2В (БфВ тромбоцитарного типа, или псевдо-БфВ) может быть пожизненная тромбоцитопения. На рис. 570.1 приведены варианты БфВ и суммарные лабораторные данные.

Генетика. Ген vWF находится на хромосоме 12. Каждый вариант типа 2, указанный на рис. 570.1, характеризуется дефектом в специфическом участке молекулы. Генетический признак специфической мутации может быть унаследован по фенотипу. Клинические генетические тесты на варианты БфВ выполняются лишь в нескольких специализированных лабораториях.

Лечение. Лечение БфВ направлено на повышение уровня vWF и фактора VIII в плазме. В связи с тем, что ген фактора VIII у пациентов с БфВ нормальный, повышение концентрации vWF в плазме обеспечивает нормальное восстановление и нормальный срок жизни эндогенно продуцируемого фактора VIII. Наиболее распространенной формой БфВ является БфВ типа 1. Для лечения таких

пациентов применяется синтетический препарат десмопрессин (1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин — DDAVP), который индуцирует выделение vWF из эндотелиальных клеток. У некоторых пациентов с вариантами типа 2 применение десмопрессина также эффективно, но в иногда происходит выделение нефункционального vWF. У пациентов с БфВ может быть неадекватная реакция на десмопрессин, которая заключается в выделении аномальных молекул vWF (большинство вариантов типа 2), невозможности выделения vWF ввиду его отсутствия (при типе 3) или в ускоренном клиренсе выделяемого vWF. Незначительное число взрослых и детей, особенно младенцев, не выделяют vWF в ответ на десмопрессин. В этих случаях используется заместительная терапия. В современной заместительной терапии используются полученные из плазмы концентраты vWF, которые также содержат фактор VIII. Будучи большим по величине, vWF распространяется только во внутрисосудистом пространстве. Фракционирование плазмы изменяет мультимеры vWF в разной степени. Таким образом, введение 1 ЕД/кг повышает уровень vWF в плазме на 1,5 ЕД/дл (1,5 %). Период полувыведения фактора VIII и vWF в плазме соответствует 12 ч, но из-за изменения vWF при фракционировании плазмы период его полувыведения при инфузии концентрата сокращается до 8–10 ч. В ближайшем будущем станут доступными очищенные или рекомбинантные концентраты vWF (не содержащие фактор VIII). Эти препараты будут особенно полезны при подготовке пациента к хирургической операции или для профилактики. Однако при остром кровотечении первая инфузия концентрата vWF должна дополняться инфузией рекомбинантного фактора VIII. Для нормального гемостаза необходим как vWF, так и ФVIII. Если замещается только vWF, эндогенная коррекция фактора VIII занимает 12–24 ч. Кровотечения при экстракции зуба и иногда носовые кровотечения могут быть купированы введением десмопрессина вместе с антифибринолитическим агентом, например ϵ -аминокапроновая кислота (амикар).

Варианты болезни фон Виллебранда

Наиболее распространенной формой БфВ, на которую приходится 85 % случаев, является *тип 1*. Симптомы кровоточивости включают носовые кровотечения, образование синяков и меноррагию.

При сильном кровотечении внутривенно вводят десмопрессин в дозе 0,3 мкг/кг, что повышает уровень vWF и фактора VIII в 3–5 раз. Интраназальный прием десмопрессина (стимата) особенно полезен при амбулаторном лечении эпизодов кровотечений. Доза стимата составляет 150 мкг (одно впрыскивание) для детей с массой тела менее 50 кг и 300 мкг (два впрыскивания) для детей с массой тела более 50 кг.

Причиной *БфВ типа 2А* является аномальный протеолиз vWF, и при данном варианте присутствуют только самые маленькие мультимеры vWF. В результате снижается количество антигенов vWF и в еще большей степени снижается его активность. Хотя десмопрессин и безопасен у таких пациентов, он не всегда эффективен, потому что в плазме не удается поддерживать уровень нормальных мономеров. При серьезных кровотечениях используется заместительная терапия.

Причиной *БфВ типа 2В* является одна из нескольких мутаций, которая приводит к образованию «гиперактивного» vWF. Аномальный vWF спонтанно связывается с тромбоцитами, обуславливая быстрый последующий клиренс vWF и тромбоцитов. Из циркуляции выводятся преимущественно мультимеры vWF с более высокой молекулярной массой, развивается тромбоцитопения от умеренной до тяжелой. Лабораторный диагноз основан на связывании «гиперактивного» vWF типа 2В с тромбоцитами и их агглютинации при низкой концентрации ристоцетина, при которой не происходит агглютинации нормальных тромбоцитов. Если таким пациентам назначать десмопрессин, то у них будет выделяться аномальный «гиперактивный» vWF типа 2В и разовьется более глубокая тромбоцитопения. Эти пациенты реагируют на инфузию vWF.

БфВ типа 2М вызывается мутациями, в результате которых снижается тромбоцитсвязывающая функция vWF. vWF нормально связывается с фактором VIII, так что уровень последнего соответствует уровню vWF, но у него значительно снижается аффинность к тромбоцитам. Десмопрессин повышает уровень vWF и фактора VIII, но выделенный vWF типа 2М может не обладать достаточной активностью для остановки кровотечения. Таким образом, в этом случае необходимо использовать заместительную терапию vWF.

БфВ типа 2N обусловлен дефектом связывания vWF с фактором VIII. Это нарушение называет-

ся *аутосомной гемофилией*. При данном варианте тромбоциты нормально взаимодействуют с vWF, но vWF типа 2N слабо связывается (или не связывается совсем) с фактором VIII, поэтому последний быстро отщепляется от непрочного комплекса с vWF и удаляется из организма. Таким образом, уровень фактора VIII снижается в гораздо большей степени, чем уровень vWF. Обычно кровотечение отмечается у пациентов, которые являются компаунд-гетерозиготами, унаследовавшими один ген БфВ типа 1 от одного родителя и один ген БфВ типа 2N — от другого. В редких случаях от обоих родителей наследуются мутации типа 2N, а уровни vWF являются нормальным. У пациентов, которые являются двойными гетерозиготами по типам 1 и 2N, на одной аллели не кодируется белок, а на другой кодируется функционально аномальный белок, в результате весь vWF оказывается нефункциональным. Хотя десмопрессин будет способствовать выделению vWF типа 2N, поддерживаемый уровень фактора VIII временами является недостаточным для нормального гемостаза. Рекомендуется пробное лечение десмопрессином для определения реакции и периода полувыведения vWF и фактора VIII после инфузии. Эффективно лечение замещением vWF.

Тромбоцитарная (псевдо) БфВ фактически представляет собой аномалию GPIb-рецептора на тромбоцитах. Эту аномалию можно считать противоположностью таковой при типе 2B в том плане, что здесь гиперфункциональным является GPIb-рецептор на тромбоцитах, который спонтанно связывается с vWF в плазме. В результате возникает тромбоцитопения и происходит утрата мультимеров vWF с высокой молекулярной массой абсолютно аналогично тому, как это происходит при БфВ типа 2B. Тем не менее специфические тесты показывают, что это скорее аномалия тромбоцитов, чем плазмы.

БФ типа 3 развивается в результате гомозиготного или двойного гетерозиготного наследования дефицита vWF. У пациентов выявляется неопределяемый уровень vWF в плазме и очень низкий, но определяемый уровень фактора VIII. У этих пациентов бывают серьезные кровотечения, но очень редко кровотечения в суставы. Эта тяжелая и очень редкая форма встречается с частотой около 1:500 000. Основными симптомами являются внутричерепное кровотечение, сильные носовые кровотечения и меноррагия у женщин. При эпизодах кровотечения следует использовать концентраты, содержащие vWF. Десмопрессин неэффективен.

ЛИТЕРАТУРА

- Ginsburg D., Konkle B. A., Gill J. C. et al. Molecular basis of human von Willebrand disease: Analysis of von Willebrand factor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3723.
- Hillery C. A., Mancuso D. J., Sadler J. E. et al. Type 2M von Willebrand disease: F606I and I662F, mutations in the glycoprotein Ib binding domain selectively impair ristocetin, but not botrocetin-mediated binding of von Willebrand factor to platelets. *Blood* 1998; 91: 1011.
- Kroner P. A., Kluesendorf K. L., Montgomery R. R. Expressed full-length von Willebrand factor containing missense mutations linked to type IIb von Willebrand's disease shows enhanced binding to platelets. *Blood* 1991; 79: 2048.
- Kroner P. A., Friedman K. D., Fahs S. A. et al. Abnormal binding of factor VIII is linked with the substitution of Gin for Arg⁹¹ in von Willebrand factor in a variant form of von Willebrand disease. *J Biol Chem* 1991; 266: 10146.
- Mannucci P. M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515–21.
- Montgomery R. R., Gill J. C., Scott J. P. Hemophilia and von Willebrand disease. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1631–59.
- Montgomery R. R., Collier B. S. von Willebrand disease. In: *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*. / R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. Salzman (eds.). — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1994. — P. 134–68.
- Scott J. P., Montgomery R. R. Therapy of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 37.
- Werner E. J. von Willebrand disease in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 683–707.
- White G. C., Montgomery R. R. Clinical aspects and therapy of von Willebrand disease. In *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. — New York: Churchill Livingstone, 1999.

Глава 571

Наследственная предрасположенность к тромбозу

Тромбозы у детей часто являются результатом врожденного или приобретенного тромбоцитического состояния. В течение последних 20 лет выявлено большое число наследственных причин тромбоза. В силу физиологического дефицита

различных регуляторных белков новорожденные младенцы особенно предрасположены как к кровотечению, так и к тромбозу. Чем больше срок недоношенности младенца, тем выше дефицит таких белков. Особенно велик риск развития нарушений у больных новорожденных детей, потому что поддержание их жизнедеятельности часто требует использования инвазивных методов, например введения постоянных катетеров в крупные вены или артерии. У детей с наследственными дефицитами антикоагулянтов могут появиться серьезные симптомы. После неонатального периода маленькие дети приобретают некоторую устойчивость к клиническому тромбозу, даже если они являются гетерозиготами по наследственному дефициту антикоагулянтного белка. Однако, если у маленького ребенка выявляется тенденция к тромбообразованию на фоне аномального семейного анамнеза, необходимо провести дальнейшие исследования. У детей и подростков тромбоз часто провоцируется крупными медицинскими и хирургическими процедурами.

Патофизиология и клинические проявления. На рис. 568.1 и 568.2 показаны преобладающие антикоагулянты. Наследственная предрасположенность к тромбозу обусловлена такими факторами, как дефицит регуляторных белков: протеинов С и S, АТ-III и плазминогена; синтез прокоагулянтного белка, фактора V Лейден, неспособного к ингибированию своим регуляторным белком; повышенный уровень прокоагулянтного белка в результате мутации протромбина (G20210A); повышенный уровень токсической органической кислоты (гомцистинурия).

В результате наследственной мутации фактора V образуется фактор V Лейден — молекула, которая после активации резистентна к инаktivации активированным протеином С. В результате у пациента имеются нерегулируемый «активный» фактор V и так называемая резистентность к активированному протеину С. У лиц с мутацией протромбина (G20210A) она происходит в 3'-нетранслируемом конце протромбиновой мРНК, что приводит к повышенному синтезу протромбина. Дети с такими наследственными мутациями склонны к венозному тромбозу. У молодых женщин повышается риск венозного тромбоза во время беременности или при использовании оральных контрацептивов. Кроме того, существует риск рецидивирующих абортгов. Если у молодого пациента обнаруживается тром-

боз, наиболее вероятные аномалии у него — фактор V Лейден и мутация протромбина (G20210A).

Если пациенты с гетерозиготным дефицитом могут быть предрасположены к тромбозу, то гомозиготный дефицит протеина С без лечения может вызвать фатальную молниеносную пурпуру в неонатальном периоде. В прошлом эти явления часто оставались не диагностированными, потому что считались вторичными по отношению к сепсису и ДВС-синдрому. Поскольку у новорожденных имеется физиологический дефицит протеина С, у них трудно определить отсутствие этого белка, так как этот анализ выполняется только в лабораториях, где установлены нормальные диапазоны значений для новорожденных и недоношенных детей. Если у пациента неопределяемый уровень протеина С, можно с большой вероятностью предположить, что это наследственное нарушение. Сочетание физиологического дефицита протеина С у новорожденного с истинным сепсисом также дает почти неопределяемый уровень белка С.

Лабораторные исследования. Не существуют скрининговых тестов для определения наследственных дефицитов антикоагулянтов, например протеинов С и S, АТ-III, или фактора V Лейден и протромбина 20210; поэтому наследственный дефицит определяется специальными тестами. Тщательный сбор семейного анамнеза помогает обнаружить тромбоэмболические нарушения у членов семьи в молодом возрасте, но отсутствие положительного семейного анамнеза не исключает наследственной предрасположенности к тромбозу. При подозрении на наследственный дефицит антикоагулянтных или регуляторных белков необходимы специальные исследования. Разработаны методики по определению количества и функциональности АТ-III, протеина С и свободного протеина S. Генетические тесты ДНК на фактор V Лейден и мутации протромбина (G20210A) характеризуются более высокой чувствительностью и специфичностью, чем тесты на основе свертывания.

Лечение. Гомозиготный дефицит протеина С вызывает молниеносную пурпуру в первые часы жизни. Для лечения взрослых пациентов с сепсисом разрешается применять концентрат рекомбинантного активированного протеина С, но нет разрешения на использование этого препарата для лечения наследственного дефицита. Единственным доступным в настоящее время экстренным источником протеина С является СЗП. Смягчение симп-

томов обычно достигается введением 10–15 мл/кг СЗП каждые 8–12 ч. В настоящее время проводятся клинические испытания с использованием плазменного концентрата протеина С, который исключает потребность в больших объемах СЗП. После купирования симптомов у новорожденного необходимо отрегулировать объем введения СЗП или концентрата протеина С и далее осуществлять контроль частым измерением уровня протеина С. После неонатального периода детям вводится варфарин в больших дозах (для достижения МНО 4–5), что предупреждает развитие многих тромботических состояний, но при острых интермиттирующих тромбозах требуется введение дополнительных доз СЗП или концентрата протеина С (см. также гл. 572). Для лечения тромбозов, связанных с наследственной предрасположенностью к тромбообразованию, используются антикоагулянты (см. гл. 572). Заместительная терапия обычно не показана. Лечение пациентов с гемоцистинурией осуществляется антикоагулянтными средствами; обязательно проводится лечение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Montgomery S. S.* Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.
- David M., Andrew M.* Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993; 123: 337.
- Esmon C. T.* Blood coagulation. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1531–56.
- Seligsohn U., Lubetsky A.* Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222.

Глава 572

Приобретенные тромботические нарушения

Окклюзия тромбоцитарной пробкой или фибриновым сгустком может произойти в сосуде любого диаметра. С окклюзией артериальных или венозных сосудов разного диаметра часто связаны

многие системные заболевания, например СКВ, болезнь Kawasaki; нарушения обмена веществ (гомоцистинурия); заболевания красной крови (СКА и полицитемия). Активация свертывания, являющаяся осложнением ДВС-синдрома, может вызвать микро- и макроvasкулярный тромбоз. Медицинские вмешательства уже сами по себе могут предрасполагать к тромбозу, например введение больным новорожденным детям постоянных катетеров в крупные сосуды или назначение детям с острым лимфобластным лейкозом химиотерапевтического препарата L-аспарагиназы, который истощает запас антикоагулянтных белков. Механизмы, ведущие к тромбозу, включают, помимо повреждения сосуда, один или все из перечисленных ниже: аномальную адгезию/агрегацию тромбоцитов, активацию механизма коагуляции, дефект/дефицит антикоагулянтной системы, дисфункциональный фибринолиз и уменьшение кровотока. Артериальный тромбоз зависит от повреждения сосуда и активации тромбоцитов в условиях высокой сдвигающей силы кровотока, в то время как венозный тромбоз происходит в условиях низкой сдвигающей силы кровотока и связан с активацией механизмов коагуляции или с нарушением функции ингибиторно-фибринолитической системы.

Клинические проявления отражают повреждение органа или ткани, вызванное резким снижением его перфузии или растяжением в результате закупорки венозного оттока. В большинстве случаев симптомы сосудистой окклюзии возникают у детей остро или внезапно. Диагноз ставится неинвазивным методом (доплеровское УЗИ или МРТ) или с помощью контрастной ангиографии. Рутинные скрининговые исследования коагуляции редко бывают информативными для диагностики тромбоэмболического эпизода. Исследования взрослых показывают, что количественный анализ D-димеров (образующихся при протеолизе «сшитого» фибрина плазмином) может использоваться в качестве высокочувствительного скринингового метода для выявления тромбоза глубоких вен и, особенно, легочной эмболии. При остром ДВС скрининговые тесты дают резко аномальные результаты: тромбоцитопению, гипофибринемию, удлинение ПВ и АЧТВ и повышенное количество D-димеров (см. гл. 576).

У здоровых в других отношениях детей не бывает, как правило, приобретенного тромбоза и эмболии. Тем не менее растет число сообщений

о тромбозах у новорожденных и у пациентов со специфическими заболеваниями (бокс 572.1). Артериальный тромбоз обычно проявляется инсультом (в любом возрасте), похолоданием нижней конечности и отсутствием в ней пульса с вовлечением или без вовлечения в процесс почки (аортальный тромбоз у новорожденных), в редких случаях тромбоз проявляется инфарктом миокарда, хотя может быть поражен любой орган. Поражение вен проявляется тромбозом глубоких вен с флебитом или без него, легочной эмболией и тромбозом почечных вен.

Наличие *волчаночного антикоагулянта* (антифосфолипидных антител) вызывает удлинение АЧТВ, которое не корректируется 1:1 микст-тестами с нормальной плазмой. Эти антитела направлены против фосфолипида, используемого в качестве реагента при определении АЧТВ. АЧТВ

может быть увеличено, но для подтверждения наличия антифосфолипидных антител необходимы специфические тесты. Хотя АЧТВ и увеличено, у пациентов с изолированным волчаночным антикоагулянтом нет повышенного риска кровотечения. Парадоксально, но у 5–20 % таких лиц может возникнуть артериальный или венозный тромбоз. Волчаночный антикоагулянт как изолированный, так и в виде компонента **антифосфолипидного синдрома** может быть первичным (идиопатическим) или обусловленным СКВ, инфекциями (особенно ВИЧ), реакциями на лекарства или другими аутоиммунными заболеваниями. Сопутствующими симптомами являются *livedo reticularis*, тромбоцитопения, рецидивирующие выкидыши и тромбоз (артериальный, венозный или обоих видов). У некоторых детей волчаночный антикоагулянт образуется в незначительном количестве после вирусного

◆ **Бокс 572.1.** Причины диссеминированного сосудистого свертывания

Инфекция

- Менингококкемия (молниеносная пурпура)
- Другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus*, *Salmonella*, *Escherichia coli*)
- Грамположительные бактерии (стрептококки группы В, стафилококки)
- Риккетсия (пятнистая лихорадка Скалистых гор)
- Вирус (ЦМВ, герпес, геморрагические лихорадки)
- Малярия
- Грибы

Повреждение ткани

- Травма ЦНС (массивная травма головы)
- Множественные переломы с жировой эмболией
- Размозжение тканей
- Глубокий шок или асфиксия
- Гипотермия или гипертермия
- Массивные ожоги

Злокачественные образования

- Острый промиелоцитарный лейкоз
- Острый монобластный или миелоцитарный лейкоз
- Распространенные злокачественные образования (нейробластома)

Отравление ядом насекомых или токсинами

- Укусы змей
- Укусы насекомых

Микроангиопатические нарушения

- Тяжелая ТГП или ГУС
- Гигантская гемангиома (синдром Казабаха–Мерритт)

Нарушения ЖКТ

- Острый гепатит
- Тяжелое воспаление кишечника
- Синдром Рейе

Наследственные тромботические нарушения

- Дефицит АТ-III
- Гомозиготность по дефициту протеина С

Новорожденность

- Токсемия у матери
- Инфекция стрептококком группы В
- Отрыв плаценты
- Тяжелый респираторный дистресс-синдром
- Некротизирующий энтероколит
- Врожденное вирусное заболевание (ЦМВ, герпес)
- Эритробластоз плода

Другое

- Тяжелое острое отторжение трансплантата
- Острая гемолитическая трансфузионная реакция
- Тяжелое коллагено-сосудистое заболевание
- Болезнь Кавасаки
- Гепарининдуцированный тромбоз
- Инфузия концентрата активированного протромбинового комплекса
- Гипертермия/энцефалопатия, синдром геморрагического шока

Montgomery R. R., Scott I. R. Hemostasis: Diseases of the fluid phase. In: Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Vol. 2 / D. G. Nathan, F. A. Oski (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993; с изменениями.

заболевания. Для лечения тромбоза используется варфарин с аспирином или без него.

Венозный тромбоз и тромбоз флебит. Для лечения поверхностного тромбоза используются НПВС, согревающие компрессы, предписывается покой и высокое положение пораженной конечности. Пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом флебитом лечат антикоагуляцией и (иногда) тромболитическими средствами. Возможно антикоагулянтное лечение гепарином с назначением полной дозы в течение 3–5 дней; пациентам с проксимальным (выше колена) венозным тромбозом дополнительно назначается варфарин в течение 6 мес. Пациенты с тромбозом вены голени могут не нуждаться в лечении. Опыт тромболитического лечения детей ограничен, но вполне вероятно, что его эффективность аналогична таковой у взрослых. Тромболитическое лечение применяют в ситуациях, представляющих угрозу для жизни или для конечности.

Легочная эмболия. При острой легочной эмболии назначается лечение гепарином или тромболитическими препаратами. У взрослых тромболитическая терапия дает более быстрый клинический эффект, чем гепариновая, но общая выживаемость и хронические аномалии легочной функции одинаковы при обоих видах лечения. В редких случаях, когда имеется крупная эмболия, при которой тромболитическая или антикоагулянтная терапия не дает эффекта, используется эмболектомия.

Артериальный тромбоз. Для лечения острого артериального тромбоза успешно применяется фибринолитическая терапия с использованием рекомбинантного ТАП (рТАП) или урокиназы, с последующей гепариновой антикоагуляцией. В редких случаях, когда литическая терапия неэффективна или когда тромб поражает важный орган либо конечность, тромб удаляется хирургическим путем. Нельзя прибегать к тромболитической терапии после хирургической операции или при тромбозе/кровотечении в ЦНС.

Инсульт. Окклюзия мозговых артерий происходит при их повреждении или аномалии либо в результате эмболизации из сердца; такие инсульты часто бывают идиопатическими. Наиболее частой причиной инсульта у детей является СКА. Тромбоз мозговых вен может развиваться у детей с цианотическим пороком сердца, воспалительными и инфекционными поражениями мозга или окру-

жающих тканей, при гипервязкости крови или врожденной тромбофилии. Лечение направлено на устранение причины окклюзии. Можно использовать антикоагулянтные средства и/или ингибиторы тромбоцитов. Наличие геморрагического инфаркта является противопоказанием для антикоагулянтной терапии. Пока ничего не известно об эффективности или безопасности применения тромболитической терапии у детей с негеморрагическими инсультами, но если использовать этот метод, то это нужно делать не позднее, чем через 3 ч после возникновения симптомов. Гепарин может улучшить исход инсульта у взрослых, хотя точно это еще неизвестно.

572.1. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Стандартный нефракционированный гепарин. Гепарин повышает скорость нейтрализации АТ-III нескольких активированных свертывающих белков, особенно фактора Ха и тромбина. Средний период полувыведения введенного внутривенно гепарина составляет примерно 60 мин у взрослых и только 30 мин у новорожденных. Гепарин не проходит через плаценту. Период полувыведения гепарина зависит от дозы: чем выше доза, тем дольше период полувыведения циркулирующего гепарина. При тромботических заболеваниях период полувыведения гепарина короче нормального у пациентов с тромбозом эмболией (например, с легочной эмболией) и длиннее нормального у пациентов с циррозом и уремией.

Антикоагуляция гепарином противопоказана в следующих случаях: выявленный ранее дефект коагуляции или аномалия кровоточивости, недавнее кровотечение в ЦНС, кровотечение из недоступной зоны, злокачественная гипертония, бактериальный эндокардит, недавняя операция на глазах, головном или спинном мозге, применение в настоящий момент регионарной или люмбальной анестезии. Несмотря на эти меры предосторожности, частота кровотечения у пациентов, получающих лечение гепариновой антикоагуляцией, составляет 0,2–1 %.

Гепарин назначается в виде внутривенных или подкожных инъекций. Его не следует вводить внутримышечно. Гепарин можно назначать в виде

прерывистых болюсных инфузий по 75–100 ЕД/кг каждые 4 ч, но непрерывное введение снижает риск развития вторичного кровотечения. В настоящее время рекомендуются болюсные инъекции 75 ЕД/кг гепарина с последующим непрерывным введением 28 ЕД/кг/ч детям младше 1 года или 20 ЕД/кг/ч детям старше 1 года. Цель заключается в достижении АЧТВ 60–85 с, что коррелирует с уровнем гепарина 0,35–0,7 ЕД/мл по фактору анти-Ха. Если АЧТВ < 60 с, следует увеличить дозу гепарина на 10 %. Если АЧТВ < 50 с, назначается болюс 50 ЕД/кг, и затем доза повышается на 10 %. Если АЧТВ > 90 с, введение приостанавливается на 30 мин, после чего доза уменьшается на 10 %. Если нужно скорректировать дозу, измерение АЧТВ повторяется каждые 4 ч. После достижения стабильного терапевтического уровня необходимо проверять АЧТВ каждый день. У новорожденных с низким уровнем факторов свертывания, у пациентов с волчаночным ингибитором, с повышенным уровнем фактора VIII (после стресса или хирургической операции) АЧТВ может не отражать истинную степень антикоагуляции, что требует специфических тестов на определение уровня гепарина; в тесте с фактором анти-Ха уровень гепарина должен быть 0,35–0,7 ЕД/мл, в тесте с протамина сульфатом — 0,2–0,4 ЕД/мл.

Гепарин может быть сразу нейтрализован применением протамина сульфата. Однако из-за высокой скорости клиренса гепарина кровотечение у большинства пациентов останавливается при прекращении инфузии. 1 мг протамина сульфата нейтрализует 90–110 ЕД гепарина. Поскольку *in vivo* гепарин быстро разрушается метаболическими процессами, следует назначать только $1/2$ суммарной дозы протамина сульфата. Адекватность нейтрализации определяется тестом на свертывание; при неадекватной нейтрализации назначается дополнительное количество протамина. Протамин сам по себе является антикоагулянтом, поэтому при назначении его в слишком больших количествах время свертывания может удлиняться. Но, несмотря на свое антикоагулянтное действие, протамин редко вызывает (если вообще вызывает) клиническое кровотечение. Как только гепарин нейтрализуется, пациент возвращается в исходное «протромботическое» состояние.

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) является эффективной удобной альтернативой стан-

дартной гепариновой терапии. В настоящее время несколько видов гепаринов и гепариноидов проходят клинические испытания. Для лечения детей используется главным образом эноксапарин. При применении гепарина у взрослых пациентов редко возникает необходимость в мониторинге его уровня, но у детей реакция протекает с большим разнообразием форм, поэтому у них необходимо осуществлять мониторинг, чтобы убедиться в достижении терапевтического уровня. При лечении тромба у детей более старшего возраста эффект обеспечивается подкожным введением эноксапарина в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч. У новорожденных и детей младшего возраста терапевтический эффект достигается введением дозы 1,6 мг/кг каждые 12 ч. Мониторинг уровня НМГ осуществляется не по АЧТВ, а с помощью специального анализа. Терапевтический уровень составляет более 0,6 ЕД/мл через 3 ч после введения. Профилактика обеспечивается подкожным введением 0,5 мг/кг каждые 12 ч. Профилактический уровень НМГ определяется в тесте с анти-Ха, где он составляет более 0,3 ЕД. После достижения терапевтического уровня рутинный мониторинг не проводится или нужен изредка.

Варфарин. Дериваты кумарина являются оральными антикоагулянтными средствами, действие которых заключается в снижении функционального уровня витамин К-зависимых факторов свертывания — II, VII, IX и X. Кроме того, снижается уровень протеинов С и S (витамин К-зависимые антикоагулянты). Эти препараты ингибируют витамин К-зависимое карбоксилирование предшественников коагулянтных белков. Действие варфарина предположительно заключается в конкурентном ингибировании метаболизма витамина К. После назначения варфарина уровень факторов II, VII, IX и X постепенно снижается соответственно времени их полужизни в плазме. Поскольку самым коротким периодом полувыведения обладает фактор VII, его уровень снижается первым, за ним следуют факторы IX и X и, наконец, фактор II. Обычно снижение всех четырех факторов свертывания до уровня, соответствующего эффективной антикоагуляции, происходит за 4–5 дней.

Антикоагулянтное действие варфарина оценивается в тесте на ПВ. Существующие в настоящее время рекомендации основаны на МНО, которое

позволяет сравнивать ПВ, измеренное с использованием разных реагентов или инструментов. При стандартном лечении тромбоза МНО равно 2,0–3,0. При лечении пациента с механическими клапанами сердца, с гомозиготным дефицитом протеина С и тромбозом глубоких вен, связанным с волчаночным антикоагулянтом, МНО должно быть 3,0–4,0.

Начальная доза варфарина у детей соответствует 0,2 мг/кг/сут внутрь. Через 48 ч доза регулируется по МНО. При МНО 1,1–1,4 дозу увеличивают на 20 %, при МНО 1,5–1,9 — на 10 %. Если МНО соответствует 3,2–3,5, доза должна быть уменьшена на 20 %. Если МНО > 3,5, следует приостановить лечение, пока МНО не снизится до менее чем 3,5, после этого еще раз начать лечение с дозы, на 20 % меньше предыдущей. При МНО 2,0–3,0 следует продолжать прием в этой же дозе.

Самым серьезным побочным эффектом варфарина является кровотечение. Оно часто связано с изменениями дозы или с метаболизмом препарата. Изменение схемы лечения с добавлением или отменой определенных препаратов может серьезно повлиять на действие пероральных антикоагулянтов. Например, эффект варфарина может усиливаться при назначении антибиотиков, салицилатов, анаболических стероидных препаратов, хлоралгидрата, слабительных средств, аллопуринола, витамина Е и метилфенидат гидрохлорида; эффект варфарина снижается при приеме барбитуратов, витамина К, оральных контрацептивов, фенитоина и других средств. Индуцированное варфарином кровотечение устраняется прекращением приема лекарства и назначением приема витамина К внутрь. Количество витамина К должно быть эквивалентно дневной дозе варфарина. Витамин К можно принимать внутрь, вводить подкожно или внутривенно (но не внутримышечно), при этом парентеральные формы препарата имеют гораздо более длительный период полувыведения, что может быть причиной избыточной коррекции. Коррекция коагулопатии начинается через 6–8 ч и заканчивается через 24–48 ч. Если развивается значительное или угрожающее кровотечение, необходимо ввести СЗП (15 мл/кг) одновременно с витамином К.

Противопоказания к применению кумариновых антикоагулянтов такие же, как и для гепариновой терапии. Оральные антикоагулянты обладают тератогенным действием, проходят через плаценту,

и их не следует применять при беременности, особенно в I триместре. Варфарин попадает в грудное молоко лишь в незначительном количестве, поэтому его можно использовать для лечения кормящих женщин.

Тромболитическая терапия. Тромболитические средства, такие как стрептокиназа, урокиназа и рТАП, активируют плазминоген, который лизирует кровяные сгустки посредством их ферментативного переваривания. Урокиназа и рТАП являются непосредственными активаторами, в то время как стрептокиназа действует путем связывания с плазминогеном с образованием плазминоген-стрептокиназного комплекса, который становится активатором плазминогена. Эта терапия эффективно применяется у пациентов с относительно свежими сгустками (не старше 3–5 дней), которые должны быть доступны для действия литического агента, и при этом должно быть адекватное количество плазминогена. Образующийся плазмин лизирует фибрин. Плазмин, образуемый с участием урокиназы и стрептокиназы, может вызывать системное гиперфибринолитическое состояние, при котором он начинает разрушать другие белки плазмы, в том числе фибриноген и факторы V и VIII, что ведет к геморрагическим нарушениям. рТАП более специфичен по отношению к фибрину, чем урокиназа; он активирует процессы внутри или на поверхности фибринового сгустка. Клинические испытания с рТАП показывают, что он редко вызывает системное гиперфибринолитическое состояние. Начальная доза рТАП составляет 0,1 мг/кг/ч; терапевтический эффект определяется увеличением концентрации D-димеров или ПДФ. При использовании урокиназы нагрузочная доза составляет 4400 ЕД/кг, после чего следует доза 4400 ЕД/кг/ч с мониторингом терапевтической эффективности по умеренному снижению фибриногена и наличию определяемых D-димеров. Более высокие дозы или более длительное применение тромболитической терапии с большой долей вероятности связаны с повышенным риском геморрагических осложнений.

Тромболитическая терапия эффективно применяется для лечения больных с легочной эмболией, тромбозом глубоких вен, некоторыми видами артериальной окклюзии и при закупорке сосудистых катетеров. Однако в педиатрической практике не проводилось контролируемых испытаний по применению этих средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Michelson A. D., Bovill E. et al.* Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575–8.
- Andrew M., Montgomery R. R.* Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.
- Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998.
- Dix D., Andrew M., Marzinotto V. et al.* The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439–45.
- Hathaway W. E., Bonnar J.* Hemostatic Disorders of the Pregnant Woman and Newborn Infant. — New York: Elsevier Science, 1987.
- Manco-Johnson M. J.* Disorders of hemostasis in childhood: Risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 710–4.
- Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M. et al.* Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.

Глава 573

Дефицит витамина К в постнеонатальном периоде

Несмотря на то что у детей, находящихся на грудном вскармливании, зарегистрированы «поздние» геморрагические заболевания, дефицит витамина К после периода новорожденности обычно является результатом недостаточного потребления витамина с пищей, изменения флоры кишечника при долговременном применении антибиотиков широкого спектра действия или результатом мальабсорбции витамина К (см. также т. 1, гл. 43). Мальабсорбция жиров в кишечнике сопутствует таким заболеваниям, как кистозный фиброз или билиарная атрезия, и может приводить к дефициту поступающего с пищей жирорастворимого витамина К и уменьшению синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X),

а также протеинов С и S. В таких холестатических случаях показан профилактический прием внутрь водорастворимого витамина К (2–3 мг/сут для детей и 5–10 мг/сут для подростков и взрослых) или внутривенное введение витамина К в дозе 1–2 мг. У пациентов с далеко зашедшим циррозом снижен синтез многих факторов свертывания в результате повреждения гепатоцитов. У таких пациентов прием витамина К неэффективен. Антикоагулянтные свойства варфарина (кумадина) и аналогичных антикоагулянтов зависят от того, насколько эффективно они препятствуют действию витамина К с сопутствующим снижением факторов II, VII, IX и X. Крысиный яд (суперварфарин) оказывает аналогичное дефицитное действие; специфическим антидотом является витамин К.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Montgomery R. R.* Acquired disorders of hemostasis. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.

Глава 574

Болезни печени

Поскольку все факторы свертывания, за исключением фактора VIII, продуцируются исключительно в печени, у пациентов с серьезными заболеваниями печени часто возникают нарушения свертывания крови. Тем не менее только у 15 % этих пациентов наблюдаются значительные клинические кровотечения. Степень аномалий коагуляции пропорциональна степени повреждения гепатоцитов. Наиболее характерным механизмом нарушения свертывания в этом случае является снижение синтеза факторов свертывания. При тяжелых заболеваниях печени активность фактора VIII в плазме является характерно нормальной или повышенной (но не сниженной). В некоторых случаях заболевания печени осложняются ДВС или гиперфибринолизом, что затрудняет лабораторную дифференциацию тяжелого заболевания печени с ДВС-синдромом.

Лечение печеночной коагулопатии состоит в замещении СЗП или криопреципитатом. СЗП (10–15 мл/кг) содержит все факторы свертыва-

ния, но для замещения фибриногена требуется криопреципитат. При тяжелой гипофибриногемии для замещения фибриногена рекомендуется использовать криопреципитат в дозе 1 пакет/5 кг массы тела. Поскольку у пациентов с острым или хроническим заболеванием печени обычно снижается образование витамин К-зависимых факторов свертывания, можно провести пробное лечение витамином К. Он назначается внутрь, подкожно или внутривенно (но не внутримышечно) в дозе 1 мг/сут младенцам, 2–3 мг детям более старшего возраста и 5–10 мг подросткам и взрослым. Невозможность корригировать коагулопатию говорит о том, что ее причиной может быть снижение уровня одного или нескольких витамин К-независимых белков или тяжелые повреждения печени, в результате которых она становится не способной продуцировать предшественников витамин К-зависимых белков.

При тяжелом заболевании печени время кровотечения часто бывает умеренно увеличенным, в этом случае оно не корригируется введением витамина К или замещением плазмы. Десмопрессин (0,3 мкг/кг внутривенно) эффективно сокращает время кровотечения и используется для увеличения гемостаза перед биопсией печени.

ЛИТЕРАТУРА

Andrew M., Montgomery R. R. Acquired disorders of hemostasis. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.

Глава 575

Приобретенные ингибиторы свертывания крови

Приобретенные циркулирующие антикоагулянты (ингибиторы) представляют собой антитела, которые вступают в обычную или перекрестную реакцию с белками свертывания и вызывают пролонгирование скрининговых показателей, например АЧТВ и ПВ. Многие из этих антикоагулянтов являются аутоантителами, которые реагируют с

фосфолипидами и таким образом препятствуют свертыванию *in vitro*, но не *in vivo*. Эти антитела называются волчаночным антикоагулянтом (см. также гл. 572). Эти циркулирующие антикоагулянты не встречаются у здоровых детей. Они обнаруживаются у пациентов с СКВ или с лимфомами, а также у пациентов с реакцией на пенициллин или другие лекарства. Они представляют собой совокупность антител, составляющую компонент *антифосфолипидного синдрома*. Спонтанно возникающие ингибиторы обнаруживаются у детей после случайных вирусных инфекций. Парадоксально, но волчаночный антикоагулянт редко обусловлен симптомами кровоточивости, но ассоциирован с предрасположенностью к тромбозу. Механизм протромботической тенденции, связанной с волчаночным антикоагулянтом, является, вероятно, мультифакторным, поскольку эти антитела гетерогенны.

Клинические проявления. Симптомы кровоточивости у пациентов с волчаночным антикоагулянтом могут быть следствием тромбоцитопении, которая является проявлением антифосфолипидного синдрома или самой волчанки; в редких случаях кровоточивость является результатом образования специфических аутоантител против протромбина (фактор II). Данные антитела не инактивируют протромбин, но вызывают его ускоренный клиренс, в результате чего его уровень снижается.

В редких случаях антитела могут спонтанно возникать против специфического фактора свертывания, например против фактора VIII или vWF. Такие пациенты склонны к чрезмерным кровотечениям и нуждаются в специфическом лечении. У пациентов с наследственным дефицитом фактора свертывания (фактора VIII или IX) антитела могут образоваться после переливания концентратов фактора. Эти гемофилические ингибирующие антитела описаны в гл. 569.

Лабораторные исследования. Обычно образуются ингибиторы таких факторов свертывания, как факторы VIII, IX и XI, или, редко, протромбина. АЧТВ и ПВ могут быть пролонгированы и не корригируются *in vitro* добавлением нормальной плазмы, кроме тех случаев, когда антитело не ингибирует белок, но способствует его клиренсу. Специфичность ингибиторов выявляется с помощью специальных тестов.

Наиболее характерным ингибитором является волчаночный антикоагулянт, который обнаруживается у пациентов с СКВ и другими коллагеновы-

ми и сосудистыми заболеваниями и иногда после вирусных инфекций, включая СПИД. Волчаночный антикоагулянт удлинняет АЧТВ, а в тяжелых случаях и ПВ. Добавление нормальной сыворотки с низким содержанием тромбоцитов к исследуемой сыворотке в соотношении 1:1 не корректирует аномальный результат, но добавление тромбоцитов нейтрализует антикоагулянт. Для подтверждения наличия волчаночного антикоагулянта необходимы более специфические анализы.

Лечение. Лечение пациентов с ингибитором специфического фактора свертывания аналогично таковому при гемофилии, когда образуются аллоантитела против фактора VIII или IX. Значительные кровотечения удается купировать инфузиями концентрата протромбинового комплекса, активированного концентрата протромбинового комплекса (аутоплекс), свиного фактора VIII или концентрата рекомбинантного фактора VIIa. Ингибиторы, спонтанно появляющиеся после вирусной инфекции, имеют тенденцию к исчезновению через несколько недель или месяцев. Ингибиторы, связанные с основным заболеванием, часто исчезают после его лечения. Волчаночный антикоагулянт обычно исчезает после лечения СКВ. Для лечения тромботических осложнений, связанных с волчаночным антикоагулянтом, используются антикоагулянты, применяемые при других тромботических нарушениях. Мониторинг антикоагулянтного лечения затруднен в случае с волчаночным антикоагулянтом и может потребовать проведения специфических анализов, например гепаринового анализа вместо АЧТВ или анализа уровня фактора X вместо определения ПВ. При тромбозе с наличием волчаночного ингибитора рекомендуется поддерживать МНО на уровне 3,0–4,0, т. е. выше, чем у пациентов с тромбозом глубоких вен.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Montgomery R. R. Acquired disorders of hemostasis. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.
- Bernini J. C., Buchanan G. R., Ashcroft J. Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated with lupus anticoagulant. *J Pediatr* 1993; 123: 937.
- Levine J. S., Branch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–63.
- Manco-Johnson M. J. Antiphospholipid antibodies in children. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 591–8.

Глава 576

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления)

Коагулопатией потребления называется группа гетерогенных заболеваний, в том числе ДВС, которое характеризуется потреблением факторов свертывания, тромбоцитов и антикоагулянтных белков. Последствием этого процесса является распространенное отложение фибрина в сосудах, ведущее к ишемии и некрозу тканей, к системному геморрагическому состоянию и гемолитической анемии.

Этиология. ДВС индуцируется опасными для жизни патологическими процессами, такими как гипоксия, ацидоз, некроз ткани, шок и повреждение эндотелия. Поэтому неудивительно, что ДВС развивается при многих клинических состояниях, например при септическом шоке (особенно менингококкемии), переливании несовместимой крови, риккетсиозных инфекциях, змеиных укусах, молниеносной пурпуре, гигантской гемангиоме и злокачественных заболеваниях, особенно при остром промиелоцитарном лейкозе. Несмотря на то что клинические симптомы в основном связаны с кровотечениями, иницирующим фактором обычно является избыточная активация свертывания, при которой потребляются как физиологические антикоагулянты (протеины С и S, АТ-III), так и прокоагулянты, что приводит к дефициту факторов VIII и V, протромбина, фибриногена и тромбоцитов. Обычным клиническим результатом такой последовательности событий является кровотечение. Расстройство регуляции гемостаза может также приводить к тромботическим нарушениям в коже, почках и других органах.

Клинические проявления. В большинстве случаев ДВС сопровождается какое-либо тяжелое системное заболевание. Кровотечение обычно начинается из места венопункции или хирургического разреза. На коже могут возникнуть петехии и экхимозы. Некроз тканей может происходить во многих органах, но наиболее очевидно проявляется в виде инфаркта больших участков кожи, подкож-

ной ткани или почек. Быстро развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Лабораторные исследования. Четко определенного развития заболевания нет. Непрерывающиеся процессы внутрисосудистого свертывания приводят к истощению некоторых факторов свертывания (II, V, VIII и фибриногена) и тромбоцитов, следствием чего является удлинение ПВ, АЧТВ и тромбинового времени. Количество тромбоцитов очень сильно снижено. В мазке крови могут обнаруживаться фрагментированные, шпиковидные, шлемовидные эритроциты (шизоциты). Кроме того, из-за активации фибринолитического механизма в крови появляются ПДФ (D-димеры). D-димеры образуются в результате лизиса поперечно сшитого фибринового сгустка. Тест на D-димеры имеет такую же чувствительность, как и на ПДФ, но по сравнению с последним более специфичен к активации свертывания и фибринолиза.

Лечение. Первые два этапа лечения ДВС имеют критическое значение: 1) устранение причины ДВС и 2) восстановление нормального гомеостаза путем коррекции шока, ацидоза и гипоксии, которые обычно провоцируют ДВС. Если удастся контролировать основное заболевание, кровотечение быстро прекращается и лабораторные показатели улучшаются. Пациентам с кровотечением проводится заместительная терапия компонентами крови. Она включает инфузию тромбоцитов (при тромбоцитопении), криопреципитата (при гипофибриногемии) и/или СЗП (для замещения других факторов свертывания и естественных ингибиторов).

Что касается ДВС, связанного с сепсисом, хороший результат был недавно достигнут в контролируемом исследовании, где применялся активированный протеин С и было продемонстрировано значительное статистическое улучшение выживаемости. Изучение применения активированный протеин С при молниеносной пурпуре у взрослых и детей также свидетельствует о том, что он способен реверсировать или облегчать течение заболевания.

Гепарин иногда оказывается эффективным при лечении ДВС у детей, связанного с молниеносной пурпурой и острым промиелоцитарным лейкозом. При остром промиелоцитарном лейкозе можно использовать непрерывное введение гепарина в дозе 5–10 ЕД/кг/ч без нагрузочной дозы. При септическом шоке, отравлении змеиным ядом, тепловом

ударе, массивной травме головы, реакции на переливание несовместимой крови применение гепарина не показано и, по некоторым данным, неэффективно, за исключением случаев, когда имеются явные признаки сосудистого тромбоза. Лечение пациентов с сосудистым тромбозом в результате ДВС осуществляется, как описано в п. 572.1, уделяя особое внимание заместительной терапии для поддержания адекватного уровня тромбоцитов. У некоторых лиц с ДВС может обнаружиться начавшаяся ишемия с ухудшением кровоснабжения конечностей. В этом случае в лечении ДВС можно использовать гепарин для предупреждения непрерывного расхода факторов свертывания и прогрессирования тромбоза. Поскольку назначение гепарина пациентам, у которых одновременно имеется дефицит факторов свертывания и тромбоцитов, может привести к тяжелому кровотечению, гепариновая терапия обычно проводится одновременно с замещением фактора свертывания и тромбоцитов. Гепарин вводится непрерывно в дозе 5–10 ЕД/кг/ч. Длительность и эффективность гепариновой терапии оценивается последовательным измерением числа тромбоцитов, уровня фибриногена и D-димеров.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., Montgomery R. R.* Acquired disorders of hemostasis. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1677–717.
- Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C in severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
- Hathaway W. E., Bonner J.* Hemostatic Disorders of the Pregnant Woman and Newborn Infant. — New York: Elsevier, 1987.
- Levi M., Ten Cate H.* Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586–92.

Глава 577

Тромбоцитарные и сосудистые нарушения

Мегакариопоэз. Тромбоциты представляют собой безъядерные фрагменты мегакариоцитов, продуцируемые в костном мозге и других тканях. Мега-

кариоциты являются большими полиплоидными клетками. Когда мегакариоцит достигает зрелости, происходит отшнуровка цитоплазмы с образованием большого количества тромбоцитов. Тромбоциты циркулируют в крови в течение 10–14 дней. Основным гормоном, контролирующим продукцию тромбоцитов, является ТПО. Уровень ТПО обратно пропорционален количеству тромбоцитов и мегакариоцитарной массе. Таким образом, уровень ТПО наиболее высок при тромбоцитопенических состояниях, связанных со снижением мегакариопоэза в костном мозге, и варьируется при состояниях, связанных с повышенной продукцией тромбоцитов.

Тромбоциты выполняют несколько гемостатических функций. Поверхность тромбоцитов несет на себе важные рецепторы для адгезивных белков, включая vWF и фибриноген, а также рецепторы для агонистов, индуцирующих агрегацию тромбоцитов (тромбин, коллаген и АДФ). После повреждения сосудистой стенки vWF связывается с коллагеном субэндотелия и изменяет конформацию, благодаря чему с ним связывается комплекс GPIIb тромбоцита (рецептор vWF). Этот процесс называется адгезией тромбоцитов. Далее происходит активация тромбоцитов, в процессе которой синтезируется тромбоксан A_2 из арахидоновой кислоты с помощью циклооксигеназы. Активированные тромбоциты выделяют в окружающую среду агонисты, например АДФ, АТФ, ионы Ca^{2+} , серотонин и факторы свертывания крови. Циркулирующий фибриноген соединяется со своим рецептором (комплексом GPIIb–IIIa) на активированных тромбоцитах, связывая таким образом тромбоциты вместе в процессе агрегации. Эта последовательность событий заканчивается образованием гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. Гистамин и серотонин, высвобождаемые при активации тромбоцита, усиливают локальную вазоконстрикцию. Помимо того, что тромбоциты образуют тромбоцитарную пробку, действуя согласованно с сосудистой стенкой, они также обеспечивают каталитическую поверхность, на которой происходит реакция факторов свертывания с конечным продуцированием тромбина в серии последовательных ферментативных расщеплений. Последний этап заключается в ретракции пробки при участии сократительного аппарата тромбоцитов.

Тромбоцитопения. Нормальное количество тромбоцитов соответствует $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$. Тром-

боцитопенией называется уменьшение количества тромбоцитов ниже уровня $150 \times 10^9/\text{л}$. К причинам тромбоцитопении относятся: 1) врожденное или приобретенное снижение продукции тромбоцитов, 2) секвестрация тромбоцитов увеличенной селезенкой или другим органом, 3) повышенное иммунное или неиммунное разрушение нормально синтезируемых тромбоцитов. См. также гл. 561, 562 и 576.

577.1. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Наиболее распространенной причиной острого возникновения тромбоцитопении у здорового в остальных отношениях ребенка является (аутоиммунная) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

Этиология. Через 1–4 нед. после обычной вирусной инфекции у некоторых детей образуются антитела против поверхности тромбоцита. Антиген, который является мишенью для большинства таких антител при острой ИТП, точно не определен. После связывания антител с поверхностью тромбоцита, циркулирующие тромбоциты с покрытой антителами поверхностью обнаруживаются Fc-рецептором селезеночных макрофагов, которые поглощают и разрушают их. В 50–65 % случаев ИТП у детей в анамнезе имеется предшествующее вирусное заболевание. Причина, по которой некоторые дети реагируют на обычную инфекцию аутоиммунным заболеванием, остается неясной. Нет ни одного инфекционного вируса, включая вирус Эпштейна–Барр и ВИЧ, который не был бы описан в связи с ИТП. ИТП, связанная с вирусом Эпштейна–Барр, характеризуется кратковременным течением и возникает после инфекционного мононуклеоза. ИТП, ассоциированная с ВИЧ, обычно хроническая.

Клинические проявления. Классическим проявлением ИТП является внезапное появление генерализованной петехиальной сыпи и пурпуры у ранее здорового ребенка 1–4 лет. Родители обычно заявляют, что «вчера ребенок чувствовал себя прекрасно, а сейчас он весь покрыт синяками и багровыми точками». Часто наблюдается кровотечение из десен и слизистых оболочек, особенно в сочетании с глубокой тромбоцитопенией (коли-

чество тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$). В анамнезе имеется вирусная инфекция, которая случилась за 1–4 нед. до начала тромбоцитопении. Физикальное обследование не выявляет никаких аномалий, кроме петехий и пурпуры. Спленомегалия бывает редко. При появлении аномальных признаков, например гепатоспленомегалии или выраженной лимфаденопатии, следует подумать о другом диагнозе. Незаметное начало заболевания, особенно у подростков, с большой долей вероятности свидетельствует о хроническом характере ИТП или о том, что тромбоцитопения является проявлением системного заболевания, например СКВ.

У 70–80 % детей с ИТП заболевание проходит спонтанно в течение 6 мес. Лечение не оказывает влияния на естественный ход заболевания. Менее чем в 1 % случаев развивается внутричерепное кровотечение. Тем не менее цель раннего лечения заключается в том, чтобы поднять уровень тромбоцитов до более $20 \times 10^9/\text{л}$ и предотвратить редко развивающееся внутричерепное кровотечение. У 10–20 % детей острая ИТП переходит в хроническую.

Лабораторные исследования. Обычным симптомом является тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$) с нормальным или увеличенным размером тромбоцита, что свидетельствует о повышенной обрабатываемости тромбоцитов. При острой ИТП уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула должны быть нормальными. Уровень гемоглобина может снижаться при профузных носовых кровотечениях или меноррагии. Исследование костного мозга выявляет нормальные гранулоцитарную и эритроцитарную линии с характерно нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов. Может обнаруживаться некоторое количество незрелых мегакариоцитов, что является признаком повышенной обрабатываемости тромбоцитов. Показанием к аспирации костного мозга является аномальное количество лейкоцитов, или аномальная лейкоцитарная формула, или необъяснимая анемия, а также данные анамнеза или физикального обследования, предполагающие заболевание костного мозга. Другие лабораторные тесты выполняются по показаниям анамнеза и физикального обследования. Тест на антиядерное антитело чаще является положительным у подростков с ИТП, чем у маленьких детей, и может свидетельствовать о более высокой вероятности развития хронической ИТП. В группах риска, особенно у сексуально

активных подростков, необходимо провести тест на ВИЧ. Тест на тромбоцитарные антитела редко бывает информативным при острой ИТП. При необъяснимой анемии необходима проба Кумбса, чтобы исключить синдром Эванса (аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитемия).

Дифференциальная диагностика. У ребенка с нормальным внешним видом с тромбоцитопенией от умеренной до высокой и нормальным в других отношениях общим анализом крови заболевание следует дифференцировать с реакцией на медицинские препараты, провоцирующие образование антител к лекарствам, секвестрацией селезенкой в результате недавней нераспознанной портальной гипертензии и, в редких случаях, с ранними апластическими процессами, например с АФ. Кроме врожденных синдромов, таких как амегакариоцитарная тромбоцитопения и синдром отсутствия лучевой кости, связанный с тромбоцитопенией, большинство костномозговых процессов, нарушающих продуцирование тромбоцитов, также нарушает нормальный синтез эритроцитов и лейкоцитов, что проявляется аномалиями в общем анализе крови. Повышенное неиммунное разрушение тромбоцитов может быть вызвано тяжелыми системными заболеваниями, имеющими отчетливые клинические признаки (ГУС, ДВС). Изолированное увеличение селезенки предполагает вероятность гиперспленизма, вызванного заболеванием печени или тромбозом воротной вены. Аутоиммунная тромбоцитопения может быть начальным проявлением СКВ, ВИЧ-инфекции или (в редких случаях) лимфомы. У молодых мужчин с низким количеством тромбоцитов следует предположить синдром Вискотта–Олдрича, особенно если в анамнезе имеется экзема и рецидивирующие инфекции.

Лечение. Нет сведений о влиянии лечения как на краткосрочный, так и долгосрочный клинический исход ИТП. Сравнивая с теми случаями, когда лечения не проводилось, можно сказать, что при лечении количество тромбоцитов быстрее поднимается до теоретически оптимального уровня (выше $20 \times 10^9/\text{л}$). Антитромбоцитарные антитела будут связываться как с перелитыми тромбоцитами, так с аутологичными, поэтому переливание тромбоцитов при ИТП обычно не показано, за исключением случаев угрожающих кровотечений. Варианты начального лечения ИТП следующие.

1. *Внутривенный иммуноглобулин (ВИИГ).* Доза 0,8–1,0 г/кг/сут в течение 1–2 дней обеспечива-

ет быстрое повышение количества тромбоцитов (обычно выше $20 \times 10^9/\text{л}$) у 95 % пациентов в течение 48 ч. Лечение ВВИГ дорогостоящее и требует много времени. Кроме того, отмечается высокая частота головной боли и рвоты, что предполагает развитие асептического менингита после инфузий ВВИГ.

2. *Преднизолон.* Кортикостероидная терапия в течение многих лет используется для лечения острой и хронической ИТП у взрослых и детей. С назначением дозы преднизолона 1–4 мг/кг/сут уровень тромбоцитов повышается быстрее, чем у больных с ИТП без лечения. Вопрос о том, стоит ли проводить исследование костного мозга для исключения других причин тромбоцитопении, особенно острого лимфобластного лейкоза, прежде чем назначать преднизолон при острой ИТП, является предметом дискуссий. Кортикостероидную терапию обычно продолжают в течение 2–3 нед. или до тех пор, пока не будет достигнут уровень тромбоцитов выше 20 000, после чего дозу быстро снижают для предупреждения долговременных побочных эффектов, особенно таких, как замедление роста, появление сахарного диабета и остеопороза.

3. *Внутривенная терапия анти-D-глобулином.* В настоящее время изучается роль внутривенного введения анти-D-глобулина на начальном этапе лечения острой ИТП. У резус-положительных индивидов внутривенный анти-D-глобулин вызывает легкую гемолитическую анемию. Комплексы эритроцит–антитело связываются с Fc-рецептором макрофага и препятствуют разрушению тромбоцитов, способствуя таким образом повышению количества тромбоцитов. В этом случае повышение происходит медленнее, чем после ВВИГ. Пока не установлено, имеет ли это замедление биологическое значение, потому что у 80–85 % пациентов, которые получали анти-D-глобулин в дозе 50 мкг/кг, уровень тромбоцитов повысился до более чем $20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 дней.

Любое вышеупомянутое средство может использоваться для лечения обострений ИТП, которые обычно отмечаются через несколько недель после начального курса терапии.

В настоящее время нет единого мнения по поводу лечения острой ИТП. Американское общество гематологов опубликовало рекомендации по лечению ИТП у взрослых, но по этому вопросу существуют значительные разногласия. Внутри-

черепные кровоизлияния по-прежнему являются редким явлением, и поэтому нет данных о том, что лечение действительно приводит к снижению их частоты при ИТП.

Спленэктомия сохраняет свое значение при ИТП при одном из двух обстоятельств. Кандидатами на проведение спленэктомии являются дети более старшего возраста (≥ 4 лет) с тяжелой ИТП, продолжающейся больше года (хроническая ИТП), и те, у кого симптомы заболевания не устраняются лечением. О спленэктомии следует подумать также и в том случае, когда острая ИТП осложняется угрожающим кровотечением (внутричерепным) и количество тромбоцитов не может быть быстро скорректировано переливанием тромбоцитов, ВВИГ и кортикостероидами. Спленэктомия связана с пожизненным риском большого количества постспленэктомических инфекций, вызываемых инкапсулированными организмами.

Хроническая ИТП. У 10–20 % пациентов с острой ИТП и персистирующей тромбоцитопенией в сроки 6 мес. и более развивается хроническая форма ИТП. В этот момент необходимо еще раз провести тщательную оценку на выявление ассоциированных нарушений, особенно аутоиммунных заболеваний, например СКВ, хронических инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, а также выявить неиммунные причины хронической тромбоцитопении — БфВ типа 2В, X-сцепленная тромбоцитопения и синдром Вискотта–Олдрича.

Лечение направлено на устранение симптомов и предупреждение серьезного кровотечения. При ИТП селезенка является основным местом синтеза антитромбоцитарных антител и разрушения тромбоцитов. Спленэктомия вызывает полную ремиссию у 64–88 % детей с хронической ИТП. Проведение операции необходимо соотносить с риском пожизненных спленэктомических инфекций. Принимая решение об операции, необходимо учитывать образ жизни пациента, а также то, насколько легко он поддается лечению такими средствами, как кортикостероиды, ВВИГ или внутривенное введение анти-D. Перед спленэктомией ребенку назначается пневмококковая вакцина, а после нее в течение нескольких лет должна проводиться пенициллиновая профилактика. В настоящее время дискутируется вопрос о необходимости пожизненной пенициллиновой профилактики.

577.2. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ВЫЗВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Некоторые лекарственные средства ассоциированы с иммунной тромбоцитопенией, которая в этом случае является результатом иммунного процесса или повреждения мегакариоцитов. В педиатрии широко применяются некоторые препараты, которые могут провоцировать тромбоцитопению: вальпроевая кислота, фенитоин, сульфаниламиды и триметоприм/сульфаметоксазол. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (и еще реже — тромбоз) нечасто встречается у детей, но, тем не менее, может развиваться после лечения гепарином в результате образования у пациента антител против комплекса гепарин/тромбоцитарный фактор IV.

577.3. НЕИММУННОЕ РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ

Синдром ДВС, ГУС и ТТП характеризуются общей гематологической картиной *тромботической микроангиопатии*, при которой происходит разрушение эритроцитов и тромбоцитопения потребления, обусловленная депонированием тромбоцитов и фибрина в сосудах микроциркуляции. Микроангиопатическая гемолитическая анемия характеризуется наличием фрагментов эритроцитов, в том числе шлемовидных эритроцитов, шизоцитов, сфероцитов и шиповидных клеток.

577.4. ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

(См. также т. 5, гл. 649.)

Это острое заболевание младенческого и раннего детского возраста обычно развивается после эпизода острого гастроэнтерита, вызываемого *Escherichia coli* серотипа 0157:H7. Вскоре вслед за этим появляются признаки и симптомы гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Иногда к этим проявлениям присоединяются неврологические симптомы. *E. coli* 0157:H7 продуцирует специфический токсин (веротоксин), который связывается преимущественно с клетками почечного эндотелия и разрушает их.

Гемолитическая анемия характеризуется аномальной морфологией эритроцитов с присутствием шлемовидных клеток, сфероцитов, шизоцитов, шиповидных клеток и других измененных клеток. Наличие тромбоцитопении при нормальном количестве мегакариоцитов в костном мозге свидетельствует об избыточном разрушении тромбоцитов. Тесты на ДВС дают нормальный результат, за исключением повышенного количества ПДФ. Анализ мочи показывает наличие белка, эритроцитов и цилиндров. Анурия и тяжелая азотемия свидетельствуют о глубоком повреждении почек. В большинстве случаев лечение ГУС включает контроль водного баланса и своевременно начатый гемодиализ. Лечение плазмаферезом обычно применяется у пациентов, у которых ГУС связан с серьезными неврологическими осложнениями.

577.5. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Это заболевание, характеризующееся пятью признаками (лихорадка, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, дисфункция почек и нарушения ЦНС), клинически напоминает ГУС с той лишь разницей, что ТТП обычно возникает у взрослых и иногда у подростков. Микроангиопатические тромбы, образующиеся в ЦНС, вызывают неуправляемые, переменчивые неврологические симптомы, которые варьируют от смены привязанностей и ориентаций до афазии, слепоты и судорог. Быстрое распознавание этого заболевания имеет критическое значение. Лабораторные анализы выявляют микроангиопатическую гемолитическую анемию, характеризующуюся аномальной морфологией эритроцитов с появлением шизоцитов, сфероцитов, шлемовидных клеток и повышенным количеством ретикулоцитов в сочетании с тромбоцитопенией. Изучение свертывания обычно не дает диагностической информации. Основным методом лечения ТТП является плазмаферез (обмен плазмы), который эффективен в 80–95 % случаев. Кортикостероиды и спленэктомия — резервные методы, к которым прибегают в упорных случаях.

Большинство случаев ТТП вызвано приобретенным дефицитом металлопротеиназы, ответственной за расщепление высокомолекулярных мультимеров vWF, которые, как оказалось, играют

ключевую роль в развитии тромбоцитарной микроангиопатии. В отличие от этого, при ГУС уровень металлопротеиназы обычно нормальный. Наследственный дефицит металлопротеиназы является причиной редких случаев семейной ТТП.

577.6. СИНДРОМ КАЗАБАХА–МЕРРИТТ

(См. также т. 3, гл. 360.)

Синдромом Казабаха–Мерритт называется сочетание гигантской гемангиомы с локализованным внутрисосудистым свертыванием, обуславливающее тромбоцитопению и гипофибриногемию. У большинства пациентов хорошо видно место расположения гемангиомы, но забрюшинная или внутрибрюшная гемангиома обнаруживается с помощью рентгенографии. Внутри гемангиомы захватываются тромбоциты, происходит активация свертывания с потреблением фибриногена и образованием ПДФ. Деформации артерий и вен в участках повреждения могут привести к сердечной недостаточности. Некоторые авторы считают, что синдром Казабаха–Мерритт на самом деле является скорее гемангиоэндотелиомой типа саркомы Капоши, а не просто гемангиомой. Мазок периферической крови показывает микроангиопатические изменения. Для лечения синдрома Казабаха–Мерритт используются различные методы, включая хирургическое иссечение (когда это возможно), лазерную фотокоагуляцию, кортикостероиды в больших дозах, местную рентгенотерапию и антиангиогенные средства, например ИФН- α_2 . С течением времени у большинства пациентов, у кого болезнь началась в младенчестве, происходит регрессия гемангиомы. Лечение ассоциированной коагулопатии осуществляется антифибринолитической терапией с использованием ϵ -аминокапроновой кислоты (амикар).

577.7. СЕКВЕСТРАЦИЯ

У лиц с массивной спленомегалией развивается тромбоцитопения, потому что селезенка действует в отношении тромбоцитов как губка и секвестрирует их в огромном количестве. У большинства таких пациентов при подсчете общего числа клеток крови также обнаруживается легкая лейкопения и анемия. Пациентам с тромбоцитопенией, вызванной секвестрацией селезенкой, необходимы дальнейшие исследования по выявлению этиологии спле-

номегалии, включая инфекции, инфильтративные, неопластические, обструктивные и гемолитические нарушения.

577.8. ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения обусловлена редким дефектом гемопоэза, который обычно проявляется в период от первых нескольких дней до нескольких недель жизни, когда у ребенка появляются петехии и пурпура вследствие глубокой тромбоцитопении. За исключением признаков заболевания на коже и слизистых оболочках, остальные данные физикального обследования нормальные. Исследование костного мозга обнаруживает отсутствие мегакариоцитов. У этих пациентов болезнь со временем прогрессирует в недостаточность функции костного мозга (аплазию). Методом лечения является трансплантация костного мозга.

Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости проявляется в раннем детстве аномалиями лучевой кости разной степени тяжести — от незначительных изменений до выраженного укорочения конечности. У многих таких пациентов имеются также аномалии скелета нижних конечностей. Непереносимость молочной смеси может осложнить лечение, вызывая желудочно-кишечные кровотечения. В течение первых нескольких лет жизни часто наблюдается ремиссия синдрома. Молекулярная основа амегакариоцитарной тромбоцитопении и синдрома с отсутствием лучевой кости в настоящее время неясна.

Синдром Вискотта–Олдрича характеризуется тромбоцитопенией с очень маленькими тромбоцитами, экземой и рецидивирующими инфекциями, обусловленными иммунодефицитом (см. т. 3, п. 184.11). Характер наследования сцепленный с X-хромосомой; проанализирована последовательность оснований в гене SBO. Белок SBO играет интегративную роль в построении цитоскелета тромбоцитов и Т-лимфоцитов в ответ на опосредованные рецепторами сигналы к клетке. Белок SBO является общим для всех гемопоэтических клеток. Молекулярный анализ семей с X-сцепленной тромбоцитопенией показал, что у многих членов семьи имеет место точечная мутация в гене SBO, а у лиц с полной манифестной формой SBO имеется

большая делеция в гене. Исследование костного мозга при СВО выявляет нормальное количество мегакариоцитов, хотя и с измененной морфологией. Перелитые тромбоциты имеют нормальное время жизни. Тромбоцитопения часто корректируется спленэктомией, на основании чего можно предположить, что тромбоциты, продуцируемые при СВО, подвергаются ускоренному разрушению. После спленэктомии у пациентов развивается повышенный риск частых инфекций, они нуждаются в пожизненной профилактике антибиотиками против инкапсулированных организмов. Примерно у 5 % пациентов с СВО развиваются лимфопролиферативные злокачественные новообразования. Оптимальным видом лечения СВО является успешно проведенная трансплантация костного мозга.

577.9. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

(См. также т. 1, п. 43.4.)

Тромбоцитопения у новорожденных редко свидетельствует о первичном нарушении мегакариопоэза, в основном она является или признаком системного заболевания, или результатом передачи через плаценту материнских антител, направленных против тромбоцитов плода.

Тромбоцитопения может возникать при различных инфекциях плода и новорожденного и вызывать тяжелые спонтанные кровотечения. Тромбоцитопения новорожденного часто ассоциируется с врожденными вирусными инфекциями, особенно краснухой и ЦМВ, протозойными инфекциями (например, токсоплазмозом), сифилисом, а также бактериальными инфекциями, особенно вызванными грамотрицательными штаммами. Сочетание выраженной тромбоцитопении и аномальных абдоминальных симптомов характерно для некротизирующего энтероколита и других некротических состояний кишечника. Наличие тромбоцитопении у больного ребенка требует быстрого выявления вирусных или бактериальных патогенов.

Опосредованная антителами тромбоцитопения развивается у новорожденных в результате трансплацентарного переноса материнских антител, направленных против тромбоцитов плода. **Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных (АТПН)** вызывается образованием материнских антител против антигенов, находящихся на тромбоцитах плода, которые унаследованы от

отца и распознаются иммунной системой матери как чужеродные. Это нарушение является тромбocyтарным эквивалентом резус-конфликта новорожденного (см. т. 1, п. 43.2). Встречаемость АТПН составляет 1 случай на 4000–5000 живорожденных младенцев. *Клинические проявления* АТПН заключаются во внезапном появлении у внешне здорового ребенка генерализованных петехий и пурпуры через несколько дней после рождения. *Лабораторные исследования* показывают нормальное количество тромбоцитов у матери и тромбоцитопению у новорожденного от умеренной до тяжелой степени. Подробный анамнез не выявляет эпизодов тромбоцитопении у матери в прошлом. У 30 % младенцев с тяжелой АТПН может произойти внутрочерепное кровотечение как в пренатальный, так и перинатальный период. В отличие от резус-конфликта, тяжелая тромбоцитопения развивается у плода первой беременности со значительным усилением тяжести при последующих беременностях.

Диагноз АТПН ставят на основании выявления материнских антител к тромбоцитам отца. Можно выполнить специфические исследования для определения аллоантигена-мишени. Наиболее характерной причиной является несовместимость по белку РI^{A1}. Идентифицированы специфические полиморфизмы последовательности ДНК, которые используются в пренатальных тестах для выявления беременностей с риском данного заболевания. Дифференциальная диагностика АТПН включает трансплацентарный перенос материнских анти-тромбocyтарных антител (материнская ИТП) и, в большинстве случаев, вирусную или бактериальную инфекцию.

Лечение АТПН заключается во ВВИГ матери до родов. Лечение начинают во II триместре и продолжают в течение всего оставшегося срока беременности. Количество тромбоцитов у плода контролируется с помощью подкожного забора пуповинной крови. Роды осуществляют кесаревым сечением. Если после родов отмечается персистенция тяжелой тромбоцитопении, необходимо перелить 1 ЕД фенотипически подходящих тромбоцитов (отмытых материнских тромбоцитов), что приведет к увеличению количества тромбоцитов и обеспечит эффективный гемостаз. После рождения первого ребенка с заболеванием необходимо провести генетическую консультацию и сообщить родителям о высоком риске тромбоцитопении в последующих беременностях.

Дети, рожденные от матерей с ИТП (материнская ИТП), имеют более низкий риск серьезного кровотечения, чем дети, рожденные с АТПН, несмотря на наличие тяжелой тромбоцитопении. Количество тромбоцитов у матери до родов может иметь прогностическое значение, поскольку тяжелая тромбоцитопения у матери до родов дает прогноз высокого риска тромбоцитопении у плода. Однако, если матери была сделана спленэктомия по поводу ИТП, то количество тромбоцитов у нее может быть нормальным, что затрудняет прогноз тромбоцитопении у плода.

Лечение включает назначение кортикостероидов матери до родов и ВВИГ, иногда — кортикостероидов ребенку после рождения. Тромбоцитопения у младенца, вызвана ли она АТПН или ИТП матери, обычно исчезает в течение 2–4 мес. после родов. Периодом самого высокого риска является перинатальный период.

577.10. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ СНИЖЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Нарушения в костном мозге, подавляющие мегакариопоэз, обычно оказывают влияние и на продуцирование красных и белых клеток. Инfiltrативные нарушения, включающие лимфоцитарный лейкоз, гистиоцитоз, лимфомы и болезни накопления, обычно проявляются аномалиями, обнаруживаемыми при физикальном обследовании (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), или аномалиями лейкоцитарной формулы, или анемией. Апластические процессы могут проявляться изолированной тромбоцитопенией, хотя клинический анализ крови обычно выявляет и другие аномалии (лейкопению, нейтропению, анемию или макроцитоз). Дети с конституциональной апластической анемией (анемия Фанкони) имеют аномалии, обнаруживаемые при осмотре, например деформацию лучевой кости, другие аномалии скелета, маленький рост, микроцефалию и гиперпигментацию. Всегда, когда тромбоцитопения ассоциирована с аномалиями, выявляемыми при физикальном обследовании, или с аномалиями других клеток крови, необходимо провести исследование костного мозга.

577.11. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Единственным наиболее доступным скрининговым тестом на выявление аномальной функции тромбоцитов является тест на время кровотечения. Время кровотечения косвенно свидетельствует о количестве тромбоцитов, функции тромбоцитов и взаимодействии тромбоцитов с сосудистой стенкой. К сожалению, время кровотечения зависит и от ряда других факторов, в том числе от профессионализма медперсонала и кооперации пациента. Поэтому прогностическая ценность этого метода часто вызывает сомнения. Нормальное время кровотечения не исключает легкого дефекта функции тромбоцитов у пациента с симптоматическими признаками. Скрининговым устройством для определения функции тромбоцитов является АФТ (см. п. 568.2), и в будущем этот тест может заменить исследование времени кровотечения. На сегодняшний день в клинических лабораториях функция тромбоцитов измеряется с помощью агрегометрии. В агрегометре к богатой тромбоцитами плазме добавляются агонисты, например коллаген, АДФ, ристоцетин, арахидоновая кислота и тромбин, и автоматизированным методом измеряется агрегация тромбоцитов с течением времени. В то же время другими инструментами определяется высвобождение тромбоцитами гранул, например, АТФ после активации. Таким образом, одновременно оценивается способность тромбоцитов к агрегации и их метаболическая активность. Легкие нарушения часто удается купировать десмопрессинном (см. Лечение болезни Виллебранда и гемофилии), но при серьезных или грозных кровотечениях может потребоваться трансфузия. Поскольку перелитым тромбоцитам приходится конкурировать с аномальными тромбоцитами пациента, клиническая реакция на переливание менее выражена, чем при тромбоцитопении, вызванной снижением продукции тромбоцитов.

577.12. ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Некоторые системные заболевания связаны с аномальной функцией тромбоцитов. Это, прежде всего, заболевания печени, почек (уремия), а также заболевания, приводящие к повышенному образо-

ванию ПДФ. Эти нарушения часто вызывают увеличение времени кровотечения и ассоциируются с другими аномалиями механизма свертывания. Наиболее важным принципом терапии является лечение основного заболевания. Если по каким-либо причинам лечение первичного процесса невозможно, можно прибегнуть к инфузии десмопрессина, который эффективно повышает гемостаз и корригирует время кровотечения. У некоторых пациентов гемостаз улучшается трансфузией тромбоцитов и/или криопреципитата.

Многие лекарственные средства модифицируют функцию тромбоцитов. Одним из таких лекарств, которые широко применяются у взрослых, является ацетилсалициловая кислота (аспирин). Аспирин необратимо ацетирует циклооксигеназу, которая имеет критическое значение для образования тромбоксана A_2 . Аспирин обычно вызывает умеренную дисфункцию тромбоцитов, которая становится более выраженной при наличии какой-либо аномалии механизма гемостаза. Другими часто используемыми препаратами, которые оказывают влияние на функцию тромбоцитов, являются иные НПВС, вальпроевая кислота и пенициллин в высоких дозах. Поэтому при оценке пациента с вероятным нарушением функции тромбоцитов важно исключить присутствие других экзогенных агентов. Если возможно, следует прервать прием всех лекарств на 2 нед.

577.13. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Тяжелые дефекты функции тромбоцитов обычно проявляются петехиями и пурпурой вскоре после рождения, особенно через естественные родовые пути. Дефекты GPIIb-рецептора для vWF или комплекса GPIIb-IIIa-рецептора для фибриногена вызывают тяжелую врожденную дисфункцию тромбоцитов.

Синдром Бернара-Сулье, наследственное расстройство кровоточивости, характеризуется тромбоцитопенией с наличием гигантских тромбоцитов и значительно увеличенным временем кровотечения (более 20 мин). Тесты на агрегацию тромбоцитов выявляют отсутствие ристоцетин-индуцированной агрегации, но нормальную агрегацию под действием всех других агонистов. vWF нормальный. Ристоцетин индуцирует связывание vWF с тромбоцитами. Причиной этой тяжелой

дисфункции тромбоцитов является отсутствие или значительная недостаточность GPIIb-рецепторов для vWF на мембране тромбоцитов. Данный комплекс взаимодействует с цитоскелетом тромбоцитов; считается, что дефект этого взаимодействия является причиной большого размера тромбоцитов. Синдром Бернара-Сулье наследуется аутосомно-рецессивным путем.

Тромбастения Гланцмана представляет собой наследственное нарушение, связанное с серьезным расстройством функции тромбоцитов, результатом которого является увеличенное время кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов. В мазке периферической крови морфология и размер тромбоцитов нормальные. Время кровотечения значительно удлинено. Изучение агрегации выявляет ее аномалию под действием всех агонистов, кроме ристоцетина, потому что ристоцетин агглютинирует тромбоциты и не требует от них метаболической активности. Причиной данного нарушения является дефект или дефицит фибриногеновых рецепторов GPIIb-IIIa, представляющих собой интегриновые комплексы на поверхности тромбоцитов, которые изменяют конформацию при активации тромбоцитов. С этими комплексами связывается фибриноген и вызывает агрегацию тромбоцитов. Данное нарушение наследуется аутосомно-рецессивным путем.

Наследственный дефицит накопительных гранул тромбоцитов проявляется двумя четко охарактеризованными, но редкими синдромами, которые включают дефицит внутрицитоплазматических гранул. *Дефицит плотных гранул* характеризуется отсутствием гранул, содержащих АДФ, АТФ, Ca^{2+} и серотонин. Данное нарушение диагностируется по отсутствию высвобождения АТФ в тестах по агрегации тромбоцитов и точно определяется методами электронной микроскопии. *Синдром серых тромбоцитов* вызывается отсутствием α -гранул тромбоцитов, благодаря чему в мазке, окрашенном по Райту, тромбоциты приобретают серую окраску. Этот редкий синдром характеризуется отсутствием агрегации и реакции высвобождения под действием большинства агонистов, кроме тромбина и ристоцетина. Диагноз ставится при изучении препарата под электронным микроскопом.

Другие наследственные нарушения функции тромбоцитов. Аномалии путей активации тромбоцитов и высвобождения содержимого гранул представляют собой гетерогенную группу нарушений

функции тромбоцитов, которые обычно проявляются легким образованием синяков, носовыми кровотечениями и/или меноррагией. Симптомы могут быть незаметными и часто проявляются при хирургических операциях высокого риска, например тонзиллэктомии/аденоидэктомии, или при приеме НПВС. В лабораторных анализах время кровотечения варьирует, хотя часто, но не всегда оно бывает пролонгированным. Исследование агрегации тромбоцитов выявляет недостаточную агрегацию с 1–2 агонистами и/или аномальное выделение содержимого гранул.

Для нормальной функции тромбоцитов критическое значение имеет образование тромбоксана из арахидоновой кислоты после активации фосфолипазы. В основе аномальной функции тромбоцитов лежит дефицит или дисфункция ферментов, например циклооксигеназы и тромбоксансинтазы, которые метаболизируют арахидоновую кислоту. Тромбоциты таких пациентов не склеиваются в агреготедре под действием арахидоновой кислоты.

Наиболее распространенными дефектами функции тромбоцитов являются характеризующиеся вариациями времени кровотечения и аномальной агрегацией в реакции с одним или двумя агонистами, обычно с АДФ и/или коллагеном. У таких пациентов отмечается нормальная агрегация в реакции с тромбином. У некоторых пациентов наблюдается только сниженное высвобождение АТФ из внутрицитоплазматических гранул. Этот избирательный дефект высвобождения является частой причиной легкого дефекта функции тромбоцитов.

Лечение нарушений функции тромбоцитов. Успешность лечения зависит от тяжести диагноза и от характера геморрагического эпизода. При всех дефектах функции тромбоцитов, за исключением тяжелых, можно использовать десмопрессин в дозе 0,3 мкг/кг внутривенно для купирования кровотечения от легкой до средней степени тяжести. Помимо того, что десмопрессин стимулирует уровень vWF и фактора VIII, он корригирует время кровотечения и обеспечивает нормальный гемостаз у многих лиц с легкими и умеренными нарушениями функции тромбоцитов. У пациентов с синдромом Бернара–Сулье и тромбастенией Гланцмана переливание тромбоцитов в дозе 1 ЕД/5–10 кг корригирует дефект гемостаза и может спасти жизнь пациента. После многократных переливаний тромбоцитов могут образоваться как аллоантитела, так и анти-HLA-антитела, которые ограничивают

эффективность трансфузионной терапии. У таких пациентов был эффективно использован рекомбинантный фактор VIIa, и в настоящее время этот вид лечения проходит клинические испытания. В обоих случаях для лечения предполагается использовать трансплантаты стволовых клеток. Поскольку первая реакция гемостаза осуществляется с участием GPIIb-рецептора, частичное восполнение стволовых клеток может успешно применяться у пациентов с синдромом Бернара–Сулье, потому что преимущественно будут склеиваться нормальные тромбоциты.

577.14. НАРУШЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Пурпура Геноха–Шенлейна. Данный синдром характеризуется внезапным появлением пурпурозной сыпи, артрита, боли в животе и нарушений со стороны почек (см. т. 3, п. 225.1). Характерная сыпь, состоящая из петехий и (часто) из пальпируемой пурпуры, обычно поражает нижние конечности и ягодицы. Тесты на коагуляцию нормальные. Патологические поражения кожи, кишечника и синовиальной оболочки — это *лейкоцитокластический васкулит* Бернара–Сулье, который представляет собой воспалительное повреждение эндотелия капилляров и посткапиллярных венул, опосредованное лейкоцитами и макрофагами. Причина данного заболевания неизвестна. В почках поражение представлено очаговым гломерулонефритом с осадением IgA. Тесты на коагуляцию и количество тромбоцитов нормальные.

Синдром Элерса–Данло. Данное нарушение коллагеновой структуры характеризуется легкостью образования синяков и плохим заживлением ран (см. т. 3, гл. 369). При физикальном обследовании обращают на себя внимание такие признаки, как мягкая, бархатистая гиперэластичная кожа и слабые «разболтанные» суставы. Описано более 10 вариантов синдрома Элерса–Данло. Наиболее тяжелые формы связаны с внезапным разрывом внутренних органов. Скрининговые тесты на коагуляцию обычно дают нормальные результаты, кроме времени кровотечения, которое обычно несколько увеличено. Агрегация тромбоцитов нормальная или незначительно изменена с недостаточной агрегацией к коллагену.

Приобретенные нарушения. Цинга, длительное применение кортикостероидной терапии,

а также тяжелое недоедание связаны с «ослаблением» коллагеновой матрицы, которая формирует каркас для кровеносных сосудов, результатом чего является легкое образование синяков, а в случае цинги — кровоточивость десен и расшатывание зубов. Повреждения кожи, которые изначально выглядят как петехии и пурпура, могут наблюдаться также и при васкулитных синдромах, например СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

- Athreya B.* Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1239.
- Beardsley D. S., Nathan D. G.* Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. — P. 1585–630.
- Beighton P., De Paep A., Steinmann B.* et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology. *Am J Med Genet* 1998; 77: 31.
- Blanchette V., Imbach P., Andrew M.* et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D,

- and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703.
- Brickell P. M., Katz D. R., Thrasher A. J.* Wiskott-Aldrich syndrome: Current research concepts. *Br J Haematol* 1998; 101: 603.
- Bussel J. B., Zabusky M. R., Berkowitz R. L.* et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337: 22.
- Drolet B. A., Esterly N. B., Frieden I. J.* Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341: 173–81.
- George J. N., Woolf S. H., Raskob G. E.* et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3.
- Lilleyman J. S.* Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; 71: 251.
- Levy G. G., Nichols W. C., Lian E. C.* et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–94.
- Sarkar M., Mulliken J. B., Kozakewich H. P.* et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1377.
- Sutor A. H.* Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 330.

Раздел 8 Селезенка

Джеймс Френч (James French), Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)

Глава 578 Анатомия и функция селезенки

Анатомия. Зачатки селезенки определяются на 5-й неделе внутриутробного развития. Масса селезенки при рождении около 11 г. После этого она увеличивается до периода полового созревания, достигая средней массы 135 г, затем уменьшается в течение взрослого периода. Основными компонентами селезенки являются лимфоидный компартмент (белая пульпа) и фильтрующая система (красная пульпа). Белая пульпа состоит из периартериальных лимфатических оболочек Т-клеток с встроен-

ными зародышевыми центрами, содержащими В-клетки. Красная пульпа включает в себя скелет из фиксированных ретикулярных клеток, подвижные макрофаги, частично спавшиеся эндотелиальные проходы (тяжи Бильрота) и селезеночные синусы. Красная пульпа отделяется от белой краевой (маргинальной) зоной, богатой дендритными (антиген-презентирующими) клетками. Капсула селезенки содержит гладкую мышцу и сокращается в ответ на действие адреналина. Примерно 10 % крови, поступающей в селезенку, быстро протекает по замкнутой сети сосудов. Остальная кровь (90 %) медленно идет через открытую систему (селезеночные тяжи), где фильтруется через щели величиной 1–5 мкм и после этого поступает в селезеночные синусы.

Функция. Благодаря уникальности анатомического строения и особенностям кровотока, селезенка может эффективно выполнять резервуарную, фильтровальную и иммунологическую функции. Селезенка получает 5–6 % минутного объема крови, но обычно содержит всего 25 мл крови. При увеличении селезенка может вмещать гораздо больше крови. С 3-го по 6-й месяц внутриутробной жизни основной функцией селезенки некоторое время является кроветворение. Селезеночное кроветворение возобновляется у пациентов с миелофиброзом или тяжелой гемолитической анемией. Селезенка является депо фактора VIII и тромбоцитов, которые высвобождаются при стрессе или при инъекции адреналина. Когда селезенка утрачивает свою резервуарную функцию, развивается тромбоцитоз и лейкоцитоз. У детей высокое содержание тромбоцитов не ассоциировано с высоким риском тромбоза.

Медленный ток крови мимо макрофагов и через маленькие отверстия в стенках синусов способствует фильтрационной функции селезенки. С молодых эритроцитов снимается избыточная мембрана; утрата этой функции характеризуется появлением мишеневидных клеток, пойкилоцитов и пониженной осмотической стойкостью. Селезенка является основным местом разрушения отживших эритроцитов; после спленэктомии эта функция переходит к другим ретикулоэндотелиальным клеткам. Кроме того, в селезенке уничтожаются разрушенные и аномальные клетки, например сфероциты и покрытые антителами эритроциты. Внутрицитоплазматические включения удаляются из эритроцитов без лизиса клетки. При функциональной или анатомической гипосплении в крови непрерывно циркулируют клетки, содержащие остатки ядер (тельца Хауэлла–Жолли), денатурированный гемоглобин (тельца Гейнца) и другие отходы. Эти дефекты обнаруживаются с помощью непрямой микроскопии в виде «ямок» на эритроцитах. Селезенка может быть важным местом продуцирования антител при иммунной тромбоцитопении.

В селезенке продуцируется иммуноглобулин, пропердин и тафтсин. Она не играет значительной роли в антительном ответе на внутримышечное или подкожное введение антигенов, но необходима для раннего образования антител в ответ на внутривенные антигены. Таким образом, у молодых (без иммунитета) или гипоспленических лиц существует высокий риск развития сепсиса, вызываемого

пневмококками и другими инкапсулированными бактериями. Селезенка также может захватывать и разрушать внутриклеточные паразиты путем фагоцитоза. Она может быть важным местом продуцирования антител при иммунной тромбоцитопенической пурпуре.

ЛИТЕРАТУРА

- Chadburn A.* The spleen: Anatomy and anatomical function. *Semin Hematol* 2000; 37 (Suppl. 1): 13–21.
Steininger B., Barth P. Microanatomy and function of the spleen. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2000; 151: 1–101.

Глава 579

Спленомегалия

Клинические проявления. Мягкая тонкая селезенка может пальпироваться у 15 % новорожденных, 10 % здоровых детей и у 5 % подростков. Однако у большинства взрослых людей она пальпируется только в тех случаях, когда она увеличена в 2–3 раза. Селезенка лучше всего пальпируется в горизонтальном положении пациента через брюшную полость по направлению снизу к левому краю реберной дуги на глубоком вдохе. Необходимо помнить о том, что увеличенная селезенка может опуститься в область таза; поэтому, когда подозревается спленомегалия, обследование брюшной полости следует начинать с более низкой точки. Когда спленомегалия развивается в результате портальной гипертензии, может определяться расширение поверхностной брюшной вены. Увеличение селезенки может обнаруживаться или подтверждаться радиологическими методами, например с помощью УЗИ, КТ или методом сканирования с использованием серного коллоида ^{99m}Tc. Последний метод может также использоваться для оценки функции селезенки.

Дифференциальная диагностика. В боксе 579.1 указаны специфические причины спленомегалии. Ниже приводится обсуждение нетипичных случаев.

Псевдоспленомегалия. Аномально удлиненные брыжеечные соединения приводят к образованию блуждающей или опущенной селезенки. За увеличение селезенки можно принять увеличен-

◆ **Бокс 579.1.** Основные причины спленомегалии**Инфекция**

- Бактериальная: брюшной тиф, эндокардит, септицемия, абсцесс
- Вирусная: вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ и др.
- Протозойная: малярия, токсоплазмоз

Гематологические процессы

- Гемолитическая анемия: врожденная, приобретенная
- Внекостномозговой гемопоэз: талассемия, остеопетроз (мраморная болезнь), миелофиброз

Новообразования

- Злокачественные: лейкоз, лимфома, гистиоцитоз, метастатические опухоли
- Доброкачественные: гемангиома, гамартома

Болезни обмена веществ

- Липидозы: болезнь Ниманна–Пика, болезнь Гоше
- Мукополисахаридоз (инфильтрация): гистиоцитоз

Застойные заболевания

- Цирроз или фиброз печени
- Обструкция печеночной, портальной или селезеночной вены
- Застойная сердечная недостаточность

Кисты

- Врожденные (истинные кисты)
- Приобретенные (псевдокисты)

Другие причины

- СКВ, саркоидоз, ревматоидный артрит

Grover S. A., Barkun D. L. Does this patient have splenomegaly? JAMA 1993; 270: 2218–21.

ную левую долю печени, увеличенную массу верхнего левого квадранта или гематому селезенки. Киста селезенки также вносит вклад в спленомегалию и даже может имитировать ее; это может быть врожденная (эпидермоидная) или приобретенная (псевдо) киста, образовавшаяся после травмы или инфаркта. Кисты обычно бессимптомны и обнаруживаются при радиологическом исследовании. За спленомегалию также можно принять спленоз после разрыва селезенки или добавочную селезенку, которые, однако, в большинстве случаев не пальпируются. Синдром *врожденного полиспленизма* включает в себя дефекты сердца, аномалию левосторонних органов, двухдольные легкие, билиарную атрезию и псевдоспленомегалию (см. также п. 525.11).

Гиперспленизм характеризуется повышенной функцией селезенки (секвестрация или деструк-

ция циркулирующих клеток), результатом чего является цитопения периферической крови, повышенная активность костного мозга и спленомегалия. Гиперспленизм обычно является симптомом другого заболевания и исчезает после его лечения или после спленэктомии, которая выполняется по абсолютным показаниям.

Застойная спленомегалия (синдром Банти).

Спленомегалия может быть результатом обструкции печеночной, воротной или селезеночной вены. Такие заболевания, как болезнь Вильсона, галактосемия, билиарная атрезия и дефицит α -антитрипсина, приводят к воспалению печени, фиброзу и обструкции сосудов. Обструкция сосудов может быть вызвана врожденными аномалиями воротной или селезеночной вены. Септический омфалит или катетеризация пупочной вены у новорожденных также могут привести к вторичной облитерации этих сосудов. Венозный ток селезенки бывает заблокирован массами серповидных эритроцитов. Когда обструкция сосуда происходит в селезенке, гиперспленизм устраняется спленэктомией. Однако обструкция обычно имеет место в системе печеночной или воротной вены, и в этом случае более полезным является портокавальное шунтирование, потому что как портальная гипертензия, так и тромбоцитопения вызывает варикозное кровотечение.

Глава 580**Гипоспленизм, травма селезенки, спленэктомия**

Врожденное отсутствие селезенки ассоциируется с комплексными цианотичными пороками сердца, декстрокардией, двусторонними трехдольными легкими и гетеротопическими органами брюшной полости (синдром Ивемарка; см. п. 525.11). У детей с наследственной полиспленией функция селезенки нормальная. *Функциональный гипоспленизм* может наблюдаться у нормальных новорожденных, особенно у недоношенных младенцев. У детей с серповидноклеточными гемоглобинопатиями гиподисфункция селезенки может появиться уже в возрасте 6 мес. Изначально она вызывается обструкцией сосудов, которая может получить обратное развитие после трансфузии эритроцитов. Итогом

является аутоинфаркт селезенки, в результате чего она становится фиброзной и перманентно утрачивает функцию. Функциональный гипоспленизм может также иметь место при малярии, после облучения верхнего левого квадранта и при подавлении функции селезеночного ретикулоэндотелия (при тяжелых гемолитических анемиях или болезнях обмена веществ). Гипофункция селезенки иногда наблюдается у пациентов с васкулитом, нефритом, воспалениями кишечника, целиакией, синдромом Пирсона, анемией Фанкони и реакцией «трансплантат против хозяина». Гипофункция селезенки характеризуется эритроцитарными включениями в мазке периферической крови, обнаружением «ямок» на эритроцитах в интерференционном микроскопе и плохим поглощением технеция на сканограмме селезенки. У пациентов с функциональной гипоспленией или аспленией существует риск развития сепсиса, вызываемого инкапсулированными организмами.

Травма. Селезенка может быть повреждена при травме левого бока или брюшной полости. При небольших прорывах селезеночной капсулы боль возникает из-за раздражения брюшины кровью и ощущается в брюшной полости или иррадирует в левое плечо. Большие разрывы приводят к большей кровопотере с аналогичной болью и признаками гиповолемии. При уже имеющемся увеличении (например, в результате инфекционного мононуклеоза) селезенка имеет тенденцию к разрыву при менее значительных травмах.

Лечение небольших повреждений капсулы заключается в тщательном наблюдении с особым вниманием к витальным признакам или явлениям в брюшной полости, с периодическим определением гемоглобина и возможностью быстрого оказания хирургической помощи при ухудшении состояния пациента. Трансфузия эритроцитов осуществляется в минимальном объеме (менее 25 мл/кг/48 ч). Такие пациенты обычно госпитализируются на 10–14 дней и в течение последующих нескольких месяцев должны ограничивать свою активность. Лапаротомия со спленэктомией или без нее показана при более сильном кровотечении в брюшной полости, при нестабильности или ухудшении клинического состояния или при подозрении на повреждение других органов. Везде, где это возможно, следует заменять полную спленэктомию частичной спленэктомией и проводить хирургическое восстановление селезенки.

Спленэктомия. Из-за риска развития послеоперационного сепсиса спленэктомия проводится только по специальным показаниям, которые включают разрыв селезенки, анатомические дефекты, тяжелые гемолитические анемии, болезни накопления, вторичный гиперспленизм; и (редко) по хирургическим показаниям, например при открытии верхнего левого квадранта. Главным долгосрочным риском спленэктомии является внезапное развитие генерализованной инфекции (сепсиса или менингита). Особенно высокий риск существует при операциях у детей моложе 5 лет. Риск сепсиса менее высок, если спленэктомия осуществляется по поводу травмы, из-за дефекта эритроцитарной мембраны и иммунной тромбоцитопении (2–4%), чем в тех случаях, когда операция выполняется на фоне имеющегося иммунодефицита (СВО, болезнь Ходжкина) или ретикулоэндотелиальной блокады (болезни накопления, тяжелые гемолитические анемии) (8–30%). Лапароскопическая спленэктомия характеризуется более коротким периодом болезни и госпитализации.

Инкапсулированные бактерии, например *Streptococcus pneumoniae* (более 60% случаев), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, являются причиной постспленэктомического сепсиса более чем в 80% случаев. Поскольку селезенка отвечает за фильтрацию крови и за раннее формирование антител, может быстро развиваться сепсис (с менингитом или без него), заканчивающийся смертью через 12–24 ч после начала заболевания. При подъеме температуры тела у пациентов с удаленной селезенкой следует быстро начинать лечение антибиотиками. Если невозможно немедленно получить профессиональную медицинскую помощь, лечение следует начинать в домашних условиях. До определения специфической чувствительности к антибиотикам рекомендуется использовать цефалоспорин или другие антибиотики широкого спектра действия: цефотаксим — 50 мг/кг/через 8 ч или ванкомицин — 10 мг/кг/через 6 ч, которые подавляют устойчивые к пенициллину пневмококки. Кроме того, у пациентов с удаленной селезенкой существует высокая восприимчивость к протозойным инфекциям, например к малярии и бабезиозу.

Для уменьшения риска возникновения постспленэктомических инфекций необходимы специальные мероприятия до, во время и после операции. Спленэктомия выполняется по строгим по-

казаниям, и, если это возможно, операцию следует отложить до тех пор, пока пациенту не исполнится 5 лет. Для снижения риска развития постспленэктомического сепсиса перед операцией может быть полезно провести вакцинацию пневмококковыми, менингококковыми вакцинами и вакциной *H. influenzae*. Однако у детей в возрасте менее 2 лет и у пациентов с пониженным иммунитетом эффективность вакцины невысока. В случае травмы следует попытаться сохранить селезеночную функцию, используя частичную спленэктомию или восстановление селезенки. Частичная спленэктомию или частичная селезеночная эмболизация может оказаться достаточной для облегчения некоторых форм гемолитической анемии. У 50 % детей, у которых селезенка была удалена в результате травмы, спонтанно развивается спленоз; предлагается выполнять хирургический спленоз (распределение небольших частей селезенки по брюшной полости) в качестве способа снижения риска сепсиса у тех пациентов, у кого спленэктомию обусловлена травмой. Однако в обоих случаях селезеночная ткань, которая регенерирует, часто является функционально неполноценной. Профилактика приемом пенициллина V внутрь (по 125 мг 2 раза в день детям до 5 лет; по 250 мг 2 раза в день детям 5 лет и старше) должна проводиться в течение минимум 2 лет после спленэктомии (по крайней мере — до 6 лет). У пациентов с высоким риском профилактика может быть продолжена до зрелого возраста.

Пенициллин снижает риск развития пневмококкового сепсиса у пациентов с гемоглобином SS, но другие группы пациентов не изучались. Хотя самый высокий риск отмечается в период сразу после операции, данные о смертях, происходящих через много лет после спленэктомии, свидетельствуют о том, что риск (и необходимость профилактики) существует на протяжении всей жизни. Другие послеоперационные меры включают инструктирование пациента и его семьи, ношение браслета с медицинской информацией и быструю оценку и лечение лихорадки.

ЛИТЕРАТУРА

- Bader-Meunier B., Gauthier F., Archambaud F. et al.* Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management V Bader-of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001; 97: 399–403.
- Hansen K., Singer D. B.* Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105–21.
- Pachter H. L., Grau J.* The current status of splenic preservation. *Adv Surg* 2000; 34: 137–74.
- Stylianou S.* Evidence-based guidelines for resource utilization in children with isolated spleen or liver injury. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 164–9.
- Working Party for the British Committee for Standards in Haematology, Clinical Haematology Task Force: Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996; 312: 430–4.

Раздел 9 Лимфатическая система

Брюс М. Камитта (Bruce M. Camitta)

Глава 581

Анатомия и функция лимфатической системы

Лимфатическая система включает в себя циркулирующие лимфоциты, лимфатические сосуды, лимфатические узлы, селезенку, миндалины, аденоиды,

пейеровы бляшки и тимус. Лимфа, представляющая собой ультрафильтрат крови, собирается в лимфатические капилляры, которые имеются во всех органах, кроме мозга и сердца. Они объединяются в более крупные сосуды, которые дренируют разные участки тела. Лимфатические сосуды направляются к лимфатическим узлам. В лимфоузлах лимфа фильтруется через синусы, где частицы веществ и инфекционные организмы подвергаются

фагоцитозу, обработке и представляются окружающим лимфоцитам как антигены. Это стимулирует продуцирование антител, Т-клеточный ответ и секрецию цитокинов (см. т. 3, гл. 181).

Состав лимфы может меняться в зависимости от дренируемого участка. Обычно она прозрачная, но лимфа, дренирующая ЖКТ, как правило, мутная (хилезная) из-за присутствия жировых частиц. Содержание белков среднее между экссудатом и трансудатом. Уровень белка может увеличиваться при воспалении и более высок в лимфе, истекающей из печени или кишечника. Лимфа содержит различные количества лимфоцитов.

Глава 582

Аномалии лимфатических сосудов

Аномалии лимфатических сосудов могут быть врожденными или приобретенными. Симптомы и признаки чаще возникают в связи с увеличением массы лимфатической ткани или истечением лимфы. *Лимфангиэктазия* представляет собой расширение лимфатических сосудов. Легочная лимфангиэктазия вызывает расстройства внешнего дыхания (см. гл. 484). При вовлечении кишечной лимфатической системы возникает гипопротениемия и лимфоцитопения в результате потери лимфы через кишечник (см. п. 421.10). *Лимфангиома* (кистозная гигрома) представляет собой массу расширенных лимфатических сосудов. Некоторые из этих повреждений также имеют и гемангиоматозный компонент (см. гл. 598). Поскольку хирургическое лечение осложняется высокой частотой рецидивов, у некоторых пациентов используется склерозирование поврежденного места с помощью стрептококкового деривата ОК-432. *Лимфатическая дисплазия* может вызвать нарушения во многих системах. Среди них лимфедема, хилезный асцит, хилоторакс и лимфангиомы костей, легких и других органов.

Причиной *лимфедемы* (лимфангиэктатический отек) является обструкция лимфотока. Врожденная лимфедема может обнаруживаться при синдроме Тернера, синдроме Нунан и болезни Милроя, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. *Первичная лимфедема* (*lymphedema praecox*) вызы-

вает прогрессирующий отек нижних конечностей, особенно у женщин в возрасте 10–25 лет. Лимфедема часто ассоциируется с лимфангиэктазией кишечника, деформацией сосудов мозга, опущениями, появлением желтых дистрофических ногтей, дистихиазом и холестаазом. Приобретенная обструкция лимфотока является результатом опухоли, пострадиационного фиброза, филяриатоза и поствоспалительного рубцевания. Повреждение крупного лимфатического сосуда может привести к скоплению лимфатической жидкости в брюшной (хилезный асцит) и грудной (хилоторакс) полости.

Лимфангит — воспаление лимфатической системы, дренирующей инфекционный участок. При осмотре обнаруживаются болезненные красные полосы, распространяющиеся проксимально от места инфекции. Регионарные лимфатические узлы тоже могут быть увеличены и болезненны. Наиболее частыми патогенами являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А.

ЛИТЕРАТУРА

- Gallagher P. G., Mahoney M. J., Gosche J. R. Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Semin Perinatal* 1999; 23: 341–56.
- Luzatto C., Midrio P., Tchaprassi Z. et al. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000; 82: 316–8.
- Mulliken J. B., Fishman S. J., Burrows P. E. Vascular anomalies. *Curr Pediatr Surg* 2000; 37: 527–84.
- Orvidan L. J., Kasperbauer J. L. Pediatric lymphangioma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 411–21.

Глава 583

Лимфаденопатия

У новорожденного младенца большая часть лимфатических узлов не пальпируется. При контакте с антигеном лимфатическая ткань увеличивается в объеме, так что у детей часто прощупываются шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Если диаметр шейных или подмышечных узлов не превышает 1 см, а паховых — 1,5 см, узлы не считаются увеличенными. Другие лимфатические узлы обычно не прощупываются и также не обнаруживаются на обзорной рентгенограмме.

Увеличение лимфатических узлов происходит в результате пролиферации нормальных лимфоидных элементов или их инфильтрации злокачественными либо фагоцитарными клетками. У большинства пациентов диагноз ставится на основании тщательно собранного анамнеза и полного физического обследования (бокс 583.1). В области шеи, и (гораздо реже) в других областях происходит разрастание нелимфоидных масс (шейное ребро, щитовидно-язычная киста, жаберный синус или кистозная гигрома, зоб, опухоль грудноключично-сосцевидной мышцы, нейрофиброма). Остро инфицированные узлы обычно болезненны. Может также быть покраснение и повышение температуры кожи над узлом. Пульсация предполагает образование абсцесса. При туберкулезе узлы становятся подвижными. При хронической инфекции большая часть описанных выше признаков отсутствует. Узлы, содержащие опухоль, обычно твердые и безболезненные и могут быть подвижны или фиксированы к коже или нижележащим структурам.

◆ **Бокс 583.1.** Оценка возможной аденопатии

Является ли припухлость лимфатическим узлом?
Является ли узел увеличенным?
Каковы характеристики узла?
Является ли аденопатия локальной или генерализованной?

◆ **Бокс 583.2.** Основные причины генерализованной лимфаденопатии

Аутоиммунные болезни

Дерматомиозит, СКВ, ревматоидный артрит

Реакция на лекарства

Инфекции

ЦМВ, гистоплазмоз, ВИЧ, мононуклеоз, краснуха, корь, токсоплазмоз, ветряная оспа, туберкулез

Болезни, связанные с накоплением липидов

Болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика

Злокачественные заболевания

Первичные: гистиоцитарные нарушения, болезнь Ходжкина, лимфопролиферативная болезнь, неходжкинская лимфома, посттрансплантационная лимфопролиферация
Метастатически: лейкоз, нейробластома, рабдомиосаркома

Другие причины

Болезнь Каслмана, саркоидоз, сывороточная болезнь

Генерализованная аденопатия (увеличение более двух несмежных узлов) вызывается системным заболеванием (бокс 583.2) и часто сопровождается аномальными признаками в других системах, обнаруживаемыми при физикальном обследовании. И наоборот, локализованная аденопатия часто является результатом инфекции конкретного узла и/или дренируемого им участка (боксы 583.3 и 583.4).

◆ **Бокс 583.3.** Участки дренажа регионарных узлов

Брюшные и тазовые узлы

Брюшная полость, нижние конечности, тазовые органы

Подмышечные узлы

Рука, грудь, стенка грудной клетки, верхняя и боковая стенки брюшной полости

Шейные узлы

Наружное ухо, гортань, околоушная область, поверхностные ткани головы и шеи, щитовидная железа, язык, трахея

Внутренний надмыщелок плечевой кости

Предплечье, рука

Подвздошная область

Мочевой пузырь, нижняя область живота, наружные половые органы, мочеиспускательный канал

Паховая область

Ягодичная область, нижний участок анального канала, нижняя конечность, промежность, мошонка и половой член у мужчин, кожа нижней части живота, вульва и влагалище у женщин

Средостение

Органы грудной полости

Затылочная область

Задняя часть головы

Подколенная область

Коленный сустав, кожа нижнего бокового участка ноги

Преаурикулярная область

Щека, конъюнктура, веко, височная область

Нижнечелюстная/подбородочная область

Слизистая оболочка щеки, десны, зубы, язык

Надключичная область

Брюшная полость, руки, голова, легкие, средостение, шея, поверхность грудной клетки
Аденопатия левой надключичной области обычно вызывается внутрибрюшными дефектами.
Аденопатия правой надключичной области обычно вызывается внутриторакальным дефектом.

Регионарный лимфаденит, который вызывается инфекционными агентами, кроме бактерий, развивается в атипичных анатомических участках, ха-

◆ **Бокс 583.4.** Характерные причины увеличения регионарных узлов

Брюшные узлы

Злокачественные образования, брыжеечный аденит

Подмышечные узлы

Болезнь кошачьих царапин, инфекция руки/стенки грудной клетки, злокачественные образования

Шейные узлы

Болезнь Кавасаки, злокачественные образования, мононуклеоз, гистиоцитоз синуса (болезнь Розаи-Дорфмана), стрептококковый/стафилококковый аденит или тонзиллит, токсоплазмоз

Подвздошно-паховые узлы

Инфекции ноги, паховой области

Узлы средостения

Кокцидиоз, гистиоплазмоз, злокачественные заболевания, саркоидоз (Т-клеточная лимфома/лейкоз, тератома, тимома, другие заболевания), туберкулез

Заглоточные узлы

Розеола, краснуха, инфекции кожи головы

Периаурикулярные узлы

Болезнь кошачьих царапин, глазные инфекции

Подчелюстные узлы

Гистоплазмоз, ходжкинская и неходжкинская лимфома, туберкулез

характеризуется длительным течением, дренажным синусом, отсутствием предшествующей гнойной инфекции и необычными фактами в анамнезе (кошачьи царапины, контакт с туберкулезом, венерическое заболевание).

Твердый фиксированный узел всегда предполагает злокачественное заболевание, независимо от того, присутствуют или отсутствуют системные симптомы или другие аномальные физические признаки.

Оценка и лечение лимфаденопатии зависит от вероятного этиологического фактора, выявляемого из анамнеза и физикального обследования. Например, многие пациенты с шейной аденопатией имеют в анамнезе вирусную инфекцию и не нуждаются в лечении. При подозрении на бактериальную инфекцию назначают антибиотики, направленные против стрептококков и стафилококков. При абсцессах требуется хирургический дренаж. Перед лечением следует документально зарегистрировать величину пораженных узлов. Если узлы не уменьшаются после 10–14-го дня лечения, необходимо провести дальнейшие исследования, которые включают клинический анализ крови и подсчет лейкоцитарной формулы, исследование на вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ, токсоплазмоз, титрование на болезнь кошачьих царапин, серологические тесты на антистрептолизин О или анти-ДНКазу и рентгенографию грудной клетки. Если эти исследования не помогут установить диагноз, необходимо проконсультироваться со специалистами по инфекционным и онкологическим заболеваниям. Биопсия проводится в тех случаях, когда имеется персистирующая или необъяснимая лихорадка, потеря массы тела, ночное потоотделение или фиксация узлов к окружающим тканям. Биопсия показана также при возвышении узла над базовой линией в течение 2 нед., если узел не уменьшается в размере в течение 4–6 нед., если он не возвращается к нормальному размеру в течение 8–12 нед. или при появлении новых признаков или симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

- Haberman T. M., Steensma D. P.* Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 723–32.
Kelly C. S., Kelly R. E. Jr. Lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 875–88.

Глава 584

Распространенность рака среди детей и подростков

Джеймс Дж. Гарни (*James G. Gurney*),
Мелисса Л. Бонди (*Melissa L. Bondy*)

На долю онкологических заболеваний детей (до 19 лет) от общего числа злокачественных опухолей, регистрируемых ежегодно в США, приходится около 1 %, что составляет порядка 12 400 случаев. Вместе с тем смертность от рака в детском возрасте значительно превышает тот же показатель среди взрослых. Несмотря на значительный прогресс в вопросах диагностики и лечения рака в детском возрасте (показатель 5-летней выживаемости среди указанной категории повысился с 56 % в 1974 г. до 75 % в 2000 г.), злокачественные новообразования остаются 2-й по частоте причиной смерти детей США в возрасте 1–14 лет (на их долю приходится 10,6 % всех смертей). В последнее время предметом многочисленных исследований стала проблема **поздних побочных эффектов** лечения рака у детей. Число живых детей, которые лечились или продолжают лечиться от злокачественных новообразований, определить достаточно сложно; по данным Национального института рака, этот по-

казатель для лиц до 19 лет варьирует от 90 000 до 174 000.

Злокачественные новообразования у детей и взрослых отличаются по таким показателям, как прогноз заболевания, гистологическое строение и локализация опухоли. Среди детей и подростков доминируют острый лимфобластный лейкоз, опухоли мозга, лимфома и саркома мягких тканей (табл. 584.1). В свою очередь, среди взрослых преобладают эпителиальные опухоли легкого, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы. В отличие от заболеваемости раком среди взрослых (чем старше больной, тем выше риск злокачественного новообразования), для детского периода характерно два пика заболеваемости — младший и подростковый возраст (рис. 584.1). В течение первого года жизни наиболее распространены **эмбриональные опухоли**: нейробластома, опухоль Вильмса (нефробластома), ретинобластома, рабдомиосаркома и медуллобластома (рис. 584.2). Указанные опухоли имеют врожденный характер; с течением времени их развитие и дифференцировка значительно замедляются, а потому они практически не встречаются у детей старшего возраста, а тем более взрослых. В возрасте 2–5 лет преобладают эмбриональные опухоли в сочетании с острым лейкозом, лимфомой и глиомой. По прошествии периода полового созревания среди юношей и девушек начинают преобладать злокачественные заболевания костей, лимфогранулематоз, **герминогенные опухоли яичек и яичников**, а также рак

Таблица 584.1

Частота злокачественных новообразований у детей в США в зависимости от возраста

	Средняя скорректированная по возрасту заболеваемость за 1975–1998 гг. в расчете на 1 млн детей						Число детей до 19 лет, проживших 5 лет после постановки диагноза, за 1985–1997 гг. (%)
	≤ 14 лет	≤ 19 лет	≤ 4 лет	5–9 лет	10–14 лет	15–19 лет	
Все злокачественные новообразования	136,4	151,4	193,7	107,9	116,5	197,1	75,2
Лейкозы	40,6	36,2	67,6	34,8	24,0	22,6	69,6
ОЛЛ	31,6	26,6	54,8	28,0	15,8	11,4	78,6
ОМЛ	4,3	4,7	5,2	3,4	4,2	6,0	40,8
Опухоли головного и спинного мозга	28,7	26,3	32,7	30,3	23,9	19,2	67,2
Астроцитомы	14,3	13,7	13,4	15,3	14,0	12,1	76,4
Примитивные нейроэктодермальные опухоли (медуллобластома)	6,1	5,1	8,1	6,8	3,8	1,8	5,7
Эпендимомы	2,6	2,2	5,2	1,5	1,4	0,9	58,7
Лимфомы	15,4	24,4	6,9	13,3	24,3	51,7	83,9
Лимфогранулематоз	6,4	13,9	0,5	4,2	13,3	36,8	92,2
Неходжкинские лимфомы	5,4	7,0	3,5	5,4	7,1	11,8	70,3
Опухоли костей	6,8	8,8	1,2	5,0	13,1	15,0	65,1
Остеосаркома	3,7	4,8	0,5	2,4	7,5	8,3	65,3
Саркома Юинга	2,5	3,1	0,6	2,3	4,3	4,8	58,7
Саркомы мягких тканей	9,7	11,0	10,2	8,5	10,3	15,0	70,9
Рабдомиосаркома	4,7	4,4	6,5	4,8	3,1	3,5	65,1
Герминогенные опухоли	4,7	10,3	6,1	2,2	6,1	27,3	88,6
Карциномы	5,3	14,2	1,6	2,9	10,7	41,3	89,0
Опухоли печени	1,8	1,6	4,5	0,6	0,6	0,9	54,4
Опухоли органов и тканей симпатической нервной системы	10,3	8,0	29,7	3,2	1,1	1,1	66,1
Ретинобластома	3,8	2,8	11,9	0,6	0,1	0,0	93,9
Опухоли почек	8,3	6,5	19,2	6,1	1,3	1,2	89,9

Ries L. A. G., Eisner M. P., Kosary C. I. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998. — Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001. <http://seer.cancer.gov/childhood>

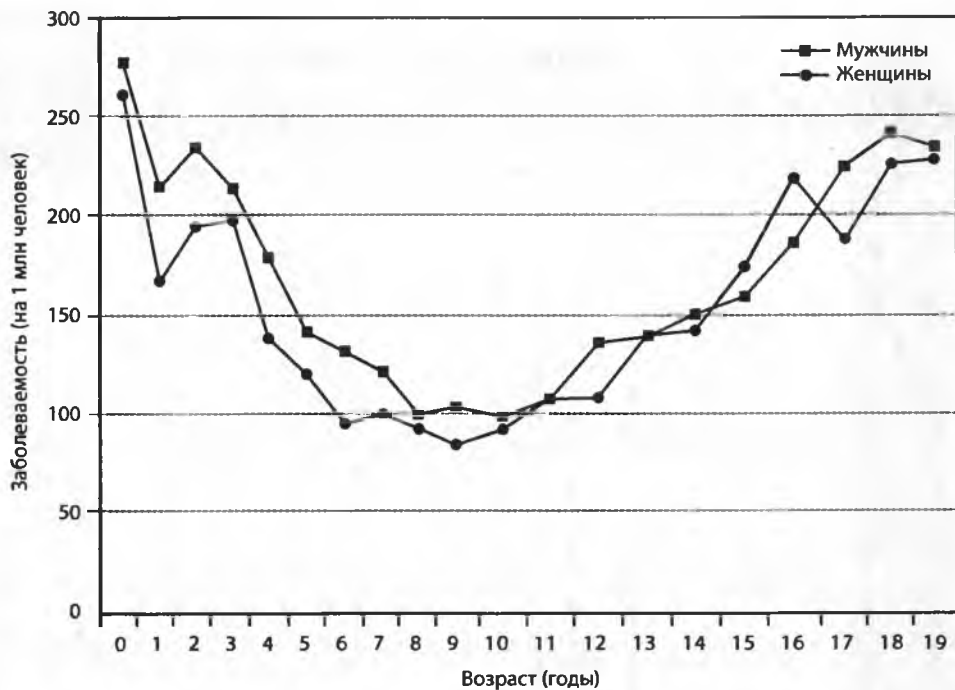


Рис. 584.1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей различного возраста в США (Ries L. A. G., Smith M. A., Gurney J. G. et al. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. — Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>)

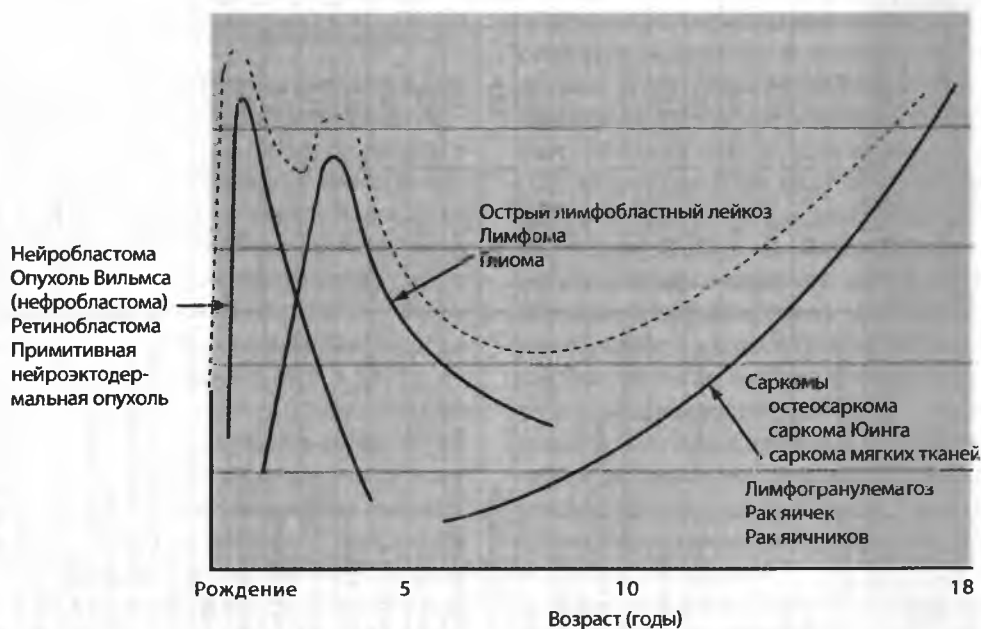


Рис. 584.2. Наиболее распространенные типы злокачественных новообразований у детей в зависимости от возраста. Пунктирная линия — общая выживаемость (Рисунок любезно предоставлен Archie Bleier, MD.)

Таблица 584.2

Доказанные факторы риска некоторых злокачественных новообразований у детей

Тип злокачественного новообразования	Фактор риска	Комментарий
ОЛЛ	Ионизирующее излучение	Пренатальная диагностика с использованием рентгеновских методов исследований повышает риск заболевания ребенка. В настоящее время этот метод диагностики не используется. Лучевая терапия в процессе лечения злокачественного новообразования также повышает этот риск
	Раса	У белых детей США риск данного заболевания повышен в 2 раза по сравнению с чернокожими детьми
	Генетические факторы	При синдроме Дауна риск данного заболевания повышен в 10–20 раз. Кроме того, этот риск повышен у больных, страдающих НФ-1, синдромом Блума, атаксией-телеангиэктазией и гистиоцитозом из клеток Лангерганса
Острые миелолейкозы	Противоопухолевые препараты	Противоопухолевые препараты из группы алкилирующих средств и эпиподофиллотоксинов повышают риск данных заболеваний
	Генетические факторы	НФ-1 и синдром Дауна значительно повышают риск данных заболеваний. Кроме того, острые миелолейкозы более распространены среди детей с моносомией по хромосоме 7
Опухоли головного мозга	Лучевая терапия на область головы	За исключением лучевой терапии опухолей применение данного метода при других заболеваниях в настоящее время не используют
	Генетические факторы	НФ-1 значительно повышает риск глиомы зрительного нерва, и в несколько меньшей степени — других опухолей ЦНС. Кроме того, опухоли головного мозга встречаются чаще среди детей с туберозным склерозом
Лимфогранулематоз	Семейный анамнез	Риск заболевания повышен среди однояйцовых близнецов и близких родственников
	Инфекционные заболевания	Риск данного заболевания повышен среди детей, пораженных вирусом Эпштейна–Барр
Неходжжкинские лимфомы	Иммунодефицит	Риск заболевания повышают врожденные и приобретенные заболевания, сопровождаемые иммунодефицитом, а также иммуносупрессивная терапия
	Инфекционные заболевания	Риск лимфомы Беркитта повышен среди детей Африки, пораженных вирусом Эпштейна–Барр
Остеосаркома	Лучевая терапия	Лучевая противоопухолевая терапия либо массивная лучевая внутрисполостная терапия радием
	Химиотерапия	Риск остеосаркомы повышают противоопухолевые препараты из группы алкилирующих средств
	Генетические факторы	Риск остеосаркомы повышен при синдроме Ли–Фраумени и ретинобластоме
Саркома Юинга	Раса	У белых детей США риск данного заболевания повышен в 9 раз по сравнению с чернокожими детьми
Нейробластома		Значимых факторов риска не доказано
Ретинобластома		Значимых факторов риска не доказано
Опухоль Вильмса	Пороки развития	Врожденное отсутствие радужки, синдром Беквита–Видемана, а также другие врожденные состояния повышают риск указанного заболевания
	Раса	Дети азиатского происхождения болеют в 2 раза реже по сравнению с белыми и чернокожими детьми
Рабдомиосаркома	Пороки развития и генетические факторы	Синдром Ли–Фраумени и НФ-1, а также выраженные пороки развития повышают риск данного заболевания
Гепатобластома	Генетические факторы	Синдром Беквита–Видемана, гемигипертрофия, синдром Гарднера, а также сведения об аденоматозном полипозе в семейном анамнезе повышают риск данного заболевания
Злокачественные герминогенные опухоли	Крипторхизм	Крипторхизм — фактор риска герминогенных опухолей яичка

щитовидной железы и меланомы. Доказано, что подростковый период является переходным по числу характерных опухолей для детского и зрелого возраста.

Детские онкологи столкнулись с серьезными трудностями в лечении, поскольку такие методы, как лучевая терапия, химиотерапия и оперативное вмешательство, способны неблагоприятно сказаться на процессе роста и развития ребенка. По этой причине все злокачественные заболевания детского возраста необходимо лечить при наличии соответствующей возможности только в специализированных научных центрах по утвержденным схемам.

Для разработки оптимальной тактики лечения Группа по борьбе со злокачественными заболеваниями в педиатрии инициировала клинические, биологические и эпидемиологические исследования по указанной тематике в 238 университетах Северной Америки. Предпринятые усилия способствовали повышению выживаемости детей со злокачественными новообразованиями. Вместе с тем в настоящее время неблагоприятный прогноз сохраняется у детей с острым миелоидным лейкозом, нейробластомой и опухолями головного мозга, поэтому в отношении этих опухолей необходимы дополнительные исследования. То же обстоятельство явилось причиной дополнительных клинических и эпидемиологических исследований в сфере поздних эффектов лечения.

Факторы риска

Новообразования детского возраста представляют собой широкий перечень доброкачественных и злокачественных опухолей, развившихся вследствие нарушения генетического контроля за клеточным ростом и развитием. В 5 % случаев причиной новообразований служат сопутствующие наследственные заболевания, к которым относятся нейрофиброматоз (НФ) типа 1 и 2, синдром Дауна, синдром Беквита–Видемана, туберозный склероз, болезнь Гиппеля–Линдау, пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия, синдром Гольтца–Горлина, синдром Ли–Фраумени (мутация гена — супрессора опухолевого роста *P53*).

В связи с незначительным влиянием наследственных болезней на частоту злокачественных заболеваний у детей новые исследования будут направлены на выяснение возможных взаимосвязей между состоянием окружающей среды и ти-

пом наследования предрасположенности к той или иной опухоли. В настоящее время известно лишь несколько доказанных факторов окружающей среды, влияющих на заболеваемость раком в детском возрасте (табл. 584.2). Такие факторы риска, как лучевая и химиотерапия, стимулируют развитие рака лишь нескольких типов; к другим возможным факторам риска относят воздействие электромагнитного излучения, работа родителей с пестицидами и другими токсичными веществами, их курение, а также употребление в пищу некоторых токсичных веществ. Доказано, что поражение вирусами ВК, JC и SV40 повышает риск развития рака головного мозга, а вирусом Эпштейна–Барр — неходжкинской лимфомы. Воздействие на плод диэтилстильбэстрола, принимаемого матерью во время беременности, значительно повышает риск рака матки дочери при достижении последней подросткового возраста. Таким образом, в отличие от злокачественных эпителиальных новообразований взрослых влияние факторов окружающей среды на детей с последующим развитием опухоли крайне ограничено.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahlbom A., Cardis E., Green A. et al.* Review of the epidemiologic literature on EMF and Health. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl. 6): 911–33.
- Gurney J. G., Smith M. A., Olshan A. F. et al.* Clues to the etiology of childhood brain cancer: W-nitroso compounds, polyomaviruses and other factors of interest. *Cancer Invest* 2001; 19: 640–50.
- Gurney J. G., Bondy M. L.* Epidemiologic research methods and childhood cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 13–20.
- Little J.* *Epidemiology of Childhood Cancer*. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
- Look A. T., Kirsh I. R.* Molecular basis of childhood cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 45–87.
- Neglia J. P., Friedman D. L., Yasui Y. et al.* Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 618–29.
- Plon S. E., Malkin D.* Childhood cancer and heredity. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. /

P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 21–44.

Ries L. A. G., Smith M. A., Gurney J. G. et al. (eds.) Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. — Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.

Глава 585

Молекулярная и клеточная биология рака

Лаура Л. Уорт (Laura L. Worth)

Злокачественные новообразования представлены широким спектром состояний, связанных с нарушением различных генов. Дефекты системы внутриклеточной передачи сигнала, генетического контроля клеточного цикла, репарации ДНК, клеточного роста и дифференцировки, регуляции процесса трансляции, старения клеток и апоптоза (программируемой клеточной гибели) способны в итоге привести к развитию злокачественного новообразования.

Гены, участвующие в онкогенезе

Среди генов, участвующих в регуляции пролиферации и жизнедеятельности клеток, особенно важную роль играют протоонкогены и гены — супрессоры

опухолевого роста. **Протоонкогены** необходимы для нормального функционирования клеток; они кодируют факторы транскрипции, роста и рецепторы факторов роста. Указанные белки крайне важны для функционирования системы внутриклеточной передачи сигнала в процессе роста, деления и дифференцировки клеток. Активация протоонкогенов вследствие точечных мутаций, амплификации или транслокации превращает их в **онкогены**, которые в процессе трансляции приводят к злокачественной трансформации клеток (табл. 585.1).

Примером протоонкогена, активируемого в результате амплификации, служит *MYC*; последний кодирует белок, который участвует в регуляции процесса транскрипции. 10–300-кратная амплификация данного протоонкогена у больных с нейробластомой свидетельствует о неблагоприятном исходе заболевания. Другим механизмом активации протоонкогенов служит точечная мутация, например, протоонкогена *NRAS*, которую обнаруживают у 25–30 % больных с острым лимфолейкозом. Указанный протоонкоген кодирует регуляторный белок, связывающий гуаниловые нуклеотиды и обладающий гуанозинтрифосфатазной активностью. Белок RET — это трансмембранный рецептор тирозинкиназы, который играет важную роль в системе внутриклеточной передачи сигнала. Точечная мутация соответствующего протоонкогена приводит к выработке активного белка RET; последний обнаруживают при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при семейном медулярном раке щитовидной железы. Третий механизм активации протоонкогенов — хромосомная транс-

Таблица 585.1

Активация протоонкогенов при опухолях у детей

Механизм активации протоонкогена	Хромосома	Гены	Функция белка	Опухоль
Транслокация хромосомы	t(9;22) t(1;19)	<i>BCR-ABL</i> <i>E2A-PBX1</i>	Химерная тирозинкиназа Химерный фактор транскрипции	ХМЛ, ОЛЛ Пре-В-лимфобластный ОЛЛ
	t(14;18) t(15;17)	<i>CMYC</i> <i>APL-RARα</i>	Фактор транскрипции Химерный фактор транскрипции	Лимфома Беркитта ОПЛ
Амплификация генов	Амплифицированный фрагмент ДНК Амплифицированный фрагмент ДНК	<i>NMYC</i>	Фактор транскрипции	Нейробластома
		<i>EGFR</i>	Рецептор фактора роста, тирозинкиназа	Глиобластома
Точечная мутация	1p 10q	<i>NRAS</i> <i>RET</i>	ГТФаза Тирозинкиназа	ОМЛ МЭН II

Примечание: ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ОМЛ — острый миелоцитарный лейкоз; МЭН II — множественная эндокринная неоплазия II типа.

локация. При некоторых формах лейкоза и лимфомы регуляторные последовательности транскрипции расположены в непосредственной близости от генов Т-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов. В результате начинается бесконтрольная транскрипция указанных генов, которая служит главным фактором развития злокачественного новообразования. Кроме того, хромосомные транслокации способствуют образованию химерных генов, транскрипция которых приводит к синтезу химерных белков с новыми и потенциально онкогенными свойствами. Примером злокачественных новообразований детского возраста, связанных с транскрипцией химерных генов, служит саркома Юинга [t(11;22)] и альвеолярная рабдомиосаркома [t(2;13) или t(1;13)]. Химерные белки — важные маркеры диагностики указанных заболеваний. Наиболее изученной транслокацией при лейкозах является **филадельфийская хромосома** t(9;22), которая приводит к выработке химерного белка BCR/ABL, характерного для хронического миелолейкоза и обладающего тирозинкиназной активностью. Кроме того, указанный белок начинает синтезироваться не в ядре, а в цитоплазме, где он способен воздействовать на новые субстраты.

Другой механизм онкогенеза — нарушение регуляции генов — супрессоров опухолевого роста, которые служат важными факторами контроля клеточного роста и апоптоза. Указанные гены получили название рецессивных онкогенов, поскольку для развития клинических симптомов злокачественного новообразования необходима инактивация гена-супрессора по обоим аллелям.

Двухэтапная модель онкогенеза Кнудсона была разработана в процессе наблюдения за активностью гена — супрессора опухолевого роста *RB*. При спорадических случаях ретинобластомы оба аллеля гена *RB* инактивированы. В случае семейной ретинобластомы ребенок получает один инактивированный аллель от родителей. Указанное обстоятельство объясняет тот факт, что семейная ретинобластома развивается в более раннем возрасте (для этого достаточно инактивации единственного нормального аллеля гена — супрессора опухолевого роста).

Другим важным белком — супрессором опухолевого роста считают p53. Последний получил название «стража генома», поскольку в случае повреждения хромосомы он блокирует деление клетки до завершения процесса репарации. При

невозможности репарации белок p53 инициирует апоптоз, клетка гибнет. Более 50 % всех опухолей имеют аномалии белка p53. Мутации гена *P53* имеют важное значение в развитии рака молочной железы, толстой кишки, легких, пищевода, желудка, яичников и предстательной железы, а также при некоторых видах глиом, сарком и лейкозов.

Синдромы, предрасполагающие к развитию злокачественных новообразований

Некоторые синдромы сочетаются с повышенным риском развития злокачественных новообразований; причиной тому служит ряд механизмов (табл. 585.2). Один из них включает инактивацию генов — супрессоров опухолевого роста (инактивация *RB* при семейной ретинобластоме). Доказано, что инактивация одного из аллелей гена *RB* во всех клетках больного с ретинобластомой сочетается с очень высоким риском остеосаркомы. Кроме того, синдром Ли-Фраумени, при котором наследуется один из мутантных аллелей гена *P53*, сопровождается повышенным риском саркомы, лейкоза и рака молочной железы, легких, костей и головного мозга. НФ, при котором наблюдают избыточную пролиферацию клеток — производных нейроэктодермы, способствует развитию нейрофибромы. Кроме того, у этих больных повышен риск злокачественной шванномы и феохромоцитомы. Для НФ характерен аутосомно-доминантный тип наследования, хотя около 50 % больных не имеют специфического семейного анамнеза из-за частых спонтанных мутаций гена *NF1*.

Иной механизм наследственной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований — дефекты репарации ДНК. Избыточное число нарушений в хромосомах наблюдают при синдроме Блума (карликовость + телеангиэктатическая эритема + гипогонадизм + умственная отсталость), атаксии-телеангиэктазии (детская атаксия с прогрессирующей дегенерацией двигательных нервов) и анемии Фанкони (карликовость + аномалии скелета и почек + панцитопения). Вследствие сниженной активности репарации хромосомных дефектов клетки накапливают измененные ДНК, что является главной причиной развития злокачественных новообразований, особенно лейкоза. Пигментная ксеродерма повышает риск рака кожи из-за накопления измененных молекул ДНК под

Таблица 585.2

Механизмы развития повышенного риска злокачественных новообразований у детей

Заболевание (механизм развития)	Опухоль	Комментарий
<i>Хромосомные нарушения</i>		
Делеция 11p в сочетании со спорадическим врожденным отсутствием радужки	Опухоль Вильмса	В большинстве случаев сочетается с аномалиями мочевых путей и половых органов, умственной отсталостью и мутацией гена <i>WT1</i>
Делеция 13q	Ретинобластома, саркома	Сочетается с умственной отсталостью и аномалиями развития скелета; тип наследования — аутосомно-доминантный; возможны спорадические мутации гена <i>RB1</i>
Трисомия 21	Лимфобластный и нелимфобластный лейкоз	Повышение риска злокачественного новообразования в 15 раз
Синдром Клайнфелтера (47,XXY)	Рак молочной железы, герминогенные опухоли экстрагонадной локализации	—
Дисгенезия гонад X0/YX	Гонадобластома	Показано хирургическое удаление гонад, поскольку риск их злокачественного поражения составляет 25 %
Трисомия 8	Миелодиспластический синдром	—
Синдром Нунан	Шваннома, миелодиспластический синдром	—
Моносомия 5 или 7	Миелодиспластический синдром	Злокачественным новообразованиям предшествуют повторные инфекции
<i>Дефекты репарации ДНК</i>		
Пигментная ксеродерма	Базальноклеточный, плоскоклеточный рак кожи	Аутосомно-рецессивный тип наследования; характерно нарушение репарации структурных изменений молекул ДНК под действием солнечного света
Анемия Фанкони	Лейкоз	Аутосомно-рецессивный тип наследования; риск развития ОМЛ составляет 10 %; характерны нарушение репарации ДНК и положительная диэпоксидановая проба
Синдром Блума	Лейкоз, лимфома	Аутосомно-рецессивный тип наследования; характерны нарушение репарации ДНК и высокий риск новообразований
Атаксия-телеангиэктазия	Лимфома, лейкоз	Аутосомно-рецессивный тип наследования; характерны нарушение репарации ДНК и высокая чувствительность к рентгеновскому излучению, а также препаратам радиомиметического действия
Синдром диспластических невусов	Меланома	Аутосомно-доминантный тип наследования
<i>Синдромы иммунодефицита</i>		
Синдром Вискотта–Олдрича	Лимфома, лейкоз	Имунодефицит; X-сцепленный рецессивный тип наследования
X-сцепленный иммунодефицит (болезнь Дункана)	Лимфома	Возбудитель — вирус Эпштейна–Барр
X-сцепленная агаммаглобулинемия	Лимфома, лейкоз	Имунодефицит
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	Лейкоз, лимфома	Имунодефицит; X-сцепленный рецессивный тип наследования
<i>Другие механизмы</i>		
НФ-1	Нейрофиброма, глиома зрительного нерва, неврома преддверно-улиткового нерва, астроцитомы, менингиома, феохромоцитомы, саркома	Аутосомно-доминантный тип наследования; мутация гена <i>NF1</i>

Окончание табл. 585.2

Заболевание (механизм развития)	Опухоль	Комментарий
НФ-2	Двусторонняя неврома преддверно-улиткового нерва, менингиома	Аутосомно-доминантный тип наследования, мутация гена <i>NF2</i>
Туберозный склероз	Фиброзно-ангиэктатический невус, рабдомиома миокарда	Аутосомно-доминантный тип наследования
Гемохроматоз	Печеночноклеточный рак	Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования; характерен цирроз печени
Ретинобластома	Саркома	Повышенный риск злокачественных новообразований через 10–20 лет; характерна мутация гена <i>RB1</i>
Гликогеноз I типа	Аденома печени	Аутосомно-рецессивный тип наследования; обычно сочетается с циррозом
Аденоматозный полипоз толстой кишки	Аденокарцинома толстой кишки	Аутосомно-доминантный тип наследования, характерна мутация гена <i>APC</i>
Синдром Гарднера	Аденокарцинома толстой кишки, опухоли черепа и мягких тканей	Аутосомно-доминантный тип наследования, характерна мутация гена <i>APC</i>
Синдром Пейтца–Егерса	Рак органов ЖКТ, новообразования яичников	Аутосомно-доминантный тип наследования
Гемигипертрофия синдром Беквита–Видемана	Опухоль Вильмса, гепатобластома, рак надпочечников	Риск развития опухоли 25 %, большую часть из них выявляют в первые 5 лет жизни
Тирозинемия, галактоземия	Рак печени	Нодулярный склероз, аутосомно-рецессивный тип наследования
МЭН I типа (синдром Вернера)	Аденома околощитовидных желез, опухоль из α -клеток островков поджелудочной железы, аденома гипофиза	Аутосомно-доминантный тип наследования, синдром Золлингера–Эллисона
МЭН II типа (синдром Сиппла)	Медулярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреоз, феохромоцитомы	Аутосомно-доминантный тип наследования; необходимо следить за уровнем кальцитонина и кальция
МЭН III типа (множественная неврома слизистых)	Неврома слизистых оболочек, феохромоцитомы, медулярный рак щитовидной железы, синдром Марфана, невропатия	Аутосомно-доминантный тип наследования
Синдром Ослера–Вебера–Рандю	Ангиома	Аутосомно-доминантный тип наследования
Синдром Гиппеля–Линдау	Гемангиобластома мозжечка и сетчатки, феохромоцитомы, рак почки	Аутосомно-доминантный тип наследования; механизм развития опухоли связан с мутацией гена – супрессора опухолевого роста <i>VHL</i>
Синдром семейного рака	Рак толстой кишки и матки	Аутосомно-доминантный тип наследования
Синдром Ли–Фраумени	Саркома костей, мягких тканей и молочных желез	Мутации гена – супрессора опухолевого роста <i>P53</i> ; аутосомно-доминантный тип наследования
Семейный рак молочной железы I и II типов	Рак молочных желез, яичников	Механизм развития злокачественного новообразования связан с нарушением репарации ДНК

Behrman R., Kliegman R. (eds.) Nelson Essentials of Pediatrics, 2nd ed. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1994.

действием УФ-излучения. Указанные заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Третий механизм наследственной предрасположенности к злокачественным новообразованиям – нарушение иммунного надзора. Данная группа включает синдром Вискотта–Олдрича,

тяжелый комбинированный иммунодефицит, общую переменную гипогаммаглобулинемию и X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. К наиболее частым типам злокачественных новообразований у этих больных относят лимфому и лейкоз. Эффективность лечения новообразований

у детей с иммунодефицитом значительно ниже по сравнению с детьми, имеющими нормальный иммунитет. Данное обстоятельство свидетельствует о значительной роли иммунной системы в вопросах лечения и профилактики рака.

Другие факторы онкогенеза

Вирусы. Доказано, что ряд вирусов принимает участие в патогенезе злокачественных новообразований. Около 30 лет назад выявили четкую связь между инфицированием вирусом Эпштейна–Барр и риском лимфомы Беркитта и рака носоглотки. Вместе с тем изолированное поражение данным вирусом недостаточно фактором для развития указанных новообразований. В меньшей степени вирус Эпштейна–Барр способствует развитию смешанно-клеточного варианта лимфогранулематоза, лимфоидного истощения и Т-клеточных лимфом. Последнее обстоятельство особенно интересно, поскольку вирус Эпштейна–Барр обычно не поражает Т-лимфоциты. Таким образом, данный вирус способствует развитию В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний у лиц с иммунодефицитом, особенно со СПИДом.

Другим примером роли вирусов в онкогенезе служит 200-кратное повышение риска печеночно-клеточного рака у взрослых и детей с хроническим вирусным гепатитом В. Латентный период от момента инфицирования вирусом до развития печеночно-клеточного рака у взрослых составляет около 20 лет, однако в случае внутриутробного заражения плода первые признаки новообразования способны развиться через 6–7 лет. Дополнительные факторы онкогенеза в данном случае окончательно не выяснены. Риск печеночно-клеточного рака и лимфомы селезенки повышен также при инфицировании вирусом гепатита С.

Вирус папилломы человека обнаруживают у большинства больных раком шейки матки. Особенно опасны в этом отношении вирусы папилломы типов 16, 18 и (реже) 31, 33, 35, 45 и 56. Вместе с тем вирусы папилломы типов 6 и 11, вызывающие остроконечные кондиломы, имеют крайне низкий онкогенный потенциал. По аналогии с другими сходными заболеваниями инфицирование вирусом не является достаточным фактором для развития злокачественного новообразования. Механизм онкогенного действия вируса папилломы человека типа 19 связан с мутацией генов — супрессоров

опухолевого роста (*P53* и *RB*) и последующим нарушением нормального цикла деления клетки на границе периодов G_1 и S , а также на границе периода G_2 и митоза.

Герпесвирус человека типа 8 повышает вероятность развития саркомы Капоши, первичной лимфомы серозных оболочек, плазмоклеточного варианта синдрома Каслмана, которые наиболее распространены у лиц со СПИДом. Т-лимфотропный вирус человека типа 1 сочетается с Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых.

Геномный импринтинг. В ряде случаев онкогенез связан с геномным импринтингом — избирательной инактивацией одного или двух аллелей определенного гена. Инактивированный ген может наследоваться как от отца, так и от матери. К примеру, в норме материнский ген ИФР-2 (рецептор к инсулиноподобному фактору роста типа 2) инактивирован в результате метилирования группы цитозин–гуанин (Ц–Г), расположенной неподалеку от промотора данного гена. Транскрипция гена в подобных условиях невозможна. В ряде случаев у больных с опухолью Вильмса наблюдают потерю метилирования материнского гена ИФР-2, что, в свою очередь, проявляется его нормальной транскрипцией. В то же время ген *H19*, функция которого до конца не изучена, приобретает указанную метильную группу, что приводит к торможению его транскрипции. Синдром Беквита–Видемана, который проявляется макросомией, макроглоссией, гемигипертрофией, грыжей пупочного канатика и аномалией почек, сочетается с повышенным риском опухоли Вильмса, гепатобластомы, рабдомиосаркомы, нейробластомы и рака коры надпочечников. Повышенный риск развития рака связан также с нарушением метилирования генов в локусе 11p15.

Теломераза. Теломера — это концевые участки хромосомы, которые выполняют функцию ее стабилизации, защиты от повреждений и транслокаций. Теломеразная последовательность ДНК состоит из нескольких десятков или тысяч повторов шести нуклеотидов — ТTAGGG. В процессе репликации ДНК происходит прогрессирующее укорочение длины теломеры — проявление старения клетки. Экспрессия теломеразы — обратной транскриптазы, обеспечивающей репликацию теломер, — приводит к значительному увеличению числа потенциальных делений клетки. Терапия, направленная на торможение теломеразы, приводит к гибели опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

- Butel J. S.* Viral carcinogenesis; Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000; 21: 405–26.
- Heider M. N., Wisman G. B., van der Zee G. J.* Telomerase and telomeres: From basic science to cancer treatment. *Cancer Invest* 2002; 20: 82–101.
- Momparler R. L., Boverzis V.* DNA methylation and cancer. *J Cell Physiol* 2000; 183: 145–54.

Глава 586

Принципы диагностики

Арчи Блэйр (*Archie Bleyer*)

Диагностика злокачественных и угрожающих жизни доброкачественных опухолей у детей и подростков основана на сборе жалоб и физикальном обследовании. В дополнение к очевидным проявлениям

новообразования необходимо также обращать внимание на малые признаки, которые в ряде случаев могут оказаться весьма информативными. Особый такт следует проявлять в процессе общения с родителями и детьми при сообщении диагноза.

Симптомы и признаки

В отличие от взрослых, у которых изучены классические проявления злокачественного процесса, у детей эти симптомы выражены менее значительно. В табл. 586.1 приведено 10 основных ранних признаков злокачественного новообразования у детей. Отсутствие четких критериев диагностики рака в педиатрии можно объяснить различными факторами. Во-первых, большая часть опухолей детского возраста развивается из паренхимы внутренних органов, а злокачественные опухоли кожных покровов и протоков желез довольно редки. Кроме того, около 80 % детских опухолей при постановке диагноза имеют метастазы, которые способны изменить

Таблица 586.1

Основные наиболее частые признаки рака у детей и взрослых

Взрослые (Американское общество борьбы с раком, 1950-е годы)	Дети (University of Texas MD Anderson Cancer Center)
Нарушение акта дефекации и мочеиспускания	Объемное образование в брюшной полости
Наличие крови в стуле	Длительная лимфаденопатия
Объемное образование молочной железы или иной локализации	Нарушение кроветворения
Охриплость голоса или мучительный кашель	Характерные неврологические нарушения
Затруднение глотания	Повышение ВЧД
Выраженный некупируемый болевой синдром	Диффузное увеличение мозга
Изменение размеров бородавок и родинок	Экзофтальм
	Нарушение зрачковой реакции на свет
	Односторонний отек или боль в коленном либо плечевом суставе
	Кровотечение из влагилица или объемное образование половых органов

Таблица 586.2

Редкие симптомы рака у детей

Признаки, обусловленные опухолью	Признаки, опосредованно связанные с опухолью
Синдром верхней полой вены	Хроническая диарея
Подкожные узлы	Оπισотонус
Лейкемоидные реакции	Задержка развития
Миастения	Синдром Кушинга
Гетерохромия радужки	Псевдомышечная дистрофия

Vietti T. J., Steuber C. P. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 149–59; с изменениями.

типичную картину заболевания. Тот же показатель для взрослых составляет всего 20 %. Существует несколько дополнительных диагностических признаков опухоли детского возраста, которые более редки (табл. 586.2).

При этом диффузное увеличение моста мозга по данным рентгенологического исследования (чаще всего — МРТ) служит патогномичным признаком злокачественного новообразования мозга — астроцитомы (рис. 586.1). Биопсия мозга в данном случае не показана из-за высокого риска оперативного вмешательства, поэтому лечение начинают только на основании данных лучевых методов исследования. Нарушение 2- или 3-росткового кроветворения свидетельствует о возможном развитии гемобластоза. Белый зрачковый рефлекс (рис. 586.2) в отличие от нормального красного рефлекса в ответ на внезапный свет — патогномичный признак ретинобластомы. Вместе с тем данный признак наблюдается при астроцитарной гамартоме, болезни Коутса (наружный экссудативный ретинит) и гиперплазии задних отделов стекловидного тела.



Рис. 586.1. Опухоль ствола мозга по данным МРТ (Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al. Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996)

Физикальное обследование. В процессе физикального обследования необходимо обращать пристальное внимание на те органы и ткани, в которых развитие опухолей детского возраста наиболее вероятно (табл. 586.3). На практике рекомендуют использовать правило четырех «В» (blood, brain, belly and bone) — поражение крови, головного мозга, органов брюшной полости и костей скелета.



Рис. 586.2. Белый зрачковый рефлекс (Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al. Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996)

Таблица 586.3

Наиболее распространенная локализация опухолей детского возраста

Тип опухоли	Доля от общего числа опухолей (%)
Система кроветворения	44
Нервная система	29
Эмбриональные опухоли	12
Соединительная ткань	10

К характерным признакам поражения системы крови относят: 1) бледность как проявление анемии; 2) кровотечения, геморрагическую сыпь и экхимозы, свидетельствующие о тромбоцитопении и развитии ДВС; 3) флегмону и другие инфекционные осложнения вследствие лейкопении; 4) подкожные узлы как проявление лейкоцитоза; 5) другие нарушения структуры и функции форменных элементов крови. Поражение лимфатической системы включает лимфаденопатию (рис. 586.3), синдром верхней полой вены, а также угнетение дыхания в положении ребенка на спине вследствие объемного образования переднего верхнего средостения либо увеличенной вилочковой железы (рис. 586.4). Увеличение шейных лимфатических узлов характерно для детей с инфекционными заболеваниями и больных с лимфомой. Непрерывное увеличение лимфатических узлов, в большинстве случаев безболезненных, является характерным признаком лимфомы и служит показанием для их биопсии.

Поражение ЦНС при опухолях у детей проявляется нарушением сознания, параличом глазодвигательных нервов и повышением ВЧД; в по-

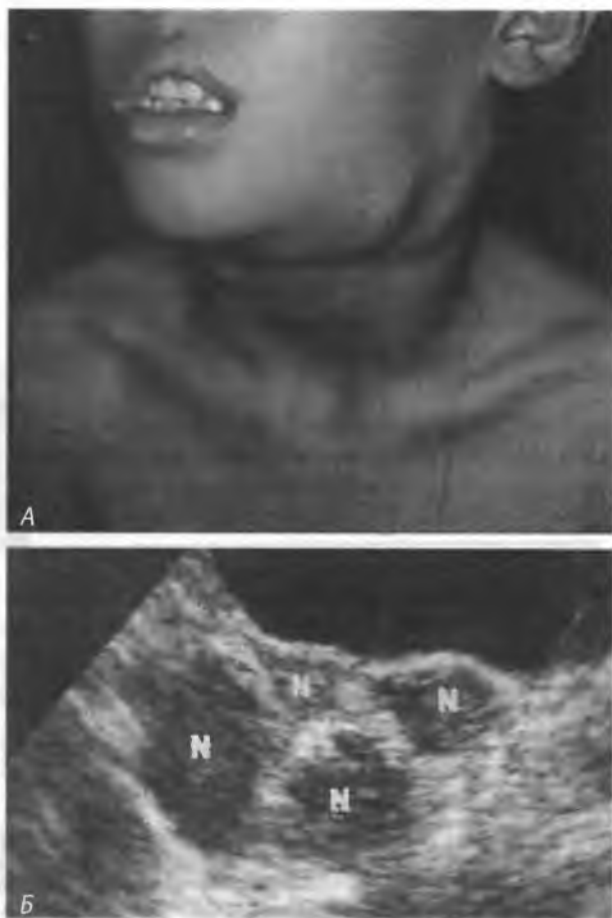


Рис. 586.3. (А) Внешний вид ребенка с шейной лимфаденопатией. (Б) Шейная лимфаденопатия по данным УЗИ (N — увеличенные лимфатические узлы) (Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al. Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996)

следнем случае отмечают отек диска зрительного нерва (рис. 586.5). Любая очаговая неврологическая симптоматика, особенно с выпадением функции черепных нервов, может свидетельствовать о новообразовании мозга и должна привлекать пристальное внимание.

Аномалии эмбрионального развития могут проявляться спланхномегалией или объемным образованием в брюшной полости. Объемное образование любой локализации следует расценивать как проявление новообразования до тех пор, пока не будет доказано обратное. Как уже было сказано выше, характерный признак ретинобластомы — белый зрачковый рефлекс (см. рис. 586.2). Кроме того, нейробластома у новорожденных проявляется



Рис. 586.4. Рентгенограмма грудной клетки при лимфоме. Объемное образование в переднем верхнем средостении (Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al. Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996)



Рис. 586.5. Отек диска зрительного нерва (Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al. Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996)

красными, коричневыми или фиолетовыми узлами на коже в сочетании с геморрагической сыпью («олады с черникой»). Объемное образование в крестцово-копчиковой области в большинстве случаев служит проявлением тератомы, склонной к злокачественной трансформации.

Клинические проявления опухолей в зависимости от возраста. Частота определенного типа опухолей детского возраста зависит от возраста, поэтому данный фактор необходимо учитывать

при сборе анамнеза и физикальном обследовании. Эмбриональные опухоли, включая нейробластому, развиваются преимущественно в первые 2 года жизни (см. рис. 584.2). В возрасте 2–5 лет у детей наиболее распространены острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома и глиома. В подростковом периоде пик заболеваемости приходится на опухоли костей, лимфогранулематоз, опухоли гонад и соединительной ткани.

Итак, у детей до 2 лет особое внимание следует обращать на эмбриональные опухоли и опухоли брюшной полости (например, опухоль Вильмса, ретинобластома, тератома, нейробластома и опухоли печени), а у детей дошкольного и раннего школьного возраста — на лейкозы, лимфому и опухоли мозга. У подростков следует ожидать развития саркомы, лимфогранулематоза, злокачественных новообразований гонад и половых органов.

Значимость ранней диагностики опухолей

Ранняя диагностика опухолей у детей особенно важна, так как большая часть из них хорошо излечивается. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение и повысить тем самым его эффективность. Поскольку педиатры и терапевты редко сталкиваются с опухолями у детей, в каждом случае необычного заболевания необходимо иметь в виду возможное новообразование.

В ряде случаев вероятна поздняя диагностика. Так, например, главным проявлением остеосаркомы и саркомы Юинга служит локальный болевой синдром, обычно возникающий в возрасте 10–20 лет — время повышенной активности ребенка, поэтому симптомы опухоли чаще расценивают как проявление травмы. Своевременное рентгенологическое исследование позволяет поставить точный диагноз. Симптомы опухоли носоглотки и среднего уха напоминают проявление их инфекционного поражения. Длительный болевой синдром, выделения из носа, отек заглоточного пространства и тризм жевательных мышц свидетельствуют о возможности злокачественного новообразования.

К ранним признакам лейкоза относят субфебрильную лихорадку и болевой синдром в костях и суставах. Даже при отсутствии бластных клеток в периферической крови нормоцитарная анемия и легкая тромбоцитопения служат показанием к биопсии костного мозга. Объемное образование

любой локализации у новорожденных относят к характерному проявлению опухоли.

Стадии опухоли

Основная цель исследования при подозрении на злокачественное новообразование — определить гистологическое строение и распространенность возможной опухоли. Предварительный диагноз может зависеть также от возраста больного, симптомов заболевания и локализации объемного образования. Перед биопсией проводят тщательный поиск возможных метастазов. Для выбора способа оперативного вмешательства важно оценить степень диссеминации опухоли. Объем диагностических исследований в предоперационном периоде зависит от предварительного диагноза. Отдаленные метастазы оценивают с помощью КТ и МРТ, а также стеральной пункции и трепанобиопсии. Данные обследования используют для определения стадии опухоли, прогноза заболевания и выбора тактики лечения.

Гистологическое строение опухоли

Основным методом диагностики опухоли служит гистологическое исследование ее биоптата. В каждом случае необходим достаточный объем ткани для всех видов исследования. При подозрении на лимфому свежий образец биопсии используют для специальных исследований. В ряде случаев точная оценка строения опухоли может быть длительной.

Существуют разнообразные способы биопсии объемного образования; как правило, материал для гистологического исследования получают с помощью аспирации; в этом случае необходимость большого оперативного вмешательства отсутствует. Вместе с тем, чем меньше объем вмешательства в процессе биопсии, тем выше должна быть квалификация патоморфолога и радиолога. Эндоскопические методы диагностики применяют в случаях объемного образования в брюшной и грудной полости. В ходе биопсии либо другого диагностического оперативного вмешательства хирург оценивает регионарную и отдаленную диссеминацию опухоли. При тотальной (инцизионной) биопсии патоморфолог определяет состояние краев резекции на микроскопическом уровне, поскольку эта информация крайне важна для выбора последующей тактики лечения.

Объяснение диагностической тактики детям и их родителям. Тактику диагностики и лечения необходимо доходчиво объяснять родителям пациента и, по возможности, самому ребенку. Для врача крайне важно сообщить всю доступную информацию о состоянии ребенка и прогнозе его заболевания. От ребенка не следует скрывать подробности лечения, особенно если он желает об этом знать. Кроме того, важно информировать семью о возможных неблагоприятных последствиях лечения — ампутации конечности, потере волос в процессе химиотерапии, а также о временном или постоянном нарушении функции тех или других органов. Вероятность летального исхода следует сообщать ребенку лишь в том случае, если он достаточно подрос. Чаще всего приходится несколько раз объяснять потрясенным родителям состояние больного ребенка, поскольку они отказываются в это верить. В процессе всего лечения пациентам, родителям, близким родственникам и даже медицинскому персоналу может потребоваться психологическая помощь для борьбы с беспокойством, депрессией, чувством вины и раздражения. Для этого привлекаются работники социальной сферы, психологи и психиатры, а также специально обученные педагоги.

ЛИТЕРАТУРА

- Sinniah D., D'Angio G. J., Chatten J. et al.* Atlas of Pediatric Oncology. — London: Arnold, 1996.
- Triche T. J.* Pathology and molecular diagnosis of pediatric malignancies. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- Vietti T. J., Steuber C. P.* Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 149–59.

Глава 587

Принципы лечения

Арчи Блэйр (*Archie Bleyer*)

Лечение опухолей детского возраста включает комплексный подход. Для подбора адекватной терапии необходим точный диагноз заболевания, который включает гистологический тип опухоли, ее стадию

и распространенность с учетом факторов прогноза, возможности рецидива и поздних побочных эффектов как самого заболевания, так и его лечения. Каждый случай злокачественного новообразования у ребенка должен консультировать консилиум врачей: детский онколог, патоморфолог, радиолог, диетолог, психолог, фармаколог и даже социальный работник.

Эффективность лечения первичной опухоли значительно выше по сравнению с рецидивом, поэтому в каждом случае стараются свести риск последнего к минимуму. При подозрении на опухоль ребенка немедленно направляют в специализированный центр. Перечень таких центров для Северной Америки приведен на официальных веб-сайтах Группы по изучению опухолей в педиатрии (www.childrensoncologygroup.org) и Национального института рака (www.cancer.net.nci.nih.gov). Выдающиеся достижения в лечении детских опухолей последних 30 лет были связаны с активным участием как больных, так и врачей в клинических исследованиях этих организаций. Благодаря работе Национальной организации по клиническим исследованиям в онкологии США детская смертность от онкологических заболеваний в возрасте до 15 лет была снижена на 80 %, несмотря на то что общая заболеваемость за указанный период времени лишь повышалась (рис. 587.1). Столь выдающиеся достижения явились следствием совместных усилий врачей и исследователей различных специальностей и лечебных учреждений.

Диагностика и оценка стадии опухоли

Обязательным условием для начала лечения является постановка точного диагноза с указанием стадии опухоли. От гистологического ее типа зависит назначение тех или других противоопухолевых препаратов, а от стадии опухоли — ее прогноз. Естественно, что чем лучше прогноз заболевания, тем меньше дозы назначаемой лучевой или химиотерапии и короче курс лечения. Кроме того, в таких случаях показана монотерапия (лучевая, химиотерапия или оперативное вмешательство). Таким образом, точная диагностика позволяет избежать неоправданного назначения чрезмерных доз препаратов с большим числом побочных эффектов. Лечение за пределами специализированного стационара еще сильнее повышает риск неблагоприятных

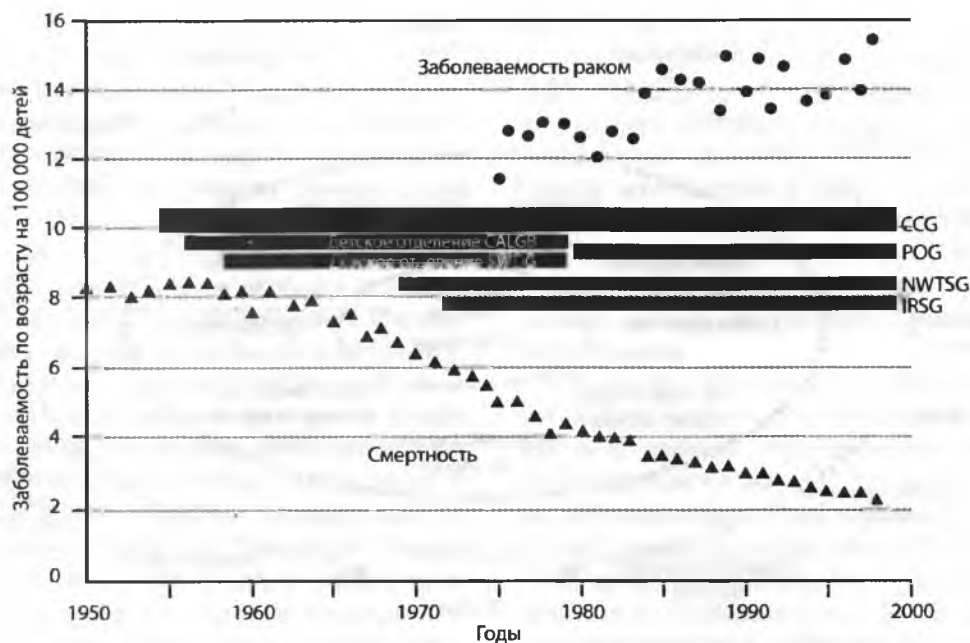


Рис. 587.1. Смертность и общая заболеваемость раком детей до 15 лет с 1950 по 2000 г. Горизонтальные отрезки на графике — длительность отдельных программ. С 1955 г. и по настоящее время работает Группа по борьбе с детскими опухолями (CCG). Несколько позже была образована Группа по изучению онкологии в педиатрии (POG), которая произошла из детского отделения Юго-западной онкологической группы (SWOG) и детского отделения Группы В по изучению острых лейкозов (CALGB), а также Национальная группа по изучению опухоли Вильмса (NWTSG) и Группа по изучению рабдомиосаркомы (IRSG). Треугольники — ежегодный уровень смертности, кружочки — заболеваемость (Ries L. A. G., Eisner M. P., Kosary C. L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1999. — Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002. http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/)

последствий высокодозного лечения. Вместе с тем недостаточные дозы препаратов способствуют развитию рецидивов.

Диагностика солидных опухолей основана в первую очередь на данных лучевых методов исследования. КТ, ПМР и ПЭТ, а также сцинтиграфию и УЗИ используют для оценки опухоли не только до начала лечения, но и по прошествии некоторого времени после него. Кроме того, скорость и полнота развития эффекта после специфического лечения позволяют внести в него своевременные коррективы. Перед рядом исследований детям необходимо назначать седативные препараты.

Достижения патоморфологических и лабораторных методов исследования последних лет способствуют повышению точности диагностики опухолей у детей. Так, цитологическое исследование аспирационного биоптата позволяет избежать больших оперативных вмешательств и необходимости пребывания в крупном хирургическом стационаре. Все большее распространение среди

детских онкологов получает использование карт сторожевых лимфатических узлов. Радикальность операции оценивают путем патоморфологического исследования краев резекции на замороженных срезах.

Комплексное лечение с привлечением врачей различных специальностей

Для диагностики и лечения опухолей детского возраста привлекаются специалисты различных специальностей. Основные и дополнительные методы диагностики и лечения представлены на рис. 587.2. Основной метод лечения — химиотерапия, несколько реже используются хирургическое лечение, лучевая терапия и биологические методы (рис. 587.3).

Для лечения лейкоза у детей обычно применяют только химиотерапию; лучевую терапию назначают для профилактики и лечения поражения



Рис. 587.2. Комплексное лечение детей с опухолевыми заболеваниями. *Внутренний круг* — основные методы диагностики и лечения опухолей, *наружный круг* — дополнительные лечебные мероприятия

головного и спинного мозга. Большую часть детей с лимфомой лечат с помощью полихимиотерапии. Исключение составляет нелимфобластная лимфома, которая поддается лечению с помощью лучевой терапии, а также резецируемая первичная лимфома Беркитта брюшной полости, при которой показано хирургическое лечение. Местная лучевая терапия и хирургическое лечение — важный компонент ведения больных с солидными опухолями, включая лимфогранулематоз, однако системная полихимиотерапия необходима в большинстве случаев в связи с обширной диссеминацией опухоли независимо от наличия метастазов. Избавиться от крупных остаточных опухолей после хирургического лечения с помощью только полихимиотерапии обычно не удастся, однако одновременное использование всех трех направлений в лечении опухолей у детей не распространено (см. рис. 587.3). К сожалению, большая часть эффективных противоопухолевых средств характеризуется низким терапевтическим индексом (отношение терапевтической дозы к токсической), поэтому избежать всех побочных эффектов лечения обычно не удается.

В последнее десятилетие широкое распространение получил биологический метод лечения некоторых видов опухолей (см. рис. 587.3), включая иммунотерапию, иммуномодуляторы или препараты

эндогенных веществ в высоких дозах, вызывающих терапевтический эффект, например препараты ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе, моноклональные антитела при некоторых вариантах лимфогранулематоза, а также иматиниба мезилат при хроническом миелолейкозе и метастазах ^{131}I -бензилгуанидин при нейробластоме.



Рис. 587.3. Основные направления лечения детей с опухолями. Относительная величина окружности отражает роль того или иного направления лечения

Химиотерапию новообразований у детей используют шире, потому что у них она вызывает меньше побочных эффектов и более эффективна, чем у взрослых. Вместе с тем поздние неблагоприятные последствия лучевой терапии выражены у детей более значительно, поэтому данный метод применяют в педиатрии крайне редко.

Лечение опухолей проводят по возможности в амбулаторных условиях: дети продолжают жить дома и ходить в школу, пока это возможно. Последние технические достижения позволили претворить это правило в жизнь, поскольку изобретение носимых дозаторов лекарственных препаратов, новых схем химиотерапии для перорального применения и современных систем автономного наблюдения за состоянием больных позволяет минимизировать время пребывания больных в стационаре. Вместе с тем в течение первого года после постановки диагноза ребенку зачастую приходится пропускать большую часть занятий из-за высокой интенсивности схем лечения, выраженных побочных эффектов препаратов либо общего тяжелого состояния. В случае длительного пребывания ребенка в стационаре необходимы учебные классы при больнице.

Развитию избирательной высокоэффективной терапии опухолей у детей и взрослых препятствует недостаточное понимание молекулярных механизмов злокачественной трансформации клеток. Дополнительной помехой служит первичная (спонтанная) и вторичная (возникшая в процессе химиотерапии) резистентность к противоопухолевым препаратам и лучевой терапии.

Химиотерапия

Химиотерапия — это наиболее распространенное направление лечения онкологических заболеваний в педиатрии (см. рис. 587.3). В большинстве случаев схемы химиотерапии включают несколько препаратов, поскольку монотерапия редко приводит к полной ремиссии, например схема VAC (винкристин + доксорубин [адриамицин] + дактиномицин [циклофосфамид]), СНОР (циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон). Препараты для полихимиотерапии подбирают таким образом, чтобы они имели различные механизмы действия, а побочные эффекты не суммировались. Так, первыми схемами полихимиотерапии для лечения лейкоза у детей были РОМР (меркаптопурин + винкристин + метотрексат + преднизолон),

VAMP (винкристин + доксорубин + метотрексат + преднизолон) и МОРР (хлорметин + винкристин + преднизолон + прокарбазин). Чаще всего используют противоопухолевые препараты различных групп (алкилирующие средства, антиметаболиты, антибиотики, гормоны, растительные препараты и ингибиторы топоизомеразы) (табл. 587.1 и 587.2). Повышенная метаболическая активность, а также скорость деления злокачественных клеток делают их наиболее чувствительными к действию цитостатиков.

Поскольку большая часть противоопухолевых препаратов влияет на деление клеток, побочные эффекты связаны с нарушением пролиферации здоровых тканей (табл. 587.3). Наиболее подвержены действию этих препаратов быстро обновляющиеся клеточные популяции: костный мозг, слизистая оболочка ротовой полости и кишечника, эпидермис, гепатоциты и сперматогонии. К наиболее распространенным ранним побочным эффектам противоопухолевых препаратов относят угнетение кроветворения (наибольшее значение имеет нейтропения и тромбоцитопения), иммунодефицит, тошноту и рвоту, нарушение функции печени, стоматит и воспаление слизистой оболочки нижних отделов ЖКТ, дерматит и алопецию. К счастью, ранние побочные эффекты противоопухолевых препаратов в большинстве случаев обратимы и довольно быстро регрессируют. К угрожающим жизни побочным эффектам относят тяжелую нейтропению с последующими инфекционными осложнениями (в том числе фунгией, грибковой пневмонией и сепсисом, возможным при постановке венозного катетера), а также поражение сердца под действием антрациклинов (доксорубин и даунорубин) и почечную недостаточность как следствие применения препаратов платины.

Наименее подвержены действию противоопухолевых препаратов медленно делящиеся или не делящиеся клетки (нейроны, миоциты, клетки соединительной ткани и костей). Вместе с тем у детей эти клетки продолжают делиться, хотя и несколько медленнее по сравнению с эпителиоцитами либо клетками костного мозга. Некоторые химиотерапевтические препараты оказывают прямое токсическое действие на конкретные органы и системы, которое наиболее выражено у взрослых. Так, например, у детей не вызывает нейротоксического эффекта винкристин и метотрексат, не оказывают токсического воздействия на сердце антрациклины.

Таблица 587.1

Противоопухолевые препараты для лечения солидных опухолей в педиатрии

Препарат	Тип опухоли								
	Опухоль мозга	Нейробластома	Опухоль Вильмса	Остеосаркома	Саркома Юинга	Раβδοмиосаркома	Ретинобластома	Гепатобластома	Рак яичек
<i>Антиметаболиты</i>									
Метотрексат в высоких дозах	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Цитарабин		-	-	-	-	-	-	-	-
Фторурацил	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>Алкилирующие препараты</i>									
Циклофосамид	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ифосфамид	+	#	+	+	+	+	+	+	+
Хлорметин	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Хлорамбуцил	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Мелфалан*	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Бусульфан*	+	-	-	-	-	+	-	+	-
Триэтилентофосфамид (ти-оТЭФ)*	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Противоопухолевые антибиотики</i>									
Доксорубин (адриамицин)	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Дауномицин	-	#	+	-	+	+	-	-	-
Дактиномицин (актиномицин D)	-	-	+	#	+	+	+	+	+
Блеомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Винкаалкалоиды</i>									
Винкрестин	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Винбластин	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Винорельбин	-	-	-	-	+	+	-	-	-
<i>Прочие</i>									
Кортикостероиды	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ломустин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Дакарбазин	+	+	-	#	+	+	-	-	-
Прокарбазин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Цисплатин	+	+	+	+	-	#	+	+	+
Карбоплатин	+	+	#	-	-	-	#	+	+
Гидроксимочевина	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Этопозид	+	+	-	-	+	+	+	-	+

Примечание: «+» — использование препарата распространено; «-» — препарат обычно не используется; «#» — используется в качестве препарата 2-й линии или препарата замены.

* Высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга и стволовых клеток крови.

Химиотерапию дети переносят значительно легче, чем взрослые. Максимально переносимая доза в расчете на площадь поверхности или массу тела ребенка превышает этот показатель у взрослых для 70 % препаратов, равна ему для 15 % и ниже его также для 15 % препаратов. У всех исследованных

препаратов средняя переносимая доза для детей выше таковой для взрослых.

К перспективным методам лечения опухолей, которые пока не получили широкого распространения в педиатрии, относят применение моноклональных антител, противоопухолевых вакцин,

Таблица 587.2

Противоопухолевые препараты, используемые для лечения лейкозов и лимфом в педиатрии

Препараты	Лейкозы						Лимфомы			
	Пре-В-ОЛЛ	T-клеточный ОЛЛ	B-клеточный ОЛЛ	ОМЛ	ОПЛ	ХМЛ	Лимфо-бластная	B-клеточная Бер-китта	Крупно-клеточная	Лимфо-грануле-матоз
<i>Антиметаболиты</i>										
Метотрексат в низ-ких дозах	+	+	+	#	-	-	#	+	#	-
Метотрексат в высо-ких дозах	+	+	+	#	-	-	+	+	+	+
Меркаптопурин	+	+	+	#	-	-	#	#	#	-
Цитарабин	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Тиогуанин	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-
5-азациитидин	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>Алкилирующие препараты</i>										
Циклофосфамид	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Ифосфамид	#	#	#	-	-	-	#	#	#	+
Хлорметин	-	-	-	-	-	-	-	-	#	+
Хлорамбуцил	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Мелфалан*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бусульфан*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Триэтилентиофос-фамид (тиоТЭФ)*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Противоопухолевые антибиотики</i>										
Доксорубин (адриамицин)	+	+	+	+	-	-	+	#	+	+
Дауномицин	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Идарубин	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Дактиномицин (актиномицин D)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Блеомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	#	+
<i>Винкалалоиды</i>										
Винкристин	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Винбластин	-	-	-	-	-	-	#	#	+	+
<i>Прочие</i>										
Кортикостероиды	+	+	+	+	-	#	+	+	+	+
Ретиновая кислота	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Интерферон-α	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Ломустин	-	-	-	-	-	-	#	-	-	+
Дакарбазин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Прокарбазин	-	-	-	-	-	-	#	-	-	+
L-аспарагиназа	+	+	+	+	-	-	+	#	-	-
Цисплатин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	#
Карбоплатин	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Гидроксимочевина	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Этопозид	+	+	#	+	-	-	+	#	+	+

Примечание: ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; «+» — использование препарата распространено; «-» — препарат обычно не используется; «#» — используется в качестве препарата 2-й линии или препарата замены.

* Высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга и стволовых клеток крови.

Таблица 587.3

Побочные эффекты противоопухолевых препаратов

Препарат	Распространенные побочные эффекты	Редкие побочные эффекты
<i>Антиметаболиты</i>		
Метотрексат	Угнетение кроветворения, гепатит и дерматит	Поражение нервной системы, пневмонит, цирроз печени
Цитарабин	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота	Поражение слизистых оболочек, гепатит, поражение нервной системы при интратекальном введении
6-тиогуанин	Угнетение кроветворения	Тошнота и рвота
6-меркаптопурин	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота, боль в животе, гепатит	Поражение слизистых оболочек
5-азациитидин	Тошнота и рвота, угнетение кроветворения	Гепатит
5-флуороурацил	Угнетение кроветворения, потеря аппетита, тошнота и рвота, поражение слизистых оболочек	Дерматит, алоpecia, гиперпигментация, мозжечковая атаксия
<i>Алкилирующие препараты</i>		
Циклофосфамид, ифосфамид	Угнетение кроветворения, геморрагический цистит, тошнота и рвота, алоpecia	Поражение слизистых оболочек, гиперпигментация, гипоосмолярность, бесплодие
Хлорметин	Тошнота и рвота, угнетение кроветворения	Поражение слизистых оболочек, алоpecia
Хлорамбуцил	Угнетение кроветворения	Тошнота и рвота, гепатит
Мелфалан	Угнетение кроветворения	Потеря аппетита, тошнота и рвота
Бусульфан	Угнетение кроветворения	Тошнота и рвота, алоpecia, гиперпигментация, пневмонит
<i>Антибиотики</i>		
Доксорубин, даунорубин, идарубин	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота, алоpecia, поражение слизистых оболочек	Поражение сердца
Дактиномицин (актиномицин D)	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота, алоpecia, поражение слизистых оболочек	Дерматит, гиперпигментация, усиление имеющегося лучевого дерматита
Блеомицин	Тошнота и рвота, дерматит, гиперпигментация, алоpecia	Пневмосклероз, поражение слизистых оболочек, аллергические реакции
<i>Винкаалкалоиды</i>		
Винкристин	Периферическая невропатия, боль в жевательных мышцах, запор, алоpecia	Кишечная непроходимость, поражение черепных нервов, судороги, угнетение кроветворения, гемолиз, гипоосмолярность
Винбластин	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота, поражение слизистых оболочек	Периферическая невропатия, алоpecia
<i>Прочие</i>		
Кортикостероиды	Синдром Кушинга, сахарный диабет, гипертензия, задержка роста	Гипокалиемия, миопатия, остеопороз, психоз, недостаточность надпочечников
Ломустин/кармустин	Тошнота и рвота, иммунодефицит, угнетение кроветворения	Гепатит, стоматит
Дакарбазин	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота, стоматит	Гепатит, алоpecia
Прокарбазин	Тошнота и рвота, угнетение кроветворения, сонливость и дерматит	Стоматит, периферическая нефропатия, судороги, миопатия/миалгия
L-аспарагиназа	Аллергические реакции, нарушение свертывания крови, гипергликемия, нарушение функции печени	Энцефалопатия, панкреатит, боль в животе
Цисплатин	Тошнота и рвота, поражение почек, ототоксическое действие	Угнетение кроветворения, судороги, поражение соматических и вегетативных нервов
Гидроксимочевина	Угнетение кроветворения	Тошнота и рвота, поражение слизистых оболочек, дерматит, алоpecia
Этопозид	Угнетение кроветворения, тошнота и рвота	Аллергические реакции, гипотензия

антисмысловых транскриптов ДНК и РНК, а также противоопухолевых препаратов, подавляющих ангиогенез.

Хирургические методы лечения

Оперативное вмешательство у ребенка должно включать самые современные методы хирургии и анестезии. Роль хирурга варьирует в зависимости от типа новообразования. У детей с солидными опухолями в большинстве случаев требуется полное ее удаление с гистологическим подтверждением отсутствия опухолевых клеток в ее краях. В подобных случаях прогноз для жизни в первую очередь зависит от возможности тотальной резекции и объема оперативного вмешательства.

За исключением опухолей ствола мозга и ретинобластомы, все солидные опухоли у детей требуют гистологического подтверждения диагноза, поэтому при подозрении на злокачественное новообразование показана его биопсия. Стадию ряда новообразований детского возраста определяют биопсией сторожевого лимфатического узла. При установке венозного катетера у детей, а также при его удалении и замене в случае инфицирования либо тромбоза крайне важно соблюдать все правила асептики (см. т. 3, гл. 233).

При соответствующих показаниях и удовлетворительном состоянии ребенка с помощью эндоскопически выполняют биопсию и резекцию опухоли, оценивают состояние краев резекции, разделение спаек и спленэктомия.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в детской практике применяется довольно редко из-за поздних побочных эффектов. В последнее время при адекватной седации и иммобилизации ребенка начали проводить лучевую терапию узким пучком рентгеновских лучей, повторяющим форму опухоли, что позволяет минимально облучать здоровые ткани. Ранние побочные эффекты лучевой терапии менее выражены по сравнению с химиотерапией и зависят от части тела, подвергшейся облучению. К самому распространенному общему побочному эффекту относят лучевой дерматит, поскольку избежать облучения локального участка кожи не удается. Лучевая терапия органов ЖКТ сопровождается тошнотой, диареей и поражением слизистой оболочки. При

облучении черепа довольно часто бывает сонливость, а при облучении волосистой части головы — алопеция.

Наиболее распространенная схема лучевой терапии — облучение 5 раз в неделю в течение 4–7 нед. — зависит от необходимой дозы облучения и типа здоровой ткани в непосредственной близости от опухоли. Большая часть побочных эффектов развивается во 2-й половине курса лечения. Поздние побочные эффекты возможны через несколько месяцев или лет после окончания лечения и обычно зависят от дозы облучения; их клинические проявления связаны в первую очередь с областью лучевой терапии. Примером поздних побочных эффектов при облучении черепа или позвоночника может быть задержка роста, среднего мозга — эндокринные нарушения, грудной клетки — сердечная и дыхательная недостаточность, брюшной полости — спайки, а области таза — бесплодие.

Ранние побочные эффекты и их лечение

К ранним побочным эффектам лечения опухолей у детей относятся метаболические нарушения, угнетение кроветворения и нарушение иммунитета. Одновременная гибель большого количества клеток при крупных опухолях сопровождается нарушением функции почек вследствие образования кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах, что наиболее характерно для больных с лейкозом или лимфомами (в том числе с лимфомой Беркитта), но бывает и при солидных опухолях (гепатобластома, герминогенная опухоль или нейробластома). Перед началом лечения важно определить уровень мочевой кислоты и креатинина в крови, а при необходимости назначить инфузионную терапию и ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол). При **синдроме распада опухоли** гибель опухолевых клеток приводит к массивному выходу в кровеносное русло фосфатов и калия. При нарушенной функции почек развивается симптоматическая гиперкалиемия и гиперфосфатемия, а впоследствии — гипокальциемия.

Большинство химиотерапевтических препаратов способно вызвать угнетение кроветворения. Анемию лечат трансфузией эритроцитной массы, а тромбоцитопению — тромбоцитной. Детям, получающим иммунодепрессанты, показано пере-

ливание только облученных компонентов крови с целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Лейкопения менее 500 в 1 мкл значительно повышает риск угрожающих жизни инфекционных осложнений. Лихорадка у ребенка с лейкопенией служит показанием к его госпитализации в стационар и внутривенному введению антибиотиков широкого спектра действия до выявления специфического возбудителя и его чувствительности к конкретным антибиотикам (см. т. 3, гл. 232). Лечение продолжают до тех пор, пока не исчезнет лихорадка и не нормализуется уровень лейкоцитов. Лихорадка в течение 1 нед. и более на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия свидетельствует о возможности развития инфекции. У детей с иммунодефицитом наиболее распространена грибковая инфекция, вызванная *Aspergillus* и *Candida*. Оппортунистические инфекции (например, *Pneumocystis carinii*) способны вызвать пневмонию со смертельным исходом. При возможном иммунодефиците детям с профилактической целью назначают триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол).

В условиях иммунодефицита, обусловленного злокачественным новообразованием или его лечением, возможно развитие тяжелых вирусных инфекций. Живые противовирусные вакцины детям обычно не назначают. Если в процессе химиотерапии ребенок контактировал с человеком, больным ветряной оспой, ему проводят иммунизацию иммуноглобулином против вируса *varicella-zoster*. При развитии клинической картины ветряной оспы больного госпитализируют и внутривенно вводят ацикловир.

Крайне важно адекватное обезболивание пациентов. Лечение болевого синдрома при злокачественных новообразованиях изложено в соответствующем руководстве ВОЗ (см. т. 2, гл. 131).

В процессе противоопухолевого лечения дети теряют до 10 % массы тела в связи с ограниченным потреблением пищи из-за тошноты, стоматита или рвоты. Следует помнить, что потерю аппетита не рассматривают в качестве опасного признака заболевания. Истощение особенно вероятно у детей, получавших химиотерапию на область брюшной полости, головы, шеи, а также при высокодозной химиотерапии или облучении всего тела до трансплантации костного мозга. В ряде случаев детям назначают зондовое либо парентеральное питание.

Поздние побочные эффекты

Поражение здоровых тканей в условиях сниженного потенциала репарации приводит к длительному нарушению функции тех или иных органов. Так, поражение сердца вследствие применения антрациклинов способствует нарушению сократительной функции миокарда, а лейкоэнцефалопатия как следствие интратекального введения метотрексата либо облучения ЦНС в большинстве случаев обратима лишь частично.

Поздние побочные эффекты противоопухолевого лечения способны существенно нарушать качество жизни (табл. 587.4). Резекция новообразования, а также высокодозная лучевая терапия могут в итоге привести к ограничению или потере функции ряда органов. Некоторые последствия лучевой терапии, например неодинаковая длина конечностей, проявляются только у взрослого. Облучение эндокринных органов способно привести

Таблица 587.4

Поздние побочные эффекты противоопухолевого лечения

Побочный эффект	Возможная причина
Второе злокачественное новообразование	Генетическая предрасположенность, лучевая терапия, алкилирующие препараты
Сепсис	Спленэктомия
Поражение печени	Метотрексат, 6-меркаптопурин и лучевая терапия
Ампутация конечности	Оперативное вмешательство при остеогенной саркоме
Сколиоз	Лучевая терапия, хирургическое лечение
Остеонекроз (некроз головки бедренной кости)	Кортикостероиды, метотрексат
Нарушение функции легких (пневмофиброз)	Лучевая терапия, блеомицин, бусульфид, нитрозомочевина
Поражение сердца	Доксорубицин, даунорубицин и лучевая терапия
Лейкоэнцефалопатия	Облучение черепа, метотрексат
Когнитивные нарушения и снижение интеллекта	Облучение черепа, метотрексат
Бесплодие	Алкилирующие препараты и лучевая терапия
Недостаточность гипофиза	Облучение черепа
Катаракта	Кортикостероиды, облучение черепа
Гипотиреоз	Облучение шеи

к гипотиреозу, недостаточности функции гипофиза либо бесплодию. Облучение черепа в достаточных дозах приводит к неврологическим нарушениям, а поражение позвоночника — к задержке роста.

Необратимое поражение внутренних органов возможно и при химиотерапии. Особое внимание следует обращать на лейкоэнцефалопатию, вызванную метотрексатом в высоких дозах, бесплодие у юношей под действием циклофосфида, пневмосклероз при лечении блеомицином, панкреатит под действием аспарагиназы, нарушение функции почек под влиянием ифосфамида, нитрозомочевины и препаратов платины, а также потерю волос как следствие лечения цисплатином. Развитие указанных симптомов зависит от дозы препарата и в большинстве случаев необратимо. До начала и в процессе лечения крайне важно оценивать функцию указанных выше органов.

Возможно, одно из самых тяжелых осложнений — развитие второго злокачественного новообразования после успешного лечения первого. Риск этого осложнения повышается каждый год на 0,5 %, достигая 12 % через 25 лет после лечения. Лица, лечившиеся от рака в детском возрасте, должны осматриваться ежегодно на возможность поздних побочных эффектов лечения, в том числе развития других злокачественных новообразований.

Паллиативное лечение

На всех этапах злокачественного процесса основным принципом паллиативного лечения служит облегчение боли и страданий ребенка, а также обеспечение его всесторонней поддержки (см. т. 1, гл. 25). Боль — довольно распространенная жалоба детей со злокачественными новообразованиями; боль может вызвать сдавление и нарушение проходимости органа, метастазы в костной ткани, а также органическое поражение нервных сплетений. Согласно рекомендациям ВОЗ, лечение болевого синдрома должно включать несколько этапов. В каждом случае необходим выбор адекватного препарата, его дозы и пути введения. При постоянной боли в дополнение к плановым введениям должно быть предусмотрено введение дополнительных препаратов при усилении боли (см. т. 2, гл. 131). Профилактика и лечение побочных эффектов лечения в ряде случаев предполагает значительное снижение дозы анальгетиков.

Лечение умирающих заключается в смягчении страданий самого ребенка и родителей. В данной ситуации важно следовать пожеланиям семьи с учетом клинических, культурных и этических особенностей конкретного случая.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrassy R. J.* Pediatric Surgical Oncology. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- Andrassy R. J., Chwals W. J.* Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition* 1998; 14: 124–9.
- Bernstein M. L., Reaman G. H., Hirschfeld S.* Developmental therapeutics in childhood cancer. A perspective from the children's oncology group and the US Food and Drug Administration. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 1: 631–55.
- Blatt J., Dreyer Z. E., Bleyer A.* Late effects of childhood cancer and its treatment. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 1431–61.
- Bleyer W. A.* Principles of cancer chemotherapy in children. *Cancer Bull* 1992; 44: 461–9.
- Bleyer W. A.* The past and future of cancer in the young. *Pediatr Dent* 1995; 17: 285–90.
- Coppes M., Tubergen D. G., Arceci R. J.* Pediatric oncology in the 21st century: I and II. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 631–910.
- Neville H. L., Andrassy R. J., Lally K. P.* et al. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 961–4.
- Steen R. G., Mirro J. Jr.* Childhood Cancer: A Handbook from St. Jude Children's Research Hospital. — Cambridge, MA: Perseus, 2000.
- Weitman S., Kamen B. A.* Cancer chemotherapy and pharmacology in children. In: *Principles of Cancer Drug Pharmacology* / R. Shilsky, G. Milano, M. Ratain (eds.). — New York: Marcel Dekker, 1996.

Глава 588

Лейкозы

Дэвид Дж. Туберген (David G. Tubergen), Арчи Блэйр (Archie Bleyer)

Лейкоз — это группа наиболее распространенных злокачественных новообразований детского возраста, на долю которых приходится около 41 % опухолей у детей до 15 лет. В 2000 г. было заре-

гистрировано около 3600 случаев впервые выявленных случаев лейкоза у детей в США; при этом заболеваемость составила 4,1 случаев на 100 000 детей до 15 лет. 77 % лейкозов детского возраста составляет острый лимфобластный лейкоз, 11 % — острый миелоидный лейкоз, 2–3 % — хронический миелолейкоз и 1–2 % — ювенильный хронический миелолейкоз. Остальные 7–9 % случаев распределяются между другими видами острого и хронического лейкоза.

Лейкозом называют группу злокачественных новообразований, при которых генетические аномалии кроветворных клеток приводят к их клональной пролиферации. В результате дочерние клетки приобретают преимущество роста благодаря активации пролиферации, подавлению апоптоза либо вследствие обоих факторов. Клиническая картина, лабораторные данные и эффективность лечения зависят от типа лейкоза.

588.1. ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) детского возраста был первой диссеминированной злокачественной опухолью, которую удалось излечить. Впоследствии именно эта нозологическая форма стала моделью для диагностики, прогноза и лечения рака. В настоящее время доказано, что ОЛЛ — это гетерогенная группа злокачественных новообразований с различными генетическими нарушениями, клинической картиной и эффективностью лечения.

Эпидемиология. Ежегодно в США диагностируют около 2800 новых случаев ОЛЛ у детей. Пик заболеваемости приходится на возраст 2–6 лет; мальчики болеют несколько чаще, чем девочки. Указанный пик заболеваемости был впервые зарегистрирован несколько десятилетий назад среди белых детей развитых стран; впоследствии это правило подтвердилось среди черного населения США. ОЛЛ наиболее распространен у детей с генетическими нарушениями — синдромами Дауна, Блума, Фанкони и атаксией-телеангиэктазией.

В случае заболевания одного из однояйцовых близнецов риск поражения второго значительно повышается. При развитии ОЛЛ в первый год жизни этот риск достигает 100 %. Если первый близнец заболевает в возрасте 5–7 лет, риск поражения второго повышается вдвое по сравнению с остальной

популяцией независимо от генетической идентичности детей.

Этиология. В большинстве случаев причина ОЛЛ остается неизвестной, хотя в настоящее время изучено несколько генетических и экзогенных факторов, которые способствуют развитию заболевания в детском возрасте (бокс 588.1). Риск ОЛЛ повышен при облучении ребенка в период внутриутробного развития либо после рождения. Помимо ионизирующего излучения к факторам внешней среды можно отнести вирус Эпштейна–Барр, который повышает риск В-клеточного ОЛЛ в ряде развивающихся стран.

◆ Бокс 588.1. Факторы, способствующие развитию лейкозов у детей

Генетические факторы

- Синдром Дауна
- Синдром Фанкони
- Синдром Блума
- Анемия Даймонда–Блекфана
- Синдром Швахмана
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром Тернера
- Нейрофиброматоз
- Атаксия-телеангиэктазия
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Синдром Ли–Фраумени

Экзогенные факторы

- Ионизирующая радиация
- Лекарственные препараты
- Алкилирующие препараты
- Нитрозомочевина
- Эпиподофиллотоксины
- Контакт с бензолом
- Немолодой возраст матери

Патогенез. Классификация ОЛЛ основана на морфологических и фенотипических характеристиках злокачественных клеток костного мозга с учетом цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно морфологического исследования, однако для прогноза и выбора адекватного лечения часто требуются дополнительные методы. Наиболее агрессивное течение имеет L3-вариант ОЛЛ по классификации FAB (лейкоз Беркитта), который развивается из В-лимфоцитов. Около 85 % случаев ОЛЛ формируется из предшественников В-лимфоцитов, около

15 % — из Т-лимфоцитов и около 1 % — из зрелых В-лимфоцитов. Небольшой процент лейкозов у детей характеризуется наличием на поверхности клеток маркеров как миелоидного, так и лимфоидного ростков кроветворения.

У большинства больных ОЛЛ имеются хромосомные аномалии (табл. 588.1), тип которых — нарушение числа хромосом, транслокация либо делеция — важен для прогноза. Некоторые хромосомные аномалии, включая транслокацию t(9;22), служат показанием для дополнительного молекулярно-генетического исследования. Методы ПЦР и FISH позволяют оценить молекулярно-генетические нарушения и выявить минимальное число злокачественных клеток после лечения. К сожалению, повсеместного клинического применения данные методы пока не нашли.

Клинические проявления. Первые клинические проявления ОЛЛ обычно неспецифичны — отсутствие аппетита, утомляемость, раздражительность, а в ряде случаев — субфебрильная лихорадка и боль в костях и суставах нижних конечностей. При сборе анамнеза обычно сообщается об остром респираторном заболевании за 1–2 мес. до обращения к врачу. Значительно реже в клинической картине лишь боль в костях и суставах нижних конечностей, а также отек суставов на протяжении нескольких месяцев. С течением времени развиваются признаки поражения костного мозга — бледность, утомляемость, склонность к кровоподтекам,

носовые кровотечения, а также лихорадка вследствие инфекционных осложнений.

В процессе физикального обследования дети обычно апатичны, кожные покровы и слизистые оболочки бледные с пятнистой или петехиальной геморрагической сыпью. Вследствие избыточной пролиферации злокачественных клеток отмечается лимфаденопатия, спленомегалия и (реже) гепатомегалия. Пальпация костей скелета обычно болезненна, суставы отечны с выпотом в их полость. Повышение ВЧД свидетельствует о поражении головного мозга, развиваются отек диска зрительного нерва (см. рис. 586.5), кровоизлияния в сетчатку глаза и поражение черепных нервов. Дыхательная недостаточность обычно связана с анемией, однако она может быть и у детей с обструкцией дыхательных путей из-за крупного объемного образования в средостении, особенно у юношей с Т-клеточным ОЛЛ.

Диагностика. Диагностика ОЛЛ основана на данных общего анализа крови, свидетельствующих о поражении костного мозга. У большинства больных обнаруживают анемию и тромбоцитопению. В ряде случаев лейкозных клеток по данным общего анализа периферической крови обнаружить не удастся. Общий уровень лейкоцитов у больных с ОЛЛ обычно составляет менее 10 000 в 1 мкл, а лейкозные клетки напоминают атипичные лимфоциты, злокачественную природу последних определяют дополнительными исследованиями. Подо-

Таблица 588.1

Наиболее частые хромосомные нарушения у детей с острым лейкозом

Заболевание	Хромосомное нарушение	Прогноз
Пре-В-ОЛЛ	Трисомия 4 или 10 Транслокация t(12;21)	Благоприятный
Пре-В-ОЛЛ	Транслокация t(4;11)	Неблагоприятный
Пре-В-ОЛЛ	Транслокация t(9;22)	Неблагоприятный
В-клеточный ОЛЛ	Транслокация t(8;14)	Не влияет
ОЛЛ (без уточнений)	Избыточный набор хромосом	Благоприятный
ОЛЛ (без уточнений)	Недостаточный набор хромосом	Неблагоприятный
Острый миелоцитарный лейкоз, М1*	Транслокация t(8;21)	Благоприятный
Острый миелоцитарный лейкоз, М4*	Инверсия inv(16)	Благоприятный
Острый миелоцитарный лейкоз, М3*	Транслокация t(15;17)	Благоприятный
Острый миелоцитарный лейкоз (без уточнений)	Делеция del(7)	Неблагоприятный
Острый миелоцитарный лейкоз младенцев	Транслокация t(4;11)	Неблагоприятный

* Согласно классификации миелоцитарного лейкоза FAB (французской, американской и британской классификации) (см. табл. 588.2).

зрение на лейкоз по данным общего анализа крови служит показанием к немедленному исследованию костного мозга. В большинстве случаев достаточно стерильной пункции, но иногда необходима трепанобиопсия для более точного исследования либо исключения других возможных причин поражения костного мозга.

Критерий диагностики ОЛЛ при исследовании костного мозга — наличие более 25 % опухолевых клеток (лимфобластов). Дополнительную информацию для определения стадии ОЛЛ дает исследование СМЖ. Так, обнаружение лимфобластов либо повышенного уровня лимфоцитов в ней свидетельствует о поражении ЦНС или мозговых оболочек и служит показанием к дополнительной терапии. Диагностическую люмбальную пункцию обычно сочетают с первым интратекальным введением химиопрепарата, если диагноз лейкоза был установлен ранее по данным исследования костного мозга.

Дифференциальную диагностику ОЛЛ следует проводить с острым миелоидным лейкозом, сублейкемическим миелозом, врожденной и приобретенной апластической анемией, а также с другими злокачественными новообразованиями с поражением костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга, ретинобластома). Угнетение одного ростка кроветворения при талассемии, иммунной тромбоцитопении, а также врожденной и приобретенной нейтропении в большинстве случаев имеет сходную клиническую картину

с ОЛЛ; для уточнения диагноза обычно исследуют костный мозг. Дифференцировать ОЛЛ и инфекционный мононуклеоз помогает лимфаденопатия и внезапная лихорадка. Лихорадка в сочетании с отеком суставов характерна и для ревматоидного артрита. Указанные проявления также требуют исследования костного мозга.

Лечение. Самый главный фактор прогноза при ОЛЛ — лечение, поскольку при отсутствии эффективной терапии больной обречен на смерть. В связи с последними достижениями химиотерапии выживаемость детей с ОЛЛ значительно повысилась (рис. 588.1).

Лечение зависит от предполагаемого риска рецидива, различного в зависимости от варианта ОЛЛ. К наиболее важным факторам прогноза относят возраст больного при постановке диагноза, исходный уровень лейкоцитов периферической крови и скорость развития эффекта лечения (иными словами, скорость удаления бластных клеток из костного мозга и крови). В группу среднего риска относят детей в возрасте 1–10 лет, уровень лимфоцитов которых составляет менее 50 000/мкл, а в группу высокого риска — детей старше 10 лет с исходным уровнем лейкоцитов выше 50 000/мкл. Последние исследования показали, что больным из группы высокого риска показана высокодозная химиотерапия, причем эффект от ее применения превышает опасность побочных эффектов. Больные с транслокациями $t(9;22)$ и $t(4;11)$ имеют достаточно высокий риск рецидива опухоли неза-

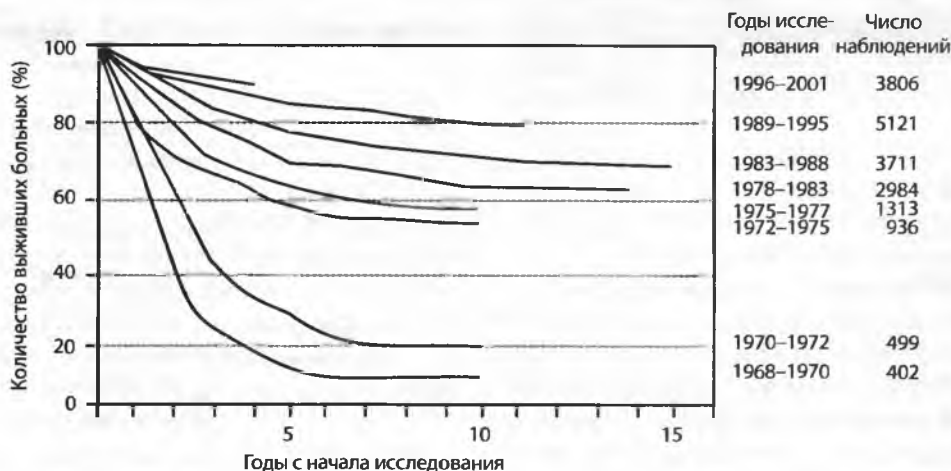


Рис. 588.1. Показатели выживаемости детей с ОЛЛ за последние 30 лет, по данным Группы по борьбе с детскими опухолями (COG) (Рисунок любезно предоставлен H. N. Sather.)

висимо от высокодозной химиотерапии. Ряд клиницистов показали целесообразность повышения дозы химиотерапевтического препарата в случае медленного развития эффекта от лечения.

В настоящее время большинство детей с ОЛЛ участвуют в национальных и международных исследованиях по изучению данной патологии. Первый этап лечения — **индукция ремиссии**; его цель заключается в удалении лейкозных клеток из костного мозга. Обычная схема химиотерапии рассчитана на 4 нед. и состоит из еженедельного введения винкристина, а также кортикостероида (дексаметазон или преднизолон) и аспарагиназы. При наличии аспарагиназы длительного действия достаточно ее однократное введение. В ряде случаев интратекально вводят метотрексат и/или цитарабин. Больным из группы высокого риска дополнительно назначают даунорубин 1 раз в неделю. Эта схема лечения позволяет добиться ремиссии в 98 % случаев (ремиссией называют снижение уровня бластных клеток костного мозга до 5 %, а также нормализацию уровня нейтрофилов и тромбоцитов в течение 4–5 нед. лечения). Интратекально препараты вводят дважды — при установлении диагноза и в период индукции ремиссии.

Второй этап лечения направлен на профилактику поздних рецидивов со стороны ЦНС; периодическое интратекальное введение препаратов сочетается с интенсивной системной химиотерапией. В результате второго этапа лечения вероятность поздних рецидивов со стороны ЦНС снижается до 5 %. Некоторым пациентам с высокой вероятностью поражения ЦНС назначают лучевую терапию головного и спинного мозга при наличии лимфобластов или повышенного уровня лейкоцитов в СМЖ при установлении диагноза.

По завершении индукции ремиссии больным назначают полихимиотерапию в течение 14–28 нед.; дозы и схемы лечения зависят от группы риска больного. Третий этап длится 2–3 года и носит название **поддержание ремиссии**. Он состоит из ежедневного применения меркаптопурина и еженедельного введения метотрексата в сочетании с прерывистыми курсами винкристина и кортикостероидов. При наличии у больного неблагоприятных факторов прогноза (например, транслокации t(9;22) — филадельфийской хромосомы), показана трансплантация костного мозга в период первой ремиссии. Следует отметить, что филадельфийская

хромосома при ОЛЛ напоминает таковую при хроническом миелолейкозе, однако не повторяет ее.

Лечение расценивают как неэффективное в случае рецидива заболевания. Развитие рецидива в костном мозге наблюдают у 15–20 % больных с ОЛЛ. Лечение этих пациентов заключается в назначении нового химиотерапевтического средства с последующей трансплантацией аллогенного костного мозга. Рецидив особенно опасен, если он развивается в процессе химиотерапии либо сразу после нее (см. т. 3, гл. 193).

Рецидив ОЛЛ со стороны ЦНС сопровождается повышением ВЧД, а также изолированным поражением черепных нервов. Диагноз подтверждает наличие лейкозных клеток в СМЖ, а также рентгенологическое исследование. Лечение включает интратекальное введение химиопрепаратов и краниоспинальное облучение. В ряде случаев показана системная полихимиотерапия из-за высокого риска рецидива в костном мозге.

Рецидив ОЛЛ со стороны яичек наблюдается у 1–2 % мальчиков и развивается, как правило, после завершения химиотерапии. Клиническое проявление рецидива — безболезненный отек одного или обоих яичек. Лечение включает системную химиотерапию и местное облучение, эффективность его обычно довольно высокая, поэтому выживаемость больных снижена незначительно.

Поддерживающее лечение. Эффективная терапия ОЛЛ высокими дозами химиотерапевтических средств в большинстве случаев сочетается с поддерживающим лечением. Вероятность развития синдрома распада опухоли у больных с большим объемом опухолевых клеток значительно повышена. Кроме того, тяжелое угнетение кроветворения в процессе химиотерапии требует трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной массы. Лихорадка у детей с нейтропенией служит показанием к неотложному применению антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах. В процессе химиотерапии и нескольких месяцев после нее проводят профилактику пневмоцистной пневмонии.

Новые способы лечения перевели ОЛЛ из ряда острых заболеваний с высокой летальностью в хронические. Вместе с тем длительное лечение влечет не только значительные материальные затраты, но и чрезмерное нервно-психическое напряжение как больного ребенка, так и его родителей. Кроме того, чем дольше курс лечения, тем выше вероятность побочных эффектов. Опытный гематолог-пе-

диатр должен предвидеть возможные осложнения лечения ОЛЛ, сокращая продолжительность терапии и повышая выживаемость больных.

Прогноз. Показатель 5-летней выживаемости детей с ОЛЛ в настоящее время составляет более 80 % (см. рис. 588.1). Наиболее значимыми факторами прогноза служат выбор оптимальной терапии в зависимости от варианта лейкоза, стадия заболевания, возраст больного, а также скорость развития эффекта после начального лечения. К неблагоприятным факторам прогноза относятся возраст ребенка в дебюте болезни до 1 года или более 10 лет, уровень лейкоцитов более 100 000 в 1 мкл, а также медленное развитие эффекта от лечения. Крайне неблагоприятный прогноз отмечают у больных с недостаточным набором хромосом, наличием филадельфийской хромосомы или транслокацией t(4;11). При наличии таких признаков, как избыточный набор хромосом, перестройка генов *TEL/AML1*, а также в случае быстрого развития эффекта лечения прогноз более благоприятный.

588.2. ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Эпидемиология. На долю острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) приходится 11 % общего числа лейкозов у детей в США; ежегодно регистрируется около 380 новых случаев этого заболевания среди детей. Один из вариантов ОМЛ — острый промиелоцитарный лейкоз — получил в ряде стран наибольшее распространение, частота других вариантов ОМЛ примерно одинакова. Ряд генетических аномалий характерен для ОМЛ, однако его четкие экзогенные или генетические факторы отсутствуют (см. табл. 588.1).

Патогенез. Характерным клиническим признаком ОМЛ служит наличие более 30 % бластных клеток с признаками миелоидного ростка кроветворения в стернальном пунктате и мазках-отпечатках биопсийного материала. Наиболее распространенной классификацией ОМЛ служит система FAB (табл. 588.2). Несмотря на то что указанная классификация учитывает только морфологические критерии клеток, современная диагностика опухоли включает поточную цитофлуориметрию для выявления поверхностных антигенов, а также хромосомные и молекулярно-генетические методы исследования.

Таблица 588.2

Классификация FAB острого миелоидного лейкоза

Вариант ОМЛ	Распространенное название
M1	Острый миелобластный лейкоз без зрелых клеток
M2	Острый миелобластный лейкоз с наличием зрелых клеток
M3	Острый промиелоцитарный лейкоз
M4	Острый миеломоноцитарный лейкоз
M5	Острый моноцитарный лейкоз
M6	Острый эритромиелоз (острый эритробластный лейкоз)
M7	Острый мегакариобластный лейкоз

Клинические проявления. Симптомы ОМЛ по аналогии с ОЛЛ обусловлены замещением костного мозга опухолевыми клетками с последующей недостаточностью костного мозга. Таким образом, для больных с ОМЛ характерны все проявления ОЛЛ, обусловленные подавлением функции костного мозга. Кроме того, ОМЛ имеет собственные клинические признаки: подкожные узелки, симптом «оладьев с черникой» (красные, коричневые или фиолетовые узлы в сочетании с геморрагической сыпью), инфильтрация десен, лабораторные проявления ДВС-синдрома, наиболее характерного для острого промиелоцитарного лейкоза, а также изолированные опухолевидные образования — лейкемиды (**хлорома**, или **гранулоцитарная саркома**). В ряде случаев лейкемиды развиваются и без поражения костного мозга у больных с M2-вариантом ОМЛ по классификации FAB или с транслокацией t(8;21).

Диагностика. В стернальном пунктате и трепанобиоптате у больных с ОМЛ повышено количество клеток костного мозга. С помощью реакции на миелопероксидазу можно выделить некоторые варианты лейкоза, а также подтвердить миелогенное происхождение этих клеток. В боксе 588.1 представлены хромосомные аномалии и молекулярно-генетические маркеры, характерные для некоторых вариантов ОМЛ.

Лечение. Высокодозная полихимиотерапия позволяет добиться ремиссии в 80 % случаев. Около 10 % больных ОМЛ погибает от инфекционных осложнений или кровотечения в процессе лечения. Трансплантация красного костного мозга или стволовых клеток крови от близких родственников после завершения полихимиотерапии позволяет

добиться длительной безрецидивной выживаемости у 60–70 % детей. При отсутствии подходящего донора костного мозга эффективность длительной химиотерапии значительно снижается, однако в ряде случаев и она способна привести к излечению больных.

Острый промиелоцитарный лейкоз с перестройкой гена рецептора ретиноевой кислоты высоко чувствителен к комбинированной терапии ретиноевой кислотой и антрациклинами. Данное обстоятельство делает необязательной трансплантацию костного мозга при достижении первой ремиссии.

Поддерживающее лечение ОМЛ проводят по тем же принципам, что и ОЛЛ. Длительная высокодозная полихимиотерапия способна привести к тяжелому угнетению кроветворения с последующими инфекционными осложнениями.

588.3. СИНДРОМ ДАУНА, ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром Дауна повышает риск развития острого лейкоза в 14 раз. Соотношение числа детей, страдающих ОЛЛ и ОМЛ, среди больных с синдромом Дауна аналогично таковому для основной популяции. Кроме того, эффективность лечения ОЛЛ у детей с синдромом Дауна не отличается от таковой у остального контингента соответствующего возраста. К сожалению, указанная генетическая аномалия повышает чувствительность больных к метотрексату и другим антиметаболитам, поэтому доза этих препаратов в процессе полихимиотерапии должна быть снижена. Прогноз больных с ОМЛ и синдромом Дауна значительно лучше по сравнению с лицами без генетических аномалий; безрецидивная выживаемость этих пациентов составила более 80 %. Кроме того, по завершении первого этапа — индукции ремиссии — поддерживающая химиотерапия требует меньших доз препаратов.

У новорожденных с синдромом Дауна часто развивается транзиторный лейкоз или миелопролиферативный синдром с лейкоцитозом, бластными клетками в периферической крови, а также анемией, тромбоцитопенией и гепатоспленомегалией. Эти клинические признаки самостоятельно разрешаются через несколько дней или недель. В ряде случаев новорожденным с миелопролиферативным

синдромом назначают трансфузию препаратов крови, однако химиотерапия им не показана. Вместе с тем указанная категория новорожденных требует систематического наблюдения врача, поскольку у 20–30 % лиц в течение первых нескольких лет жизни развивается типичный острый лейкоз.

588.4. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это клональное заболевание клеток-предшественниц кроветворения, на долю которого приходится 2–3 % общего числа лейкозов детского возраста. Для 99 % больных с ХМЛ характерна генетическая аномалия — **филадельфийская хромосома** [t(9;22)(q34;q11)]. Предрасполагающим фактором развития заболевания служит ионизирующее излучение, однако лишь у незначительного процента детей с ХМЛ имеются указания на него в анамнезе. Для развернутой фазы заболевания характерен нейтрофильный лейкоцитоз с присутствием в крови незрелых клеток миелоидного ряда. Значительное увеличение селезенки сопровождается выраженной болью в левом подреберье. В крови помимо лейкоцитоза легкая анемия и тромбоцитопения.

При типичном течении заболевания по прошествии 3–4 лет развернутая фаза сменяется бластным кризом, неподдающимся лечению гидроксимочевинной. Проявлениями заболевания могут быть гиперурикемия и неврологические нарушения, которые объясняются повышенной вязкостью крови и снижением перфузии ЦНС.

Основные симптомы ХМЛ — лихорадка, утомляемость, потеря массы тела и снижение аппетита — неспецифичны. В ряде случаев развивается спленомегалия. Диагноз ставят на основании данных общеклинического анализа крови и стеральной пункции с увеличенным количеством зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. Подтверждают диагноз цитогенетическим исследованием — наличием специфической транслокации (филадельфийской хромосомы). Кроме того, возможна перестройка гена *BCR-ABL*. Следует помнить, что филадельфийская хромосома возможна у незначительного процента лиц, страдающих ОЛЛ и ОМЛ.

Применение гидроксимочевины в развернутой фазе ХМЛ в большинстве случаев позволяет стабилизировать уровень лейкоцитов. Вместе с тем данный препарат не вызывает эрадикации злокачественного клона клеток и не тормозит развития за-

болевания. Назначение интерферона- α позволяет в 70 % случаев добиться гематологической ремиссии ХМЛ, а в 20 % — цитогенетической. Полихимиотерапия малоэффективна в его лечении. Оптимальный метод терапии — трансплантация аллогенного костного мозга, совместимого по HLA; его эффективность достигает 80 %.

В последнее время появились сообщения о значительном успехе лечения ХМЛ у детей иматиниба мезилатом — специфическим ингибитором тирозинкиназы *BCR-ABL*. Кроме того, препарат широко применяется для лечения ХМЛ у взрослых. Хочется верить, что с внедрением в практику иматиниба мезилата начнется новая эра терапии ХМЛ, связанная с коррекцией генетических аномалий злокачественного клона клеток.

588.5. ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Ювенильный хронический миелолейкоз, известный также как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, — это клональное заболевание клеток-предшественниц кроветворения, преимущественно у детей до 2 лет. Филадельфийская хромосома, характерная для ХМЛ, обычно отсутствует. Клиническими признаками ювенильного хронического миелолейкоза служит геморрагическая сыпь, лимфаденопатия и спленомегалия. По данным общеклинического исследования крови обнаруживают лейкоцитоз, в ряде случаев с тромбоцитопенией и наличием эритробластов. В пунктате костного мозга более 30 % бластных клеток. Характерные цитогенетические нарушения при ювенильном хроническом миелолейкозе не доказаны. Распространенность его весьма незначительна — менее 2 % общего числа лейкозов детского возраста. Сообщения о лечении ювенильного хронического миелолейкоза единичны. Доказано, что у детей с НФ повышен его риск. Наилучшим способом лечения служит трансплантация стволовых клеток крови, однако ее эффективность значительно ниже по сравнению с таковой при ХМЛ.

588.6. ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

На долю лейкозов у детей до 1 года приходится не более 2 % общего количества лейкозов детско-

го возраста. Доказано, что прогноз ОЛЛ у детей грудного возраста неблагоприятный. У $2/3$ больных отмечают перестройку гена *MLL* — транслокацию хромосомы 11 в сегменте q23, которая служит основной причиной частых рецидивов. У детей младшего возраста наиболее распространены такие проявления, как подкожные узлы (*лейкемиды*) и тахипноэ в результате диффузной инфильтрации легких лейкозными клетками. По своим морфологическим признакам лейкозные клетки напоминают крупные неправильные лимфобласты (L2-вариант по классификации FAB) с отсутствием мембранной экспрессии маркеров CD10.

Больным с перестройкой гена *MLL* в сегменте 11q23 начинают комплексное лечение — трансплантацию костного мозга и высокодозную химиотерапию; к сожалению, его эффективность весьма умеренна. Прогноз у детей грудного возраста с отсутствием перестройки в сегменте 11q23 аналогичен таковому у больных более старшего возраста с ОЛЛ. У грудных детей с ОМЛ наиболее распространен М4-вариант по классификации FAB; последний обычно проявляется поражением кожи и ЦНС и носит название **острого миеломоноцитарного лейкоза**. Лечение аналогично таковому у детей более старшего возраста. Следует помнить, что в каждом случае лейкоза у детей грудного возраста необходима интенсивная поддерживающая терапия.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

- Fisher D. E.* Pathways of apoptosis and the modulation of cell death. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 931–56.
- Reynolds C. P., Lemons R. S.* Retinoid therapy of childhood cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 867–910.
- Ries L. A. G., Eisner M. P., Kosary C. L.* et al. (eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1973–1999. — Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002. http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/
- Rubnitz J. E., Look A. T.* Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hemat Oncol* 1998; 20: 1–11.

Острый лимфобластный лейкоз

- Arico M., Valsecchi M. G., Camitta B.* et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998–1006.

- Bleyer W. A.* Acute lymphoblastic leukemia. In: *Therapy of Cancer in Children* / C. E. Herzog, C. B. Pratt (eds.). — New York: Clinical Insights, 2000. — P. 8–10.
- Chessels J. M.* The management of high risk lymphoblastic leukemia in children. *Br J Hematol* 2000; 108: 204–16.
- Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M. L.* et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2691–6.
- Gaynon P. S., Trigg M. E., Heerema N. A.* et al. Children's Cancer Group trials in acute lymphoblastic leukemia 1983–1995. *Leukemia* 2000; 14: 2223–33.
- Pui C. H., Evans W. E.* Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605–14.
- Roberts W. M., Estrov Z., Ouspenskaia M. V.* et al. Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 317–23.
- Schrapppe M., Reiter A., Ludwig W. D.* et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial AIX-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310–22.
- Zipf T. F., Berg S. L., Roberts W. M.* et al. Childhood leukemias. In: *Clinical Oncology*, 2nd ed. / M. D. Abeloff, J. O. Armitage, A. S. Lichter et al. (eds.) — New York: Churchill Livingstone, 2000. — P. 2402–34.
- Острый и хронический миелоидный лейкоз**
- Druker B. J., Talpaz M., Resta D. J.* et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–7.
- Fenaux P., Chomienne C., Degos J.* All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38: 13–25.
- Perentesis J. P., Sievers E. L.* Targeted therapies for high-risk acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 677–701.
- Powell B. L.* Acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 8–13.
- Smith F. O., Sanders J. E.* Juvenile myelomonocytic leukemia: What we don't know. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 461–3.
- Sande L. E., Arcecci R. J., Lamphin B. C.* Congenital and neonatal leukemia. *Semin Perinatal* 1999; 23: 274–85.
- Woods W. G., Neudorf S., Gold S.* et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in first remission: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001; 97: 56–62.
- Zipf T. F., Berg S. L., Roberts W. M.* et al. Childhood leukemias. In: *Clinical Oncology*, 2nd ed. / M. D. Abeloff, J. O. Armitage, A. S. Lichter et al. (eds.) — New York: Churchill Livingstone, 2000. — P. 2402–34.

Глава 589

Лимфогранулематоз и лимфома

Джеральд С. Гилхрист
(Gerald S. Gilchrist)

Лимфогранулематоз и лимфома занимают 3-е по распространенности место в США; каждый год выявляют 13–14 новых случаев этих заболеваний на 1 млн детей. Лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы в настоящем издании рассматриваются отдельно.

589.1. ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Эпидемиология. На долю лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина) в США приходится около 5 % всех злокачественных новообразований детей в возрасте до 15 лет и около 15 % — в возрасте 15–19 лет. Темнокожие дети болеют чаще белых в 1,6 раза. В развитых странах лимфогранулематоз наиболее распространен среди подростков, в то время как в развивающихся странах пик заболеваемости приходится на детей младшего возраста.

Эпидемиологические исследования выделили три формы лимфогранулематоза — детская (до 14 лет), среднего возраста (15–34 года) и старшего (55–74 года). Сравнение распространенности среди подростков лимфогранулематоза и паралитической формы полиомиелита до введения в практику вакцинации от последнего продемонстрировало их идентичность, что свидетельствует о возможной инфекционной природе лимфогранулематоза. Роль вируса Эпштейна–Барр при данном заболевании подтверждают серологические исследования, а также наличие нуклеотидных последовательностей вируса в биопсийном материале. В возрасте до 10 лет заболеваемость лимфогранулематозом у мальчиков существенно выше, чем у девочек, однако среди подростков эти различия отсутствуют. Приобретенный либо врожденный иммунодефицит повышает вероятность лимфогранулематоза. Повышение риска заболевания у близнецов и близких родственников в 3–7 раз свидетельствует о генетической предрасположенности либо о возможном контакте с одним и тем же этиологическим фактором.

Патогенез. Патогномичным признаком лимфогранулематоза служит наличие крупных клеток диаметром 15–45 мкм с двумя ядрами или более и крупными «штампованными» ядрышками (клетки Рид–Штернберга¹), расположенных в окружении лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов. Вместе с тем сходные клетки обнаруживают при инфекционном мононуклеозе, неходжкинских лимфомах, а также некоторых других заболеваниях. В настоящее время доказано, что клетки Рид–Штернберга чаще всего развиваются из В-лимфоцитов герминативного центра. Выделяют четыре основных гистологических типа лимфогранулематоза — *лимфоидное преобладание, нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение*. Диагностика того или иного типа зависит от окружения клеток Рид–Штернберга, а также от степени фиброза, наличия коллагеновых волокон и некроза. В последнее время разработана новая классификация лимфогранулематоза с использованием иммуногистохимических методов исследования, однако ее значимость для прогноза и лечения детей не доказана. Большую часть случаев, которые прежде относили к лимфоидному истощению, в настоящее время рассматривают как неходжкинскую лимфому высокой степени злокачественности. С применением высокоэффективных схем лечения прогностическая значимость гистологического типа лимфогранулематоза была утрачена.

Доказано, что лимфогранулематоз развивается в лимфоидной ткани и распространяется по соседним лимфатическим узлам. Гематогенное распространение опухолевых клеток приводит к поражению печени, селезенки, костей скелета, костного и головного мозга. Такие общие проявления, как лихорадка и ночные поты, обусловлены повышенной выработкой ИЛ-1 и ИЛ-2, а потеря массы тела связана с образованием ФНО. Кроме того, трансформирующий фактор роста- β стимулирует пролиферацию клеток Рид–Штернберга и угнетает иммунитет. Полученные в эксперименте культуры злокачественных клеток активно вырабатывают описанные выше цитокины.

У большинства больных с впервые выявленным лимфогранулематозом имеет место нарушение клеточного иммунитета. Тяжесть иммунодефицита за-

висит от распространенности заболевания; однако нарушения иммунитета в большинстве случаев сохраняются даже после излечения больного. Точные данные относительно природы иммунодефицита отсутствуют.

Клинические проявления. Самый распространенный клинический признак лимфогранулематоза — увеличенные безболезненные плотные шейные или надключичные лимфатические узлы. Паховые или подмышечные узлы в процесс не вовлекаются. Характерно объемное образование в переднем средостении, обычно разрешающееся вскоре после начала лечения (рис. 589.1). Значительное увеличение печени и селезенки встречается довольно редко. В зависимости от группы пораженных лимфатических узлов, наличия экстранодальных очагов у больных развиваются обструкция дыхательных путей, выпот в плевральную полость и полость перикарда, нарушения функции селезенки и печени, а также поражение костного мозга (анемия, нейтропения или тромбоцитопения). В ряде случаев возникает нефротический синдром.

К системным проявлениям, от которых зависит стадия заболевания, относят лихорадку, похудение, а также профузные ночные поты. Несколько реже наблюдаются зуд, сонливость, снижение аппетита и болевой синдром, который усиливается при приеме алкоголя.

Вследствие нарушения клеточного иммунитета распространенным осложнением лимфогранулематоза служат туберкулез или грибковая инфекция. До введения в практику вакцинации от вируса *varicella-zoster* последний осложнял течение заболевания в процессе лечения у 30 % больных.

Диагностика. Любому больному с увеличением лимфатических узлов, не связанным с воспалительным или инфекционным процессом, показана рентгенография грудной клетки для выявления объемного образования в средостении; на следующем этапе обследования проводят биопсию пораженных лимфатических узлов, а после оценки ее данных — лабораторные исследования. Длительная лимфаденопатия даже при лабораторном подтверждении инфекционного мононуклеоза служит показанием для биопсии лимфатических узлов.

Тотальная биопсия лимфатического узла более предпочтительна перед пункционной биопсией, поскольку позволяет получить достаточное количество ткани для исследования в световом микроскопе, а также для иммуногистохимического,

¹ В России их называют клетки Березовского–Штернберга. — *Примеч. ред.*



Рис. 589.1. (А) Рентгенограмма грудной клетки больного с лимфогранулематозом до начала лечения. Объемное образование в переднем средостении. (Б) Рентгенограмма того же больного через 2 мес. полихимиотерапии. Полное отсутствие объемного образования переднего средостения

цитогенетического и молекулярно-генетического исследований в случае невозможности установить точный диагноз другими методами. Замороженные срезы исследования обычно не используют. В каждом случае желательно иметь образец замороженного материала для последующих дополнительных исследований.

Диагноз лимфогранулематоза включает также его стадию, согласно классификации Анн Арбор (бокс 589.1). Перечень необходимых исследований приведен в боксе 589.2. Развернутый общеклинический анализ крови позволяет определить специфические проявления поражения костного мозга. СОЭ, содержание меди и ферритина в сыворотке крови служат важными факторами прогноза болезни и критериями эффективности ее лечения. Активность печеночных ферментов не является специфическим признаком поражения печени лейкозными клетками, однако может быть маркером осложнения лечения. Рентгенографию грудной клетки используют для определения объемного образования средостения в сравнении с максимальным диаметром грудной клетки. КТ грудной клетки позволяет более четко оценить размер образования, а также выявить увеличение прикорневых лимфатических узлов и поражение паренхимы легкого. КТ и МРТ брюшной полости способна

обнаружить поражение поддиафрагмальных лимфатических узлов, печени и селезенки. Сцинтиграфия с ^{67}Ga дает возможность определить зоны избыточного накопления радионуклида, которые дополнительно исследуют в конце лечения. Это исследование особенно важно у больных с объемным образованием средостения, которое не разрешилось в ходе химиотерапии. Несмотря на некоторые преимущества лимфографии, этот метод слишком трудоемок для врача и рискован для больного; кроме того, он не позволяет визуализировать верхние парааортальные лимфатические узлы. В настоящее время метод лимфографии не получил широкого распространения в педиатрии.

Стадия лимфогранулематоза зависит от поражения тех или иных областей лимфатических узлов (см. бокс 589.1). Хирургический метод определения стадии опухоли применяют только в том случае, если результаты исследования могут серьезно повлиять на тактику лечения. Биопсия костного мозга показана больным с лимфогранулематозом III или IV стадии, а также с наличием симптомов «В».

Лечение. Основным методом лечения лимфогранулематоза детей в Северной Америке и Европе служит полихимиотерапия в сочетании с низкодозным облучением пораженной области (20–25 Гр).

◆ **Бокс 589.1.** Модифицированная классификация лимфогранулематоза Анн Арбор

I стадия

Поражение одной области лимфатических узлов либо локализованный экстралимфатический очаг (орган) при интактных лимфатических узлах

II стадия

Поражение двух областей лимфатических узлов и более по одну сторону от диафрагмы либо локализованное поражение одного экстралимфатического органа (очага) в сочетании с регионарными лимфатическими узлами и наличием или отсутствием поражения других областей лимфатических узлов по ту же сторону от диафрагмы

III стадия

Поражение лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы, которое может сочетаться с поражением экстранодального органа (очага) и регионарных к нему лимфатических узлов, с поражением селезенки либо с обоими указанными признаками

IV стадия

Диффузное поражение одного или нескольких экстранодальных органов с наличием или отсутствием регионарных метастазов Или изолированное поражение одного экстранодального органа с отсутствием регионарных и наличием отдаленных метастазов. К этой группе относят любое поражение печени и костного мозга, а также лимфатических узлов легкого.

* Каждая стадия делится на подстадии:

A или B в зависимости от наличия системных проявлений заболевания — лихорадки и/или потери массы тела.

Массивное образование более $\frac{1}{3}$ диаметра грудной клетки, объемное образование лимфатических узлов составляет 10 см и более или поражение 4 областей лимфатических узлов и более.

Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's diseases: Costwolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7: 1630–6.

◆ **Бокс 589.2.** Перечень исследований, необходимых для определения клинической стадии лимфогранулематоза

- Пальпация лимфатических узлов, печени и селезенки
- Развернутый общеклинический анализ крови
- СОЭ, уровень меди и ферритина в сыворотке крови
- Активность печеночных ферментов
- Рентгенография грудной клетки с определением индекса средостения
- КТ грудной клетки с контрастированием
- КТ шеи при пальпации шейных лимфатических узлов
- КТ или МРТ брюшной полости
- Сцинтиграфия с ^{67}Ga
- Биопсия костного мозга при распространенном лимфогранулематозе либо при наличии симптомов «B»
- Сцинтиграфия костей скелета при повышенной активности ЩФ и/или при выраженном болевом синдроме в костях

поражения прикорневых лимфатических узлов) и IIIA. Неблагоприятный прогноз в группах IIIB и IV.

Лечение больных из группы благоприятного и промежуточного прогноза. Эффективность изолированной лучевой терапии в дозе 35–45 Гр у больных с хирургической стадией лимфогранулематоза варьирует от 40 до 80 %. В случае рецидива у большинства больных удается добиться ремиссии с помощью полихимиотерапии или дополнительной лучевой терапии; при этом эффективность лечения достигает 90 %. К сожалению, подобная стратегия лечения способствует задержке роста скелета, сочетается с развитием недостаточности щитовидной железы, нарушением функции легких и сердца, а также с повышенным риском рака молочной железы, поэтому в настоящее время используют комбинированную либо изолированную полихимиотерапию.

Основные схемы полихимиотерапии у детей с лимфогранулематозом включают **МОПР** (хлорметин, винкристин, прокарбазин и преднизон) и **ABVD** (доксорубицин (адриамицин), блеомицин, винбластин и дакарбазин). В ряде случаев используют вариации данных схем с добавлением этопозида или метотрексата, а также разнообразные комбинации МОПР и ABVD. В настоящее время доказано, что побочные эффекты лечения — вторичные

Лучевую терапию расширенным полем в настоящее время не применяют из-за возможных поздних осложнений. Тактика лечения зависит в первую очередь от стадии заболевания, возраста больного при постановке диагноза, наличия симптомов «B», а также от поражения прикорневых легочных лимфатических узлов и/или наличия крупного объемного образования. На основании представленных выше факторов выделили три группы риска; при этом благоприятный прогноз в группах I и IIA, промежуточный — в группах IIIB (с наличием симптомов «B»), в случае крупного объемного образования или

злокачественные новообразования, бесплодие, сердечная и легочная недостаточность — возникают после 6 циклов полихимиотерапии. Поздние побочные эффекты зависят от общей дозы препаратов. Современные адаптированные к риску схемы лечения основаны на критериях стадии опухоли и скорости развития эффекта после первого цикла полихимиотерапии. Цель современных схем лечения заключается в снижении общей дозы препарата, длительности лечения. Кроме того, в каждом случае стараются по возможности избежать лучевой терапии.

Лечение больных из группы неблагоприятного прогноза. Схемы полихимиотерапии для лечения больных из группы неблагоприятного прогноза аналогичны описанным выше. Значимость лучевой терапии для данной категории больных изучена недостаточно. Эффективность изолированной и комбинированной полихимиотерапии в указанной группе больных не превышала 60–70 %, поэтому в настоящее время проходят клинические испытания новые, более мощные схемы лечения.

Рецидив. Больные с рецидивом сразу после изолированной лучевой терапии либо по прошествии 12 мес. после окончания изолированной или комбинированной полихимиотерапии в большинстве случаев хорошо поддаются лечению. Прогноз существенно хуже у пациентов с развитием рецидива в течение 12 мес. после окончания изолированной или комбинированной полихимиотерапии; чаще всего таким больным назначают высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

Прогноз. Большая часть схем лечения характеризуется безрецидивной выживаемостью в 60 % случаев; при этом эффективность лечения составляет 90 % на ранних стадиях и 70 % на поздних стадиях болезни. В случаях с впервые выявленным лимфогранулематозом назначают схемы терапии, нацеленные на полное излечение и в большинстве своем включающие как лучевую, так и полихимиотерапию. Выбор той или иной схемы зависит от возможных поздних осложнений лечения. Диагностическую лапаротомию и профилактическую спленэктомию в настоящее время не проводят.

589.2. НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Причиной развития неходжкинских лимфом служит пролиферация злокачественного клона Т-,

В- или 0-лимфоцитов. Ежегодная заболеваемость неходжкинскими лимфомами в США составляет 10,5 случаев на 1 млн белых детей и 7,3 случаев на 1 млн чернокожих детей в возрасте до 20 лет. В Экваториальной Африке на долю неходжкинских лимфом приходится более 50 % злокачественных заболеваний детского возраста вследствие значительной распространенности лимфомы Беркитта, которую связывают с угнетением иммунитета у больных, перенесших малярию. В отличие от лимфогранулематоза, частота неходжкинских лимфом с возрастом только увеличивается. В ряде случаев проявления неходжкинских лимфом совпадают с таковыми ОЛЛ или В-клеточного лейкоза. Так, больных с лимфобластной лимфомой при содержании более 25 % лимфобластов в костном мозге лечат по принципам ОЛЛ, в то время как пациентам с В-клеточным ОЛЛ назначают лечение, аналогичное таковому при лимфоме Беркитта даже при отсутствии экстрамедуллярных очагов поражения.

Патогенез. Основной фактор в патогенезе лимфомы Беркитта — инфицирование больного вирусом Эпштейна–Барр. В опухолевых клетках 95 % больных из районов Экваториальной Африки с высокой заболеваемостью обнаруживали нуклеотидные последовательности данного вируса, в то время как среди спорадических случаев в США этот показатель составил 15 %. Конкретная роль вируса в патогенезе лимфомы Беркитта до настоящего времени неясна. Доказано, что развитию лимфом способствует приобретенный и врожденный иммунодефицит. Эпидемиологические исследования относят к фактору риска контакт больного с пестицидами.

Существует ряд классификаций неходжкинских лимфом, но они не получили широкого распространения в педиатрии. Большая часть лимфом детского возраста представлена диффузными лимфомами высокой степени злокачественности. Выделяют три гистологических типа: *лимфобластная лимфома* (в большинстве случаев имеет происхождение из Т-лимфоцитов), *лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами* (подтипы — Беркитт-подобная, неберкитт-подобная и В-клеточная) и *крупноклеточная лимфома* (подтипы — диффузный, анапластический, а также Т-, В- и 0-клеточный). Диагностика и классификация лимфомы детского возраста основаны на данных исследования крови и образцов биопсии (как свежих, так и замороженных).

Некоторые гистологические типы лимфом имеют характерные генетические аномалии. Одна из трех хромосомных транслокаций [t(8;14), t(8;22) и t(2;8)] при Беркитт-подобном варианте лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами способствует приближению протоонкогена *MYC* на хромосоме 8 к регуляторной зоне генов одной из цепей иммуноглобулинов, что способствует нарушению регуляции гена *MYC*. При анапластической крупноклеточной лимфоме слияние гена *NPM* хромосомы 5 с геном *ALK* хромосомы 2 ведет к выработке химерного белка, который оказывает выраженное влияние на рост и пролиферацию клеток.

Клинические проявления. Клиническая картина неходжкинских лимфом варьирует в зависимости от локализации и распространенности опухоли, а также ее гистологического варианта.

Лимфобластная лимфома чаще всего локализуется в пределах грудной клетки (средостении) и сопровождается одышкой, болью в груди, дисфагией, выпотом в плевральную полость и синдромом верхней полой вены. Увеличение шейных или подмышечных лимфатических узлов отмечают при постановке диагноза у 80 % больных. Для лимфобластной лимфомы нехарактерно первичное поражение костей скелета, костного мозга, яичек или кожных покровов. В ряде случаев отмечают распространение опухоли на спинной или головной мозг.

Лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами у 80 % больных проявляется в виде объемного образования в брюшной полости и сопровождается болевым синдромом, вздутием живота, кишечной непроходимостью, запором и поносом, а в ряде случаев — кровотечением и перфорацией тонкой кишки. К другим возможным очагам поражения относятся головной и спинной мозг, костный мозг и периферические лимфатические узлы. Поражение челюстей у детей в США отмечают в 20 % случаев, у сходного по возрасту контингента Экваториальной Африки — в 70 %.

Крупноклеточная лимфома развивается повсеместно, включая брюшную полость и средостение. К экстрамедуллярным очагам поражения относят кожу, кости и мягкие ткани. В отличие от лимфобластной лимфомы и лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами поражение ЦНС нехарактерно.

Диагностика. В связи с быстрым прогрессированием лимфомы, особенно ее варианта из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, крайне важно

поставить своевременный диагноз с учетом стадии опухоли. В большинстве случаев проводят множественную пункционную биопсию различных очагов поражения, которая позволяет уточнить стадию лимфомы и функцию того или иного органа до начала лечения (бокс 589.3). При поражении дыхательных путей и невозможности полноценной биопсии назначают эмпирическую терапию с использованием кортикостероидов.

◆ **Бокс 589.3.** Перечень исследований, необходимых для определения стадии лимфомы до начала лечения

- Развернутый общеклинический анализ крови
- Элекролиты, мочевая кислота, ЛДГ, креатинин, кальций и фосфаты сыворотки крови
- Активность печеночных ферментов
- Рентгенография грудной клетки; при патологии — КТ грудной клетки
- УЗИ брюшной полости и таза и/или КТ
- Сцинтиграфия с ⁶⁷Ga и/или сцинтиграфия костей
- Двусторонняя трепанобиопсия и стерильная пункция
- Цитологическое исследование СМЖ

Классификация неходжкинских лимфом Сент-Джуд учитывает размер опухоли, которые влияют на тактику лечения (бокс 589.4). К I стадии относят локализованную опухоль, ко II — регионарную (за исключением опухоли средостения), к III — метастатическую опухоль и к IV — диссеминированную (с поражением ЦНС и/или костного мозга). Повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови (более 500 МЕ/л) отражает размер опухоли и влияет на выбор дозы препаратов.

Лабораторные исследования. Лабораторные показатели варьируют в зависимости от локализации опухоли (пораженного органа). Повышение уровня мочевой кислоты в крови и другие проявления распада опухоли могут осложнять течение лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами. Повышенная активность ЛДГ отражает массу опухолевых клеток и возможна при любом варианте лимфомы. Следует помнить, что поражение костного мозга возможно и при условии нормальных показателей общеклинического анализа крови. Дополнительную информацию о величине опухоли дает КТ и/или МРТ грудной клетки и брюшной полости. Хирургическую оценку стадий опухоли в настоящее время не используют.

◆ **Бокс 589.4.** Классификация неходжкинской лимфомы Сент-Джуд

I стадия

Изолированная экстранодальная опухоль либо поражение одной анатомической области лимфатических узлов за исключением средостения и брюшной полости

II стадия

Изолированная экстранодальная опухоль с поражением регионарных лимфатических узлов
Поражение двух областей лимфатических узлов и более по одну сторону диафрагмы

Два экстранодальных очага по одну сторону диафрагмы с наличием или отсутствием регионарных метастазов

Первичная опухоль ЖКТ, чаще всего в илеоцекальной области, с поражением соответствующих лимфатических узлов брыжейки или без него

III стадия

Два экстранодальных очага опухоли по обе стороны диафрагмы

Поражение двух областей лимфатических узлов и более по обе стороны диафрагмы

Все первичные опухоли в пределах грудной клетки (с поражением средостения, плевры или вилочковой железы)

Все распространенные опухоли в пределах брюшной полости

IV стадия

Любая опухоль с первичным поражением ЦНС и/или костного мозга

Murphy S. B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 1960; 7: 332-99.

Лечение и прогноз. Хирургическое удаление локализованной опухоли брюшной полости в большинстве случаев предшествует постановке точного диагноза неходжкинской лимфомы. Вместе с тем основным методом лечения лимфом служит полихимиотерапия. В ряде случаев начало лечения диссеминированной опухоли осложняется ее распадом с повышением уровня калия, мочевой кислоты и фосфатов в сыворотке крови. Для профилактики угрожающих жизни осложнений этим больным проводят адекватную инфузионную терапию с бикарбонатом натрия для выделения щелочной мочи низкой относительной плотности, применяют аллопуринол. Крайне важна коррекция электролитных нарушений.

В отличие от лимфогранулематоза, поздние осложнения лечения в виде вторичных злокаче-

ственных новообразований и бесплодия для неходжкинских лимфом нехарактерны.

Неходжкинские лимфомы ранних стадий.

В отличие от лимфогранулематоза лимфому с момента постановки диагноза рассматривают как диссеминированное заболевание, поэтому полихимиотерапия показана всем больным, включая случаи с локализованной или резецируемой опухолью. Неходжкинскую лимфому I или II стадии независимо от ее гистологического варианта лечат 6 циклами схемы **COMP** (циклофосфамид, винкристин, метотрексат и преднизон) или 3 циклами схемы **SOPA** (в отличие от предыдущей, метотрексат заменен на доксорубицин). На следующем этапе лечения назначают метотрексат или меркаптопурин в течение 6 мес. Т-лимфобластную лимфому лечат по схеме для ОЛЛ, эффективность достигает 90 %. В настоящее время основная задача исследований связана со снижением побочных эффектов лечения.

Неходжкинские лимфомы поздних стадий.

Больным с лимфомой III-IV стадии назначают лечение в зависимости от ее гистологического варианта.

Лечение сводится к высокодозной химиотерапии в течение 2 лет; схемы лечения аналогичны таковым для ОЛЛ с агрессивным течением. С целью профилактики поражения ЦНС больным назначают облучение черепа, интратекальное введение химиотерапевтических препаратов и/или метотрексат в высоких дозах. Ранний рецидив служит показанием к высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аллогенного костного мозга.

Лимфому из мелких клеток с нерасщепленными ядрами лечат краткими курсами высокодозной химиотерапии длительностью 3-6 мес. — назначение алкилирующего средства (обычно циклофосфамида) и других высокоактивных препаратов (винкристин, преднизон, метотрексат, цитарабин, этопозид и/или доксорубицин). Для профилактики поражения ЦНС проводят интратекальное введение препаратов. При условии выполнения всех назначений врача показатель выживаемости у больных с локализованной формой лимфомы достигает 90 %, а с диссеминированной — 70-80 %. Рецидив лимфомы обычно развивается в течение первого года после окончания терапии, характеризуется высокой резистентностью к дополнительной полихимиотерапии, особенно у больных с IV стадией лимфомы.

Больным с крупноклеточной лимфомой назначают высокодозную полихимиотерапию по схе-

мам, используемым для лимфобластных лимфом. У больных с Т-клеточной опухолью показатель выживаемости составляет 50–70 %. В случае В-крупноклеточной лимфомы краткие схемы полихимиотерапии, используемые при лимфоме из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, позволяют добиться 6-летней безрецидивной выживаемости у 95 % больных.

ЛИТЕРАТУРА

Лимфогранулематоз

Flavell K. J., Murray P. G. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 2000; 53: 262–9.

Hudson M. M., Donaldson S. S. Hodgkin's disease. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002. — P. 637–60.

Hudson M. M., Donaldson S. S. Treatment of pediatric Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36: 313–23.

Неходжкинские лимфомы

Biggar R. J., Frisch M., Goedert J. J. Risk of cancer in children with AIDS. *JAMA* 2000; 284: 205–9.

Buckley J. D., Meadows A. T., Kadin M. E. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 2315–21.

McGrath I. T. Malignant non-Hodgkin's lymphoma in children. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 661–706.

Pinkerton C. R. The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol* 1999; 107: 220–34.

Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294–306.

Глава 590

Опухоли мозга у детей

Джон Ф. Каттеш-мл. (John F. Kuttesch Jr.),
Джоан Л. Эйтер (Joann L. Ater)

Первичные опухоли ЦНС — гетерогенная группа новообразований, которая занимает 2-е место по частоте среди всех опухолей у детей и подростков. Летальность достигает 45 %. Кроме того, у больных

отмечают наибольшее число осложнений, особенно со стороны ЦНС, по сравнению с таковыми других опухолей детского возраста. В последнее время прогноз у больных несколько улучшился благодаря достижениям в нейрохирургии, лучевой и химиотерапии. Наилучшие результаты дает комплексный подход в лечении, однако основным лечебным мероприятием остается радикальное хирургическое удаление опухоли. Дозы и схемы лучевой и химиотерапии подбирают с учетом гистологического типа опухоли, возраста больного и др.

Эпидемиология. Каждый год у детей и подростков в США выявляют около 2200 случаев первичной опухоли головного мозга; ежегодная заболеваемость составляет 28 случаев на 1 млн детей. Заболеваемость детей младшего возраста (до 7 лет) существенно выше по сравнению с подростками

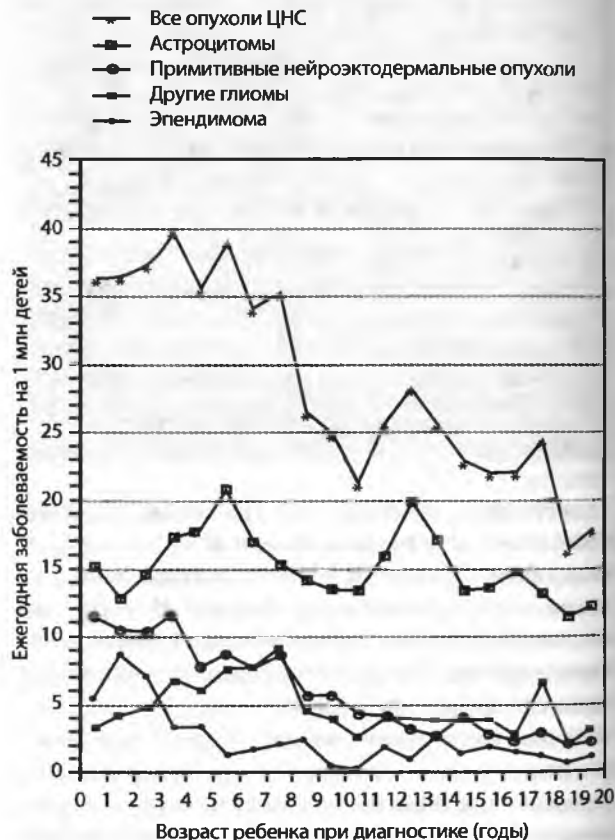


Рис. 590.1. Заболеваемость детей различного возраста злокачественными новообразованиями головного мозга, по данным Национального института рака (SEER) за 1986–1994 гг. (Guney J. C., Smith M. A., Bunin G. R. National Cancer Institute SEER Program. NIH publication No. 99–4649, 1999. — P. 51–63)

(~36 и ~21 случай на 1 млн детей соответственно) (рис. 590.1).

Патогенез. Классификация первичных опухолей ЦНС и мозговых оболочек (ВОЗ) содержит более 100 гистологических типов, но более 80 % опухолей ЦНС детского возраста представлено всего пятью вариантами: ювенильная пилоцитарная астроцитома, медуллобластома/примитивная нейроэктодермальная опухоль, диффузная астроцитома, эпендимома и краниофарингиома (табл. 590.1).

Таблица 590.1

Распространение основных гистологических типов опухолей ЦНС детского возраста

Гистологический тип	Доля от общего числа опухолей (%)
Медуллобластома/примитивная нейроэктодермальная опухоль	20
Ювенильная пилоцитарная астроцитома	20
Астроцитома низкой степени злокачественности	15
Астроцитома высокой степени злокачественности	7
Эпендимома	7
Краниофарингиома	7
Неклассифицируемые первичные опухоли	7
Опухоли сосудистого сплетения, герминогенные опухоли, олигодендроглиома, менингиома, смешанные опухоли, опухоли паренхимы шишковидной железы	1–2 (на каждый гистологический вариант)

Fuller G. N. Central nervous system tumors. In: Pediatric Neoplasia: Morphology and Biology / D. M. Parham (ed.) — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 153–204.

По данным ряда исследований, опухоли ЦНС детского возраста по локализации распределились следующим образом: инфратенториальные опухоли — 43,2 %, супратенториальные — 40,9 %, опухоли спинного мозга — 4,9 % и множественные опухоли — 11 %. Локализация первичных опухолей ЦНС зависит от возраста ребенка (рис. 590.2). Среди новообразований первого года жизни преобладают супратенториальные опухоли сосудистого сплетения и тератомы. В возрасте 1–10 лет наиболее распространена инфратенториальная ювенильная пилоцитарная астроцитома и медуллобластома, а среди детей старше 10 лет — супратенториальная диффузная астроцитома. Опухоли

зрительных путей, гипоталамуса, ствола мозга и области шишковидного тела встречаются чаще у детей и подростков, чем у взрослых.

Этиология опухолей ЦНС детского возраста изучена недостаточно. Медуллобластома и эпендимома наиболее распространены среди мальчиков. В 5 % случаев встречаются наследственные синдромы с повышенным риском опухолей ЦНС (табл. 590.2). Частота опухолей головного мозга существенно выше у лиц, перенесших облучение черепа. Вместе с тем существуют спорадические случаи опухолей мозга в семьях с отсутствием наследственных синдромов. В настоящее время значительная часть исследований в области злокачественных новообразований ЦНС детского возраста направлена на изучение молекулярных механизмов онкогенеза.

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от локализации и гистологического строения опухоли ЦНС, а также от возраста ребенка. Нарушение циркуляции СМЖ приводит к повышению ВЧД и/или развитию очаговой неврологической симптоматики. В ряде случаев классическим проявлениям опухоли ЦНС предшествует изменение характера ребенка и речи, а также нарушение поведения. У детей младшего возраста диагностика опухоли мозга может быть затруднена вследствие того, что ее проявления в большинстве случаев напоминают характерные признаки заболеваний органов ЖКТ. У новорожденных детей с незаросшими черепными швами возможно повышение ВЧД, которое проявляется тошнотой, сонливостью, раздражительностью и макроцефалией.

Классическая триада включает головную боль, тошноту и/или рвоту, однако опухоли вдоль срединной линии сопровождаются также отеком диска зрительного нерва, инфратенториальные опухоли — нарушением равновесия, координации и походки (абазия), а в ряде случаев — нечеткостью зрения, диплопией и нистагмом. Кривошея может наблюдаться у детей с мозжечковым вклинением. Для опухолей ствола мозга характерны паралич взора, поражение черепных нервов и выпадение функции корковых мотонейронов (гемипарез, повышение рефлексов и клонус). Супратенториальные опухоли в большинстве случаев сопровождаются очаговыми нарушениями — мышечной слабостью, чувствительными расстройствами, изменением речи, судорожными припадками и появлением патологических рефлексов. Кроме того,

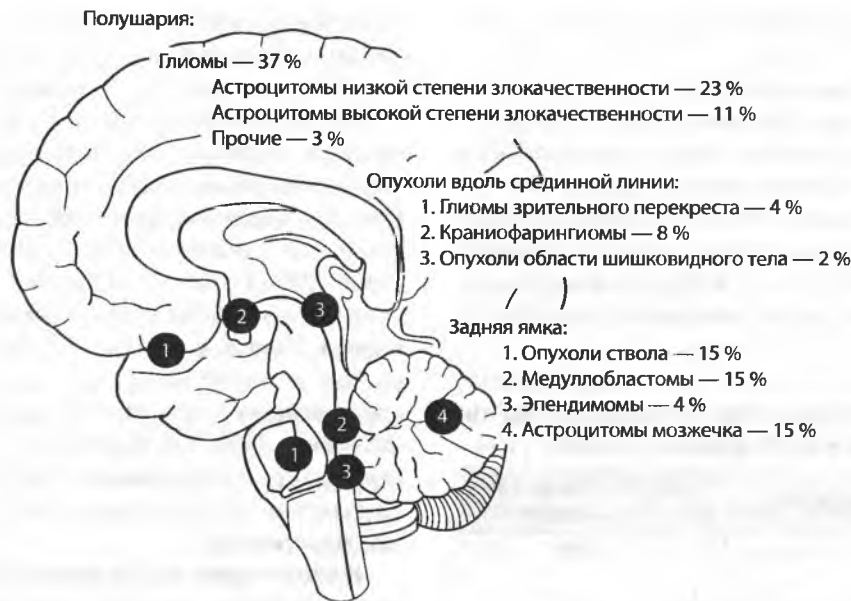


Рис. 590.2. Гистологические типы опухолей головного мозга в зависимости от локализации. Опухоли у детей возможны в любом отделе головного мозга (Albright A. L. Pediatric brain tumors. CA Cancer J Clin, 1993; 43: 272–88)

Таблица 590.2

Наследственные синдромы с повышенным риском опухолей ЦНС

Синдром	Проявления в ЦНС	Локус хромосомы	Ген
НФ-1 (аутосомно-доминантный тип наследования)	Глиома зрительных путей, злокачественные опухоли оболочек нервов, нейрофибромы	17q11	<i>NF1</i>
НФ-2 (аутосомно-доминантный тип наследования)	Шваннома преддверно-улиткового нерва, менингиома, эпендимома спинного мозга, астроцитомы спинного мозга, гамартома	22q12	<i>NF2</i>
Болезнь Гиппеля–Линдау (аутосомно-доминантный тип наследования)	Гемангиобластома	3p25–26	<i>VHL</i>
Туберозный склероз (аутосомно-доминантный тип наследования)	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, глиома	9q34 16q13	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>
Синдром Ли–Фраумени (аутосомно-доминантный тип наследования)	Астроцитомы, примитивная нейроэктодермальная опухоль	17q13	<i>TP53</i>
Кауденовская болезнь (аутосомно-доминантный тип наследования)	Диспластическая ганглиоцитомы мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)	10q23	<i>PTEN</i>
Синдром Тюрко (аутосомно-доминантный тип наследования)	Медуллобластома Глиобластома	5q21 3p21 7p22	<i>APC</i> <i>hMLH1</i> <i>hPSM2</i>
Синдром Гольца–Горлина (аутосомно-доминантный тип наследования)	Медуллобластома	9q31	<i>PBTCH</i>

Kleihues P., Cavenee W. K. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. — Lyon: IARC Press, 2000; с изменениями.

у детей развивается тенденция к двигательным актам только одной рукой. Поражение зрительных путей проявляется нарушением зрения — снижением его остроты, деафферентацией зрачка, ни-

стагмом и/или нарушением полей зрения. Опухоли супраселлярной области и III желудочка могут сопровождаться эндокринными нарушениями — несхаранным диабетом и гипотиреозом, а также

диэнцефальным синдромом. Последний у детей младшего возраста вызывает задержку развития и истощение в сочетании с повышенным аппетитом и неадекватными эмоциональными реакциями с повышенным настроением. К классическим проявлениям **синдрома Парино**, характерного для опухолей области шишковидного тела, относят парез зрения вверх, расширение зрачка в ответ на аккомодацию, а не на световое воздействие, конвергирующий нистагм при попытке взгляда вверх и широко раскрытые глаза. Первичные опухоли спинного мозга, а также распространение новообразования с головного на спинной мозг сопровождаются поражением двигательных и чувствительных проводящих путей, недержанием кала и мочи, а также болевым синдромом в спине или корешковой болью в конечностях. При поражении мозговых оболочек у больных с опухолью мозга или лейкозом наблюдаются признаки инфратенториальных новообразований.

Диагностика. Обследование ребенка при подозрении на опухоль головного мозга проводят в кратчайшие сроки. Оно включает подробный анамнез, физикальное обследование, неврологический статус и КТ или МРТ. Стандартным методом исследования в случае первичной опухоли головного мозга служит МРТ, поскольку опухоли супраселлярной области, шишковидного тела и зрительных путей, а также инфратенториальные опухоли лучше видны именно при МРТ. У больных с опухолью срединных структур, супраселлярной области, шишковидного тела и зрительных путей могут быть нейроэндокринные нарушения. Возможное нарушение функции глазодвигательного нерва, снижение остроты зрения и выпадение отдельных полей зрения у больных с опухолью зрительных путей определяет офтальмолог. Герминогенные опухоли, наиболее характерные для супраселлярной области и шишковидного тела, помогает выявить исследование β -субъединицы хорионического гонадотропина и α -фетопротеина в сыворотке крови и СМЖ. При опухолях, склонных к распространению по мозговым оболочкам (медуллобластома/ примитивная нейроэктодермальная опухоль, эпендимома или герминогенная опухоль), показана люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ. Вместе с тем люмбальная пункция противопоказана детям с впервые выявленной гидроцефалией вследствие нарушения проходности ликворпроводящих путей, а также при

наличии инфратенториальной опухоли, поскольку это вмешательство может вызвать грозное осложнение — вклинение мозга с летальным исходом.

Астроцитомы — это наиболее распространенная гетерогенная группа опухолей ЦНС детского возраста, которая встречается в 40 % случаев и локализуется в любом отделе мозга.

Чаще встречаются астроцитомы низкой степени злокачественности с медленным прогрессированием. К ним относят пилоцитарную и фибриллярную инфильтративную астроцитому. **Ювенильная пилоцитарная астроцинома** — самая распространенная опухоль (до 20 % всех новообразований ЦНС детского возраста). На основании клинико-морфологических особенностей этот гистологический вариант относят к I стадии классификации ВОЗ. Несмотря на разнообразие локализаций ювенильной пилоцитарной астроцитомы, последняя наиболее характерна для мозжечка, а также области гипоталамуса, III желудочка и зрительного перекреста. Характерный признак опухоли по данным лучевых методов исследования головного мозга с контрастированием — наличие узла с накоплением контраста в стенке кисты (рис. 590.3). Микроскопически для опухоли характерна двухфазная окра-



Рис. 590.3. T1-взвешенная МРТ головного мозга (аксиальная проекция) после введения гадолиния мальчику 4 лет с атаксией, головной болью, тошнотой и рвотой. Впоследствии — ювенильная пилоцитарная астроцинома (Fuller G. N. Central nervous system tumors. In: Pediatric Neoplasia: Morphology and Biology / D. M. Parham (ed.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 153–204)

ска пучков плотной соединительной ткани, окруженной рассеянными мелкими клетками (губчатая зона). В постановке диагноза помогает обнаружение волокон *Розенталя* — скопления филаментов глии. Ювенильная пилоцитарная астроцитома не склонна к инвазивному росту и метастазированию. Крайне редко отмечают распространение опухоли зрительных путей вдоль мозговых оболочек, как и злокачественную трансформацию пилоцитарной астроцитомы в опухоль с агрессивным течением. Ювенильную пилоцитарную астроцитому зрительного нерва и области зрительного перекреста обнаруживают у 15 % детей с НФ-1. В отличие от диффузной фибриллярной астроцитомы при данном типе опухоли нет характерных генетических и молекулярных аномалий. К опухолям со сходными клинико-морфологическими особенностями относятся плеоморфная ксантоастроцитома, десмопластическая астроцитома новорожденных и субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. Фибриллярная астроцитома — это группа новообразований с диффузной инфильтрацией опухольными клетками здоровых нервных тканей и потенциальной дедифференцировкой. На основании клинико-морфологических признаков выделяют фибриллярную астроцитому низкой степени злокачественности (II степень дифференцировки по классификации ВОЗ), злокачественную астроцитому (III степень) и полиморфную глиобластому (IV степень). Вторым по распространенности гистологическим вариантом опухолей ЦНС детского возраста является фибриллярная астроцитома низкой степени злокачественности, на долю которой приходится до 15 % случаев. Характерными гистологическими признаками данной группы служит повышенная клеточность опухоли по сравнению с нормальными тканями головного мозга, а также ядерный полиморфизм, множественные мелкие кисты и наличие отдельных делящихся клеток. МРТ с усилением выявляет участок мозга, лишенный контраста. К молекулярно-генетическим нарушениям при диффузной инфильтративной астроцитоме низкой степени злокачественности относят мутацию гена *TP53* с избыточной экспрессией α -цепи тромбоцитарного фактора роста и его рецептора. Указанные опухоли у больных с множественными генетическими аномалиями способны к трансформации в злокачественные астроцитомы.

Лечение астроцитомой низкой степени злокачественности комплексное: хирургическое вмеша-

тельство, лучевая и химиотерапия. Исход у больных с ювенильной пилоцитарной астроцитомой значительно лучше по сравнению с таковым при фибриллярной. Выживаемость после радикальной резекции опухоли достигает 80–100 %. При частичной резекции опухоли (менее 90 % массы клеток) выживаемость составляет 50–95 % в зависимости от локализации новообразования. В настоящее время детям после частичной резекции опухоли при стабильном неврологическом статусе назначают амбулаторное лечение с повторным осмотром специалистом и инструментальным исследованием. При прогрессировании опухоли показано повторное оперативное вмешательство. При невозможности повторной операции либо в случае недостаточной ее радикальности назначают лучевую терапию. Схема лучевой терапии включает ежедневное облучение ложа опухоли на протяжении 6 нед., общая доза — 50–55 Гр. Больных с глубоко расположенными опухолями срединной линии лечат с помощью лучевой терапии без оперативного вмешательства; выживаемость колеблется от 33 до 75 %.

Вместе с тем внедрение современных хирургических методов позволяет повысить эффективность лечения и выживаемость больных. Кроме того, в настоящее время разрабатываются методы химиотерапии астроцитомой низкой степени злокачественности. Они показаны детям до 5 лет во избежание поздних осложнений лучевой терапии. Несмотря на низкую эффективность химиотерапии в данном случае, современные схемы позволяют добиться длительной ремиссии в 70–100 % случаев. Вместе с тем опухоли срединной линии более устойчивы к подобным схемам лечения, и основная цель полихимиотерапии — возможность отложить лучевую терапию до достижения ребенком более старшего возраста. В настоящее время национальные исследовательские группы проводят сравнение эффективности и безопасности двух новых схем полихимиотерапии на основе карбоплатина и ломустина у детей до 10 лет с прогрессирующей астроцитомой низкой степени злокачественности. В случае вялотекущего заболевания больным показано регулярное наблюдение у врача-специалиста. Аналогичную тактику применяют у детей с НФ-1 и возможностью развития астроцитомой низкой степени злокачественности с локализацией в зрительных путях, зрительном перекресте и в стволе мозга, а также у больных с астроцитомой

среднего мозга после шунтирования желудочка и нормализации состояния.

Злокачественные астроцитомы менее распространены среди детей и подростков, чем у взрослых; на их долю приходится всего 7–10 % случаев опухолей детского возраста. Среди указанной группы наиболее распространена *анапластическая астроцитома* (III степень дифференцировки по классификации ВОЗ); реже встречается *полиморфная глиобластома* (IV степень). Для гистологического строения анапластической астроцитомы характерна повышенная клеточность по сравнению с диффузной астроцитомой низкой степени злокачественности, а также клеточная и ядерная атипия, наличие митозов и, в ряде случаев, разрастание мелких сосудов. Типичные гистологические признаки полиморфной глиобластомы — высокая плотность злокачественных клеток, высокий митотический индекс, активное разрастание мелких сосудов и очаги некроза опухоли. Информация о генетической аномалии у детей со злокачественной астроцитомой ограничена. Известно, что избыточную экспрессию гена *TP53* относят к неблагоприятному фактору прогноза. Частота его мутаций у детей аналогична таковой у взрослых. У детей до 3 лет она более редка, что свидетельствует о различных механизмах онкогенеза у них и детей более старшего возраста. К сожалению, оптимальный подход к лечению злокачественных астроцитом как у детей, так и у взрослых до настоящего времени не установлен. Стандартной тактикой лечения считают резекцию опухоли с последующим облучением ее ложа, хотя прогноз у больных остается неблагоприятным.

Олигодендроглиомы у детей встречаются довольно редко. Эти с инфильтративным ростом опухоли локализуются преимущественно в коре мозга, развиваются из белого вещества и обычно высокодифференцированные. Гистологически опухоли с округлыми клетками, узким ободком цитоплазмы и наличием микрокальцификатов. Обнаружение на КТ кальцификатов в корковом веществе у ребенка с судорожными припадками позволяет поставить точный диагноз. Принципы лечения олигодендроглиом аналогичны таковым при инфильтративной астроцитоме.

Смешанные глиомы имеют два (или более) клеточных компонента — астроцитарный, олигодендроглиальный и/или эпендимальный. Смешанные глиомы среди детей не распространены.

Эпендимальные опухоли развиваются из клеток эпендимы, выстилающих изнутри желудочковую систему мозга. Самый распространенный гистологический вариант опухоли — эпендимома (II степень дифференцировки по классификации ВОЗ). Она встречается преимущественно у детей, и на ее долю приходится около 10 % всех опухолей детского возраста. Около 70 % эпендимом локализуется в задней черепной ямке. Средний возраст больных — 6 лет, а около $1/3$ случаев — до 3 лет. Распространение эпендимомы по мозговым оболочкам отмечают в 10 % случаев, а клиническая картина зависит от анатомической локализации опухоли. Для МРТ эпендимомы характерно наличие объемного образования с четкими краями и накоплением контраста различной интенсивности. В ряде случаев отмечают кистозные структуры новообразования. Инвазивный рост для эпендимомы нехарактерен; в большинстве случаев она распространяется по системе желудочков мозга, смещая его нормальные структуры. К гистологическим признакам опухоли относят периваскулярные псевдорозетки, эпендимальные розетки, однотипное строение клеточных ядер и рассеянные очаги некроза. Методом выбора при лечении эпендимомы служит оперативное вмешательство, объем которого является основным фактором прогноза. К другим его факторам относят возраст больного и локализацию опухоли. Наихудший прогноз у детей младшей возрастной группы с опухолью в задней черепной ямке. Изолированное хирургическое лечение редко позволяет добиться полной ремиссии. Лучевая терапия после радикального удаления опухоли повышает число больных с длительной ремиссией до 40 %. Рецидив чаще всего развивается в месте локализации первичной опухоли. Эпендимома чувствительна к ряду химиотерапевтических средств, однако их роль в комбинированном лечении опухоли до конца не изучена. Ряд исследований не показал преимущества высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток крови перед другими методами лечения. Современные исследования направлены на выбор оптимальной дозы лучевой терапии, оценку эффективности существующих и новых химиотерапевтических средств, а также на тактику дальнейшего ведения больных после возможной химиотерапии. Характерные молекулярно-генетические аномалии у больных с эпендимомой не выявлены. Вместе с тем предварительные данные свидетельствуют о пред-

расположенности определенной группы больных с изменениями гена *NF2* к развитию эпендимомы спинного мозга. *Анапластическая эпендимома* (III степень) встречается у детей довольно редко. При гистологическом исследовании определяют высокий митотический индекс, а также разрастание мелких сосудов и очаги некроза. *Миксопапиллярная эпендимома* (I степень) развивается из концевой нити и мозгового конуса и характеризуется медленным ростом.

Опухоли сосудистого сплетения. На долю опухолей сосудистого сплетения приходится 2–4 % всех новообразований ЦНС детского возраста. В возрасте до 1 года эти опухоли наиболее распространены, составляя 10–20 % всех опухолей ЦНС. Характерным клиническим признаком служит повышение ВЧД. У детей с макроцефалией возможны очаговые неврологические симптомы. Наиболее распространенная локализация опухоли — боковые желудочки (супратенториальная область). *Папиллома сосудистого сплетения* (I степень) наиболее распространена среди опухолей указанной группы. Она хорошо видна по данным лучевых методов исследований, а по гистологическому строению напоминает нормальное сосудистое сплетение. *Карцинома сосудистого сплетения* (III степень) — это злокачественная опухоль, способная к обсеменению опухолевыми клетками ликворпроводящих путей. Характерными гистологическими признаками опухоли служит ядерный полиморфизм, высокий митотический индекс, а также повышенная плотность злокачественных клеток. Подтверждают диагноз иммунохимическим исследованием с транстиретином (преальбумин). В ряде случаев данные опухоли сочетаются с синдромом Ли–Фраумени. В качестве этиологического фактора опухоли сосудистых сплетений выступает также вирус SV40. Радикальная хирургическая операция позволяет добиться ремиссии у 99 % больных с папилломой сосудистого сплетения, при карциноме — у 20–40 %. Ряд исследований показывают, что лучевая и химиотерапия более эффективны в лечении карциномы сосудистого сплетения.

Эмбриональные опухоли. Эмбриональные, или *примитивные нейроэктодермальные опухоли* — наиболее распространенная группа злокачественных опухолей ЦНС детского возраста, на долю которой приходится около 25 % случаев. Эмбриональные опухоли способны к краниоспинальному метастазированию; они включают ме-

дуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, эпендимобластому, медуллоэпителиобластому и атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли. Согласно классификации ВОЗ, эти опухоли относят к IV степени дифференцировки.

Медуллобластома составляет около 90 % эмбриональных опухолей; она локализуется в мозжечке и развивается преимущественно у мальчиков 5–7 лет. Большая часть медуллобластом развивается в черве мозжечка, однако у больных более старшего возраста возможно поражение полушарий мозжечка. По данным КТ удается обнаружить плотное гомогенное объемное образование задней ямки, которое накапливает контраст и вызывает обструкцию IV желудочка, способствуя развитию гидроцефалии. МРТ позволяет выявить сходную картину. У 30 % больных по данным лучевых методов исследования удается определить распространение опухоли по мозговым оболочкам. Одним из наиболее распространенных гистологических признаков опухоли является скопление недифференцированных мелких округлых клеток голубоватой окраски. В эмбриональных опухолях присутствует дифференцировка клеток в нейроны. Кроме того, для них характерно наличие розеток Гомера–Райта, а также положительная иммунологическая проба на синаптофизин. У больных с медуллобластомой в большинстве случаев повышается ВЧД (головная боль, тошнота, рвота, нарушение сознания и гипертензия) и возникают мозжечковые расстройства (атаксия, нарушение равновесия и дисметрия). К стандартным методам оценки стадии опухоли относят МРТ головного и спинного мозга в пред- и послеоперационном периодах, а также спинномозговую пункцию. Система стадирования Чанга, основанная на результатах хирургического лечения, была пересмотрена с учетом данных лучевых методов исследования; в итоге удалось выделить группы риска больных с медуллобластомой. К факторам риска относят возраст ребенка при постановке диагноза, распространенность опухоли, а также радикальность хирургического лечения. Наименее благоприятный исход отмечают у детей до 4 лет вследствие частой диссеминации опухоли при постановке диагноза, а также невозможности применить высокодозную лучевую терапию. У больных с диссеминированной опухолью при постановке диагноза ($M > 0$), включая наличие опухолевых клеток в СМЖ ($M1$), исход менее благоприятен по

сравнению с таковым при локализованной опухоли (M0). Аналогичное заключение можно сделать при сравнении больных с наличием и отсутствием макроскопической остаточной опухоли после хирургического лечения.

Больным с медуллобластомой назначают комплексную терапию, однако основным методом лечения остается оперативное вмешательство, хотя доказано, что медуллобластома чувствительна как к лучевой, так и к химиотерапии. Изолированное хирургическое вмешательство не позволяет добиться положительного эффекта у большинства больных. В 40-е годы XX в. было показано, что лучевая терапия эффективна у 30 % больных с медуллобластомой. Последние достижения нейрохирургии, КТ и МРТ, а также лучевой и химиотерапии позволили добиться эффекта у 60–70 % больных. Стандартный метод лучевой терапии — краниоспинальное облучение опухолевого ложа общей дозой 50–55 Гр. Применение данной схемы лучевой терапии у детей до 4 лет приводит к поздним осложнениям: микроцефалия, нарушение когнитивных функций, умственная отсталость, нейроэндокринные нарушения (задержка роста, гипотиреоз, гипогонадизм, задержка полового развития) и/или развитие вторичных опухолей. У детей более старшего возраста к поздним осложнениям лучевой терапии также относят нарушение когнитивных функций, нейроэндокринные нарушения и/или развитие вторичных опухолей. Данные обстоятельства позволили выделить три группы больных с зависимости от направления лечения: 1) дети до 4 лет; 2) группа больных умеренного риска в возрасте 4 лет и старше после радикальной резекции опухоли при отсутствии ее диссеминации (M0); 3) группа больных высокого риска в возрасте 4 лет и старше при макроскопической остаточной опухоли либо ее диссеминацией (M > 0).

Цитогенетические и молекулярно-генетические методы позволили выявить у больных с медуллобластомой массу аномалий. Самой распространенной цитогенетической аномалией, которая встречается в 30–40 % случаев, служит делеция 17p, которая обычно не сочетается с мутацией гена TP53. У 10–20 % больных с медуллобластомой потерю генетического материала обнаруживают в хромосомах 1q и 10p, а еще у 10 % — в хромосоме 9p. Молекулярные повреждения в указанном регионе сопровождаются инактивацией специфического сигнального пути, приводящего к развитию

синдрома Гольтца–Горлина. Мутация генов APC и β-катенина свидетельствует о вовлечении в патогенез медуллобластомы белка WTN. Повышенная экспрессия генов PAX5 и PAX6 у больных с медуллобластомой свидетельствует о возможной аномалии факторов транскрипции нейронов, которые принимают участие на ранней стадии ее патогенеза. В последнее время доказано, что повышенная экспрессия рецептора нейротрофина TrkC и низкая экспрессия онкогена MYC свидетельствуют о благоприятном исходе независимо от клинических факторов прогноза. Кроме того, выявлены кластеры генов, экспрессия которых сочетается с высоким риском метастазирования опухоли. Использование метода гибридизации экспрессирующих участков хромосом с помощью микропанелей, а также развитие метода протеомики позволят в ближайшее время изучить внутренние звенья онкогенеза. Полученная информация будет способствовать и развитию нового метода лечения опухолей, получившего название молекулярных мишеней.

Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли головного мозга развиваются преимущественно у детей до 10 лет; на их долю приходится около 2–3 % новообразований ЦНС детского возраста. Указанные опухоли напоминают по гистологическому строению медуллобластому, состоят из недифференцированных либо низкодифференцированных нейроэпителиальных клеток. Доказано, что при условии одинакового комплексного лечения больные с примитивной нейроэктодермальной опухолью имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с медуллобластомой. В современных клинических исследованиях этих больных относят к группам высокого риска; в большинстве случаев им назначают высокодозную химиотерапию и краниоспинальное облучение.

Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль характеризуется агрессивным течением и развивается обычно у детей до 5 лет в любом отделе головного или спинного мозга. При гистологическом исследовании выявляют рабдоидные клетки, экспрессирующие антиген эпителиальных мембран и нейрофиламентов. К характерному цитогенетическому признаку опухоли относят частичную или полную делецию хромосомы 22q, которая в большинстве случаев сочетается с мутацией гена INI1. Влияние данной мутации на онкогенез до конца не изучено. Несмотря на высокодозную комбиниро-

ванную лучевую и химиотерапию, исход у больных крайне неблагоприятен.

Эпендимобластома и медуллобластома — редкие эмбриональные опухоли высокой степени злокачественности, которые развиваются в раннем детском возрасте.

Паренхиматозные опухоли шишковидной железы. Паренхиматозные опухоли шишковидной железы — вторые по распространенности новообразования данной области (1-е место занимают ее герминогенные опухоли). К ним относят пинеобластому, характерную преимущественно для детского возраста, а также пинеоцитому и смешанные паренхиматозные опухоли шишковидной железы. В лечении используют комплексный подход. Последние достижения нейрохирургии позволили избежать большей части осложнений, связанных с оперативным вмешательством в данной области мозга, и снизить общие показатели смертности. Для подтверждения диагноза используют стереотактическую пункционную биопсию, однако до начала дополнительной терапии весьма желательна радикальное хирургическое удаление опухоли. Пинеобластома — новообразование наибольшей степени злокачественности из примитивных нейроэктодермальных опухолей. Химиотерапия паренхиматозных опухолей шишковидной железы включает цисплатин, циклофосфамид (цитоксан), этопозид (VP-16), винкристин и/или ломустин. Пятилетняя выживаемость больных после комбинированной лучевой и химиотерапии составляет 70 %, как при медуллобластоме. Пинеоцитому в большинстве случаев лечат с помощью хирургических методов.

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли. Данная группа опухолей характеризуется медленным ростом. Хирургическая резекция в большинстве случаев позволяет добиться полного излечения больных. Согласно классификации ВОЗ, указанная группа включает опухоли I и II степени злокачественности. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли включают ганглиоглиому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, десмопластическую инфантильную астроцитому и десмопластическую инфантильную ганглиоглиому.

Краниофарингиома (I степень злокачественности) — довольно распространенная опухоль детского возраста (7–10 % всех новообразований у детей). У детей преобладает адамантиноматоз-

ный вариант краниофарингиомы, который в большинстве случаев локализуется в супраселлярной области головного мозга и имеет солидный и кистозный компоненты. Для опухоли характерно отсутствие инвазивного роста; клиническая симптоматика обычно обусловлена сдавлением нормальных структур мозга. По данным МРТ определяется солидное образование с кистозным компонентом, содержащим жидкость промежуточной плотности. На КТ наличие кальцинатов как в солидном, так и на стенках кистозного компонента. Основное лечение — оперативное вмешательство; радикальная операция в случае небольшого новообразования приводит к полному излечению больных. В отношении тактики лечения крупных опухолей до сих пор идет активная дискуссия. Особая локализация опухоли реализуется в виде характерных клинических проявлений: апитуитаризм (отсутствие функций всего гипофиза), задержка роста и потеря зрения. Химиотерапию не назначают.

Опухоли мозговых оболочек встречаются у детей довольно редко. В большинстве случаев эти новообразования развиваются из паутинной оболочки головного мозга и очень медленно растут. Большая часть этих опухолей в детском возрасте сочетается с НФ-2, синдромом Гольца–Горлина либо обусловлена лучевой терапией.

Герминогенные опухоли ЦНС — это гетерогенная группа новообразований, весьма характерная для детского возраста, локализуется преимущественно в срединных структурах области шишковидного тела и супраселлярной области. На их долю приходится 1–2 % всех новообразований ЦНС детского возраста. Мальчики болеют несколько чаще, хотя опухоли супраселлярной области наиболее распространены среди девочек. В 5–10 % случаев герминогенные опухоли множественные. Данные новообразования часты у выходцев из Азии по сравнению с европейским населением. Диагностику и оценку эффективности лечения проводят по аналогии с периферическими герминогенными опухолями, определяя α -фетопротеин и β -субъединицу человеческого гонадотропина. В ряде случаев диагноз подтверждают биопсией объемного образования. Тактика лечения больных с герминомой и смешанной герминогенной опухолью значительно различается. Показатель выживаемости в первом случае достигает 90 %, но однозначного мнения о роли лучевой и химиотерапии в лечении больных с герминомой после опера-

тивного вмешательства нет. Локальное облучение зоны поражения в общей дозе 40 Гр с последующим краниоспинальным облучением дает очень хорошие результаты. Сходный эффект наблюдается при комбинированной лучевой терапии в дозе 24 Гр (изолированное облучение зоны поражения) и полихимиотерапии. В последнее время доказана высокая эффективность изолированной химиотерапии в послеоперационном периоде у больных с герминомой. Лечение негерминомных герминогенных опухолей проводят с помощью более интенсивных схем химиотерапии и краниоспинального облучения. Показатели 5-летней выживаемости по сравнению с первой группой больных существенно ниже и составляют около 40–70 %. Современные исследования показали хорошую эффективность высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Высказан ряд предложений, связанных со снижением дозы лучевой и повышением дозы полихимиотерапии, однако для их подтверждения необходимы дополнительные исследования.

Опухоли ствола мозга. Гетерогенная группа опухолей ствола мозга составляет около 10–15 % первичных новообразований ЦНС детского возраста. Исход у больных зависит от локализации опухоли, данных лучевых методов исследования и общего состояния больного. Характерными проявлениями опухоли ствола мозга служат слабость мышц, поражение черепных нервов, мозжечковые нарушения и/или повышение ВЧД. По данным клинической картины и МРТ опухоли ствола мозга можно разделить на несколько типов: 1) очаговые — у 5–10 % больных; 2) дорсальные экзофитные — у 5–10 %; 3) опухоли области соединения спинного и продолговатого мозга — у 5–10 %; 4) диффузные — у 70–85 % больных. Резекция очаговой и дорсальной экзофитной опухоли в большинстве случаев приводит к излечению больных. По данным гистологического исследования эти новообразования относят к глиомам низкой степени злокачественности. Опухоли области соединения спинного и продолговатого мозга весьма чувствительны к лучевой терапии, хирургическое лечение в данном случае практически не используется. Наиболее распространенные диффузные опухоли, которые в большинстве случаев представлены глиомами варолиева моста, имеют крайне неблагоприятный прогноз независимо от гистологического строения (рис. 590.4). Хирургическое лечение

в данном случае обычно не применяют. При наличии МРТ-картины диффузной опухоли ствола мозга биопсия противопоказана, за исключением тех случаев, когда необходима дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями, сосудистой мальформацией, рассеянным склерозом, метастатической опухолью или демиелинизацией. Диффузная опухоль ствола мозга встречается значительно чаще у взрослых. Стандартным методом лечения служит лучевая терапия, однако медиана выживаемости таких больных не превышает 12 мес. Полихимиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови в большинстве случаев неэффективна. Современная тактика лечения больных с диффузной опухолью ствола мозга аналогична таковой при злокачественной глиоме: пациентам назначают химиотерапевтические препараты, которые проходят клинические испытания, в комплексе с лучевой терапией или изолированно.

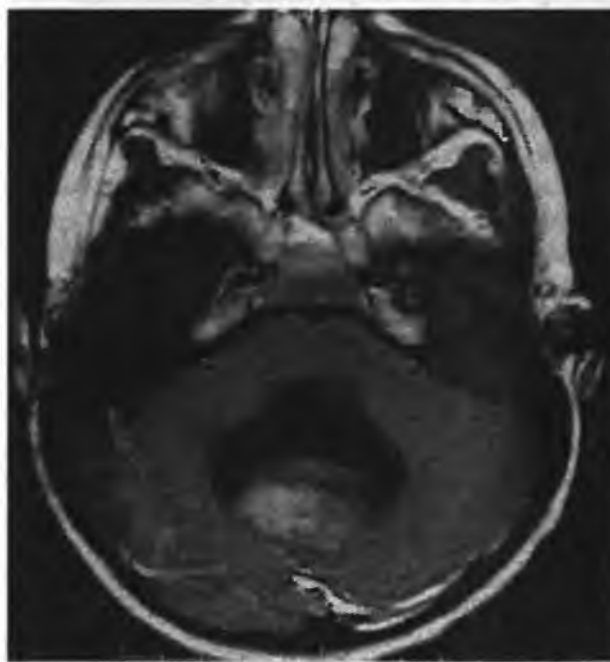


Рис. 590.4. T1-взвешенная МРТ головного мозга (сагиттальный срез) после введения гадолиния мальчику 10 лет с поражением черепных нервов, головной болью и ослаблением мышечной силы в левой половине тела. Впоследствии — диффузная инфильтративная глиома варолиева моста (Kleihues P., Cavenee W. K. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. — Lyon: IARC Press, 2000; с изменениями)

Метастатические опухоли. Метастазирование новообразований ЦНС детского возраста обычно нехарактерно. ОЛЛ и неходжкинская лимфома могут распространяться по мягким мозговым оболочкам, способствуя развитию клинических признаков сообщающейся гидроцефалии. Хлорому — скопление злокачественных клеток при миелоидном лейкозе — можно обнаружить в любом отделе головного мозга. Крайне редко метастазируют в головной мозг такие новообразования, как лимфома, нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга, остеосаркома и светлоклеточная саркома почек. Тактика лечения зависит от гистологического типа опухоли и может включать лучевую терапию, интратекальное введение химиотерапевтических средств и/или системную полихимиотерапию. Медуллобластома — это самая распространенная опухоль головного мозга, которая метастазирует за пределы ЦНС. Значительно реже подобные проявления имеет злокачественная глиома, примитивная нейроэктодермальная опухоль и эпендимома. Предрасполагает к этому вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Осложнения продолжительного лечения. Согласно информации из базы данных национального института рака SEER, выживаемость 70 % больных с опухолями ЦНС детского возраста достаточно велика. Следует помнить, что у 50 % этих детей развиваются осложнения, связанные как с самой опухолью, так и с ее лечением. К наиболее распространенным осложнениям относят двигательные и чувствительные нарушения, судорожные припадки, нарушения когнитивных функций (задержка психического развития), а также нейроэндокринные нарушения (гипотиреоз, задержка роста и полового развития). Кроме того, у этих лиц повышен риск вторичных новообразований. Влияние описанных выше осложнений на качество жизни детей до конца не изучено.

Направления будущих исследований. Основная цель будущих исследований заключается в создании более эффективных и избирательных схем полихимиотерапии, которые позволят снизить дозы лучевой терапии. Новые генетические исследования помогут определить группы повышенного риска того или иного злокачественного новообразования. Значительная часть исследований будет направлена на изучение внутренних механизмов онкогенеза, пролиферации и апоптоза, а также метастазирования опухолей в мозг ребенка. Важно

понимать, что механизмы онкогенеза у детей и взрослых могут в значительной степени различаться. Хочется верить, что создание метода молекулярных мишеней откроет новую эру в лечении опухолей ЦНС детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

- Barkovich A. J., Krischer J., Kun L. E. et al.* Brain stem gliomas: A classification based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 1990–91; 16: 73–83.
- Biegel J. A.* Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. *Neurooncol* 1999; 1: 139–51.
- Bouffet E., Foreman N.* Chemotherapy for intracranial ependymomas. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 563–70.
- Burger P. C., Scheithauer B. W.* Atlas of Pathology: Tumors of the Central Nervous System, third series. — Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
- Freeman C. R., Perilongo G.* Chemotherapy for brain stem gliomas. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 545–53.
- Fuller G. N.* Central nervous system tumors. In: *Pediatric Neoplasia: Morphology and Biology* / D. M. Parham (ed.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 153–204.
- Gajjar A., Kuhl J., Epelman S. et al.* Chemotherapy for medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 554–62.
- Grotzer M. A., Hogarty M. D., Janss A. J. et al.* MFC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2425–33.
- Grotzer M. A., Janss A. J., Fung K.-M. et al.* TtkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1027–35.
- Gurney J. C., Smith M. A., Bunin G. R.* In: *Cancer Survival and Incidence among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995* / L. A. G. Reis, M. A. Smith, J. C. Gurney et al. (eds.) — Bethesda, MD: National Cancer Institute SEER Program. NIH publication No. 99–4649, 1999. — P. 51–63.
- Kleihues P., Cavenee W. K.* World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. — Lyon: IARC Press, 2000.
- Packer R. J., Cohen B. H., Coney K.* Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5: 312–20.
- Packer R. J., Goldwein J., Nicholson H. S. et al.* Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127–36.
- Pollack I. F., Boyett J. M., Finlay J. L.* Chemotherapy for high grade gliomas of childhood. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 529–44.
- Pollack I. F., Finkelstein S. D., Woods J. et al.* Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002; 346: 420–6.

- Pomeroy S. L., Tamayo P., Gaasenbeek M. et al. Prediction of central nervous system embryonal tumor outcome based on gene expression. *Nature* 2002; 415: 436–42.
- Reddy A. T., Packer R. J. Chemotherapy for low grade gliomas. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 506–13.
- Stiller C. A., Bunch K. J., Lewis U. Ethnic group and survival from childhood cancer: Report from the UK Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2000; 82: 1339–43.
- Strother D. R., Pollac I. F., Fisher P. G. et al. Tumors of the central nervous system. In: *Principles and Practices of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 751–824.

Глава 591

Нейробластома

Джоан Л. Эйтер (Joann L. Ater)

Эпидемиология. Нейробластома — это эмбриональная опухоль периферического симпатического отдела нервной системы, которая занимает 3-е место (8 %) среди злокачественных опухолей детского возраста. Каждый год в США регистрируют около 500 новых случаев нейробластомы, преимущественно у новорожденных (28–39 % всех опухолей в данной возрастной группе). Средний возраст больных при постановке диагноза составляет 2 года, а в 90 % случаев — до 5 лет, несколько чаще у мальчиков и белого населения.

Патогенез. Группа нейробластомы включает широкий спектр опухолей с различной степенью дифференцировки нейроцитов, начиная с округлых недифференцированных клеток, характерных для собственно нейробластомы, и заканчивая зрелыми ганглиозными клетками — для ганглио-нейробластомы или ганглионейромы. Кроме того, гистологически новообразования из группы нейробластомы могут напоминать другие опухоли с мелкими округлыми ядрами — рабдомиосаркому, саркому Юинга и неходжкинскую лимфому.

Прогноз в большинстве случаев зависит от гистологического типа опухоли (количество стромы, степень клеточной дифференцировки и число митозов в опухолевых клетках), которые учитывает классификация Шимады.

Большая часть генетических нарушений, способствующих развитию нейробластомы, до настоящего времени не изучена. Известно, что большинство

специфических пренатальных или перинатальных мутаций может быть связано с воздействием факторов окружающей среды, а также генетических факторов. Вероятность нейробластомы повышена у тех детей, родители которых имели продолжительный контакт с рядом химических веществ, включая гербициды и пестициды, а также с электромагнитным излучением. Семейную нейробластому обнаруживают в 1–2 % случаев. На прогноз и тактику лечения влияют такие известные генетические факторы, как амплификация протоонкогена *MYCN* (*N-тис*) и гиперплоидность опухолевых клеток (табл. 591.1), причем первый фактор влияет на прогноз вне зависимости от стадии опухоли и возраста больного. Кроме того, амплификация *MYCN* в большинстве случаев свидетельствует о поздней стадии заболевания и неблагоприятном исходе. Удовлетворительный исход у больных с гиперплоидностью опухолевых клеток наблюдают только в возрасте до 1 года. Другим характерным генетическим нарушением служит делеция 1p, 11q, 14q и 17q, приводящая к потере гетерозиготности по генам — супрессорам опухолевого роста. Дополнительным биологическим фактором, влияющим на прогноз, служит уровень экспрессии рецептора к фактору роста нервов (*Trk-A*), белка лекарственной полирезистентности, а также активность теломеразы. Данные факторы в настоящее время дополнительно исследуются на возможность выделения групп риска больных и подбора специфического лечения.

Клинические проявления. Нейробластома может развиваться в любом участке симпатического отдела нервной системы, а клиническая картина в большей степени зависит от локализации и размера опухоли. Большинство опухолей развивается в брюшной полости — надпочечниках или симпатических ганглиях забрюшинной клетчатки. При пальпации в боковых отделах или по срединной линии живота обнаруживают умеренно болезненное плотное объемное образование. По данным рентгенографии или КТ брюшной полости обнаруживают объемное образование с наличием кальцификатов или кровоизлияний. В отличие от нейробластомы, весьма распространенная в детском возрасте опухоль Вильмса, которую также выявляют в боковых отделах брюшной полости, обычно не имеет кальцификатов. В 30 % случаев нейробластома развивается из шейных, грудных или тазовых симпатических ганглиев. Для ее метастазирования

Таблица 591.1

Группы риска больных нейробластомой

Группа риска	Выживаемость (%)	Стадия по Международной классификации нейробластомы	Возраст	Состояние протоонкогена <i>MYCN</i>	Гистологические признаки по классификации Шимады	Пloidность опухолевых клеток
Низкий	90–100	I	Любой	Любое	Любые	Любая
		II	Менее 1 года	Любое	Любые	Любая
		II	Более 1 года	Любое	Благоприятные	—
		IVS	Менее 1 года	Амплификация менее 10 копий	Благоприятные	Повышенная
Умеренный	75–98	III	Более 1 года	Амплификация менее 10 копий	Благоприятные	—
		III и IV	Менее 1 года	Амплификация менее 10 копий	Любые	Любая
		4S	Менее 1 года	Амплификация менее 10 копий	Неблагоприятные	Любая
		4S	Менее 1 года	Амплификация менее 10 копий	Любые	Диплоидная
Высокий	20–60	II	Более 1 года	Любое	Неблагоприятные	—
		III	Любой	Амплификация более 10 копий	Любые	—
		IV	Менее 1 года	Амплификация более 10 копий	Любые	Любая
		IV	Более 1 года	Любое	Любые	—

характерна лихорадка, раздражительность, задержка развития ребенка, боль в костях, а также образование подкожных узелков с голубоватым оттенком и гематом окологлазничной клетчатки, экзофтальм (рис. 591.1). К наиболее частым очагам метастазирования относят длинные трубчатые кости, череп, костный мозг, печень, лимфатические узлы и кожу. Метастазы в легких довольно редки — менее чем у 3 % больных. Пренатальную диагностику нейробластомы осуществляют с помощью УЗИ.



Рис. 591.1. Метастазы в окологлазничные ткани при нейробластоме. Экзофтальм и кровоизлияния в окологлазничную клетчатку

Значительно реже первыми признаками нейробластомы служат неврологические нарушения. Поражение верхнего шейного ганглия приводит к развитию синдрома Горнера, а спинномозговых ганглиев — сдавлению спинного мозга или корешков. Кроме того, нейробластома может проявляться в виде паранеопластического синдрома аутоиммунной природы (атаксия, опсомиоклонус), когда первичная опухоль локализуется в брюшной или грудной полости. Некоторые опухоли активно выделяют биологически активные вещества — катехоламины или ВИП с ночными потами, гипертензией в первом случае и диареей — в другом. У детей до 1 года возможна редкая стадия нейробластомы IVS, которая проявляется образованием подкожных узелков, массивным поражением печени и мелкими первичными опухолевыми очагами без поражения костей.

Диагностика. В большинстве случаев нейробластоме в виде одного или нескольких объемных образований определяют с помощью рентгенографии, КТ или МРТ (рис. 591.2). К характерному лабораторному признаку относят повышение уровня гомованилиновой и ванилилминдальной кислоты в моче (у 95 % больных). Диагноз подтверждают гистологическим исследованием биоптата. Этого не требуется при наличии нейробла-

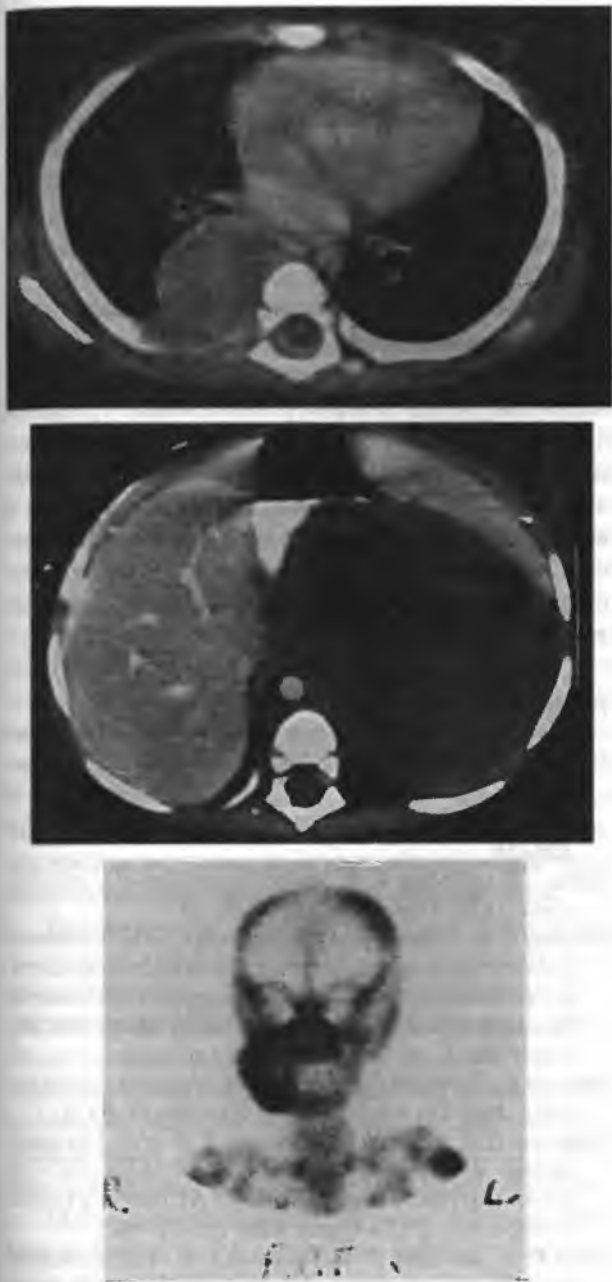


Рис. 591.2. Вверху — КТ (горизонтальный срез) туловища ребенка с нейробластомой на уровне грудной клетки. Посредине — срез туловища того же больного на уровне надпочечников: обширное поражение лимфатических узлов. Внизу — скинтиграмма с технецием при нейробластоме: диффузное поражение скелета

стов в костном мозге при повышенном уровне гомованилиновой и ванилилминдальной кислоты в моче (рис. 591.3).

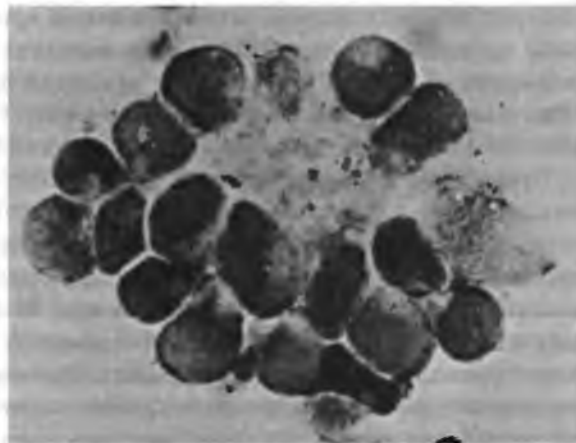


Рис. 591.3. Клетки нейробластомы в препарате стернального пункциата. Чаще всего злокачественные клетки образуют скопления из 3 клеток и более; возможно формирование розеток. Характерный признак нейробластомы — розетка злокачественных клеток вокруг фибрилл матрикса

Метастазы нейробластомы диагностируют с помощью скинтиграфии костей скелета, а также трепанобиопсии и стернальной пункции. При определении прогноза и выбора оптимального лечения учитывают возраст пациента, распространенность процесса, а также данные цито- и молекулярно-генетических методов исследования. Несмотря на множество классификаций, в настоящее время повсеместно распространена лишь одна Международная классификация нейробластомы. К I стадии опухоли относят опухоли в пределах органа первичного поражения, ко II — опухоли с распространением за пределы этого органа, не затрагивающие срединную линию тела. Подстадии IIВ и IIА выделяют в зависимости от наличия или отсутствия поражения ипсилатеральных лимфатических узлов. III стадия — опухоли с распространением за пределы срединной линии независимо от наличия двустороннего поражения лимфатических узлов, IV стадия — опухоли с отдаленными метастазами (поражение костей, костного мозга, печени, отдаленных лимфатических узлов или других органов). Стадию IVS выделяют у детей до 1 года с распространением опухоли в печень, кожу или костный мозг без поражения костей скелета. Первичная опухоль стадии IVS имеет признаки, характерные для I или II стадии.

Лечение. К наиболее важным клиническим и биологическим факторам, определяющим тактику лечения, относят возраст больного при постановке

диагноза, стадию опухоли, гистологические признаки по классификации Шимады и состоянию протоонкогена *MYCN*. Кроме того, для детей до 1 года важна плоидность опухолевых клеток (см. табл. 591.1). Лечение больных с нейробластомой из группы низкого риска включает хирургическое вмешательство в I, II стадиях и наблюдение в IVS стадии. Наличие небольшой остаточной опухоли при отсутствии повторного оперативного вмешательства снижает показатель ремиссии до 90 % даже у больных с нейробластомой II стадией. Рецидив опухоли успешно лечат с помощью лучевой или химиотерапии. Компрессия спинного мозга при постановке диагноза — показание к неотложному оперативному вмешательству, а также лучевой и химиотерапии для профилактики неврологических нарушений. Опухоль IVS стадии регрессирует самостоятельно, поэтому выживаемость этих больных достигает 100 % только при адекватном поддерживающем лечении. Химиотерапия и оперативное вмешательство на выживаемость больных не влияют. Новорожденных до 2 мес. относят к группе повышенного риска в случае значительного поражения печени и при наличии признаков дыхательной недостаточности. Им показаны циклофосфамид в низких дозах либо лучевая терапия на печень в крайне низких дозах; выживаемость при таком лечении составляет 81 %.

Лечение больных из группы умеренного риска — хирургическое вмешательство и химиотерапия, а иногда и лучевая терапия. Химиотерапия обычно включает умеренные дозы цисплатина или карбоплатина, а также циклофосфамида, этопозида и доксорубина на протяжении нескольких месяцев. Лучевая терапия показана в случае недостаточной эффективности полихимиотерапии. Указанное лечение у новорожденных с IV стадией опухоли и более старших детей с III стадией позволяет в большинстве случаев обеспечить благоприятный прогноз и 90%-ную выживаемость. Важно отметить, что лечение данной группы больных в значительной степени зависит от состояния протоонкогена *MYCN* и гистологических признаков по классификации Шимады, поэтому биопсия нейробластомы необходима в подавляющем большинстве случаев.

Терапия больных группы высокого риска (см. табл. 591.1) обычно состоит из нескольких этапов. По завершении индукционной химиотерапии начинают высокодозную полихимиотерапию с после-

дующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Рандомизированные национальные исследования показали высокую эффективность трансплантации аутологичных стволовых клеток крови по сравнению с изолированной полихимиотерапией. Дополнительное применение изотретиноина на протяжении 1 года после трансплантации повышает 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 50 % (тот же показатель у больных из группы высокого риска с изолированной полихимиотерапией составляет всего лишь 20 %). Новые методы терапии, проходящие клинические испытания, включают новые химиотерапевтические средства, высокодозную химиотерапию с последующей многократной аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови, моноклональные антитела в комплексе с факторами роста и противоопухолевые вакцины. Успехи в биологических исследованиях позволят создать новый метод лечения генетических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

- De Roos A. J., Olshan A. F., Teschke K. et al.* Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 106–14.
- Maris J. M., Matthay K. K.* Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2264–79.
- Matthay K. K., Viliablanca J. G., Seeger R. C. et al.* Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165–73.
- Moppett J., Haddadin I., Foot A. B. M.* Neonatal neuroblastoma. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F134–7.
- Nickerson H. J., Matthay K. K., Seeger R. C. et al.* Favorable biology and outcome of stage IVS neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 477–86.
- Perez C. A., Matthay K. K., Atkinson J. B. et al.* Biological variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 18–26.
- Rudnick E., Khakoo Y., Antunes N. L. et al.* Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: Clinical outcome and antineuronal antibodies: A report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 612–22.
- Schmidt M. L., Lukens J. N., Seeger R. C. et al.* Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1260–8.

Глава 592

Новообразования почек

Норман Яффе (*Norman Jaffe*),
Викки Хафф (*Vicki Huff*)

Опухоль Вильмса

Эпидемиология. Опухоль Вильмса, или **нефробластома**, — гетерогенная группа эмбриональных новообразований почек, состоящих из трех гистологических элементов: бластема, эпителий и строма. Распространенность опухоли Вильмса в возрасте до 15 лет составляет около 8 случаев на 1 млн детей. Пик заболеваемости приходится на возраст 2–5 лет, хотя случаи нефробластомы регистрируют также у новорожденных, подростков и взрослых. Опухоль Вильмса занимает 2-е место среди злокачественных новообразований брюшной полости детского возраста и составляет 6 % всех злокачественных опухолей у детей. Нефробластома может развиваться в одной и обеих почках; частота двусторонней опухоли Вильмса составляет 7 %. В ряде случаев она сочетается с врожденной гемигипертрофией, отсутствием радужки и другими врожденными аномалиями, которые чаще всего затрагивают половые органы и мочевые пути.

Патогенез. Большая часть нефробластом носит спорадический характер, хотя 1–2 % больных имеют специфический семейный анамнез. Семейная предрасположенность к опухоли Вильмса наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характерными особенностями наследственных опухолей служат их раннее развитие и более частая двусторонняя локализация. Врожденные пороки развития у больных с семейной нефробластомой довольно редки.

Один из генов нефробластомы (*WT1*) расположен в локусе 11p13 и кодирует фактор транскрипции, содержащий так называемые цинковые пальцы — последовательности аминокислот, образующие хелатные связи с ионами цинка. Указанный фактор крайне важен для нормального развития почек. Около 20 % больных имеют мутации гена *WT1*, большая часть из них специфична для данного вида опухоли. Больные с семейной нефробластомой обычно наследуют мутацию гена *WT1*. Вместе с тем семейная предрасположенность не связана с его мутациями; чаще всего нарушения обнаруживают в локусах 19q13 и 17q.

Основываясь на данных гистологического исследования, удалось определить больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. К благоприятным гистологическим признакам опухоли относят отсутствие эктопии и атипизма бластемы, эпителиального и стромального компонентов, а также наличие мелких мезенхимных очагов злокачественного роста. Неблагоприятные гистологические признаки включают увеличенные гиперхромные ядра опухолевых клеток с многополюсными митозами. Очаговые или диффузные зоны атипизма свидетельствуют о высоком риске рецидива и неблагоприятном исходе заболевания, чаще у детей более старшего возраста цветных рас. Кроме того, неблагоприятный прогноз имеет светлоклеточная саркома, часто метастазирующая в кости. Рабдоидную опухоль со склонностью к метастазированию в головной мозг к нефробластоме сейчас не относят.

Клеточный атипизм довольно распространен в очагах отдаленного метастазирования нефробластомы, однако для детей до 2 лет подобное осложнение нехарактерно. При клеточном атипизме необходимо более тщательное гистологическое исследование биоптатов, особенно у детей старшего возраста. После химиотерапии данные признаки обычно исчезают. Клеточный атипизм скелетной мускулатуры не связан с повышенным риском рецидива.

Последние исследования выявили значимую связь между показателями плоидности опухолевых клеток, гистологическим вариантом опухоли и исходом лечения. Гиперплоидные опухолевые клетки предполагают большое число транслокаций, поэтому их выявляют преимущественно у больных с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, этот признак свидетельствует о возможной неэффективности химиотерапии.

Врожденные пороки развития. У больных с опухолью Вильмса довольно часты специфические синдромы, генетические нарушения и хромосомные aberrации (табл. 592.1 и 592.2). **Синдром WAGR** включает опухоль Вильмса, аниридию, гипогонадизм и умственную отсталость; он обусловлен делецией хромосомы 11p13, где расположены ген опухоли Вильмса (*WT1*) и ген аниридии (*PAX6*). **Синдром Дени-Дрэша** — признаки мужского псевдогермафродитизма, почечной недостаточности вследствие мезангиального склероза и повышенный риск нефробластомы; обычно у больных

Таблица 592.1

Клиническая картина и генетические нарушения при синдромах, связанных с нефробластомой

Синдром	Клиническая картина	Хромосомы и их аномалии
WAGR	Аниридия, аномалии половых органов и мочевых путей, умственная отсталость	Делеция хромосомы 11p13 (локусы <i>WT1</i> и <i>PAX6</i>)
Дени-Дрэша	Ранняя почечная недостаточность с мезангиальным склерозом почек, мужской псевдогермафродитизм, повышенный риск нефробластомы	Мутация гена <i>WT1</i>
Беквита-Видемана	Спланхномегалия (увеличение печени, почек, надпочечников, поджелудочной железы), макроглоссия, грыжа пупочного канатика, гемигипертрофия	Однородительская дисомия, удвоение локуса 11p15.5, утрата импринтинга, мутация гена <i>p57KIP57</i>

Таблица 592.2

Генетические аномалии при опухоли Вильмса

Ген	Характеристика опухоли	Частота	Тип аномалии
<i>WT1</i>	Опухоль неспецифична	Около 20 %	Делеции, мутации с укорочением соответствующего белка, миссенс-мутации в экзонах генов фактора транскрипции, содержащего «цинковые пальцы»
β -катенин	Опухоль неспецифична Опухоль с мутацией гена <i>WT1</i> (до 20 % от общего количества опухолей)	Около 15 % Около 50 %	Миссенс-мутации или делеции генов, влияющие на процесс фосфорилирования белков
<i>P53</i>	Недифференцированная опухоль (до 5 %)	Около 80 %	Миссенс-мутации и мутации с укорочением соответствующего белка

имеются точечные мутации гена *WT1*. Синдром Беквита-Видемана характеризуется гемигипертрофией, макроглоссией, спланхномегалией и повышенным риском опухоли Вильмса (3–5%), несколькими аномалиями локуса 11p15.5, где расположен второй ген нефробластомы — *WT2*. Сочетаются с повышенным риском опухоли Вильмса гемигипертрофия, аниридия, аномалии половых органов и мочевых путей, синдромы Перлмена и Сотоса, НФ и болезнь Виллебранда. К наиболее распространенным аномалиям половых органов и мочевых путей относят гипоплазию, слияние и эктопию почек, удвоение собирательной системы почки, гипоспадию и крипторхизм.

Клинические проявления. Опухоль Вильмса обычно проявляется в виде объемного образования в брюшной полости. К сожалению, мать обычно не способна определить опухоль в процессе ухода за ребенком, например при его мытье в ванне, поэтому нефробластому обнаруживают случайно либо при тщательном физикальном обследовании. Объемное образование гладкое и плотное; в ряде случаев возможно распространение опухоли за пределы срединной линии. Размер опухоли может варьировать в широких пределах. Некоторые дети жалуются на боль в животе, рвоту и изменение цве-

та мочи (гематурию). В ряде случаев ишемия почек способствует развитию гипертонии. Быстрое увеличение размеров живота и анемия могут свидетельствовать о массивном кровоизлиянии в паренхиму почек или кровотечении в полость малого таза. Гематурия бывает у 12–25 % больных.

Диагностика. Любое объемное образование в брюшной полости у ребенка следует рассматривать как злокачественное новообразование, пока не будет доказано обратное с помощью лабораторных и инструментальных методов. Для уточнения диагноза в ряде случаев прибегают к биопсии либо полному удалению опухоли. Дифференциальную диагностику проводят с рядом злокачественных опухолей брюшной полости и таза (табл. 592.3). Наряду с тщательным физикальным обследованием ребенка необходимы общеклинический анализ крови, определение специфических опухолевых маркеров в зависимости от вида подозреваемой опухоли, а также дополнительные методы исследования функции печени и почек. Лучевые методы включают рентгенографию, УЗИ, КТ и/или МРТ брюшной полости.

КТ позволяет определить опухоль в паренхиме почек, размер опухоли, возможное поражение нижней полой вены и состояние второй почки. Следует

Таблица 592.3

Дифференциальная диагностика опухолей брюшной полости и таза у детей

Опухоль	Возраст	Клинические признаки	Лабораторные и инструментальные данные
Опухоль Вильмса	Дошкольный	Объемное образование в боковых отделах живота, аниридия, гемиипертрофия	Гематурия, положительный результат скинтиграфии костей (для светлоклеточной саркомы)
Нейробластома	Дошкольный	Обструкция ЖКТ и мочеполовых путей, симптом очков, синдром опсоклонуса-миоклонуса, диарея, кожные узелки (у младенцев)	Повышенный уровень гомованилиновой и ванилилминдальной кислот в моче, повышенный уровень ферритина в крови, кальцификаты в опухоли, поражение костного мозга
Неходжкинская лимфома	Старше 1 года	Инвагинация кишки у детей старше 2 лет	Повышенный уровень уратов; поражение костного мозга
Рабдомиосаркома	Любой	Обструкция ЖКТ и мочеполовых путей, эмбриональная рабдомиосаркома влагалища и кровотечение из половых путей у девочек, объемное образование в области яичка у мальчиков	Повышенный уровень уратов в моче, поражение костного мозга
Герминогенная опухоль/тератома	Дошкольный, подростковый	Объемное образование крестцово-копчиковой области Девочки: боль в животе, кровотечение из половых путей Мальчики: объемное образование яичек, водянка яичка	Повышенный уровень хорионического гонадотропина Повышенный уровень α -фетопротеина
Гепатобластома	До 3 лет	Увеличенная плотная печень	Повышенный уровень α -фетопротеина
Гепатома	Младший школьный, подростковый	Увеличенная плотная печень, признаки гепатита В, цирроз печени	Повышенный уровень α -фетопротеина

помнить, что при введении контрастного вещества несколько увеличивается реальный размер опухоли на КТ. Данный метод крайне важен для оценки функции второй почки при принятии решения о нефрэктомии. МРТ также позволяет точно определить размер опухоли, а УЗИ используют при невозможности КТ или МРТ. При планировании операции может потребоваться ангиография. С помощью скинтиграфии костей диагностируют метастазы светлоклеточной саркомы почек, а МРТ и КТ головного мозга используют для исключения злокачественной рабдоидной опухоли.

Рентгенография грудной клетки позволяет в большинстве случаев исключить наличие легочных метастазов, поэтому КТ соответствующей области необязательна. В ряде случаев КТ определяет наличие мелких узелков в паренхиме легкого при отсутствии изменений на рентгенограмме; природа этих узелков до конца не выяснена.

Определение стадии опухоли. Используемая в настоящее время классификация разработана Национальной группой по изучению опухоли Вильмса (табл. 592.4). Выделяемые в ней стадии опухоли

ли позволяют прогнозировать исход заболевания (табл. 592.5). I стадия — нефробластома ограничена пределами почки и не выходит на ее поверхность. Опухоль II стадии проникает за пределы капсулы в околопочечную клетчатку. III стадия — контактное распространение опухоли в пределах брюшной полости с поражением почечного ложа, лимфатических узлов и соседних органов. IV стадия — опухоль с гематогенными метастазами, чаще в легких и несколько реже в печени. К V стадии опухоли Вильмса относят двустороннее поражение почек.

Лечение. При наличии нефробластомы показана нефрэктомия, больным с поражением нижней половой вены в постоперационном периоде назначают химиотерапию. В процессе операции крайне важно оценить состояние второй почки и исключить двустороннюю опухоль. Кроме того, необходимо оценить состояние печени, хотя КТ, МРТ и УЗИ позволяют выявить возможные метастазы еще до операции. На последнем этапе исследуют лимфатические узлы в забрюшинной клетчатке, а при наличии подозрительных узлов их удаляют с последующим гистологическим исследованием.

Таблица 592.4

Классификация опухоли Вильмса, предложенная Третьей национальной группой по изучению нефробластомы

I стадия	Опухоль в пределах почки и не выходит на ее поверхность. Опухоль целиком резецируема. Операция радикальная
II стадия	Опухоль проникает за пределы капсулы в околопочечную клетчатку, однако целиком резецируема. Возможно поражение сосудов и местное обсеменение брюшины. Операция радикальная
III стадия	Опухоль ограничена в пределах брюшной полости; гематогенное распространение отсутствует. Возможно поражение лимфатических узлов ворот селезенки, парааортальных узлов, а также диффузное обсеменение брюшины или распространение методом имплантации. Радикальная операция невозможна из-за поражения жизненно важных структур; имеет место микро- или макроскопическая остаточная опухоль
IV стадия	Опухолевые очаги, не удовлетворяющие критериям III стадии (поражение легких, печени, костей и головного мозга)
V стадия	Двустороннее поражение почек при постановке диагноза

Таблица 592.5

Зависимость выживаемости от гистологического типа и стадии опухоли у больных с опухолью Вильмса

Гистологический тип/стадия	2-летняя выживаемость (%)	4-летняя выживаемость (%)
Благоприятный/I	98	97
Благоприятный/II	96	94
Благоприятный/III	91	88
Благоприятный/IV	88	82
Неблагоприятный/I	89	89
Неблагоприятный/II-IV	56	54

Wilms' tumor: Status report, 1990. By the National Wilms' Tumor Study Committee. J Clin Oncol 1991; 9: 877-87; с некоторыми изменениями.

В процессе операции проводят профилактику обсеменения брюшины опухолевыми клетками.

В большинстве крупных центров используют схемы полихимиотерапии, предложенные Национальной группой по изучению опухоли Вильмса. Опухоль I и II стадий лечат винкристином и дактиномицином. При опухоли III стадии с благоприятными гистологическими признаками назначают винкристин, дактиномицин и доксорубин в комплексе с облучением почечного ложа. Лучевую терапию проводят на зоны доказанных метастазов, например на легкие. При наличии метастазов в печени альтернативой лучевой терапии служит резекция печени. Отсутствие эффекта от лучевой и химиотерапии либо рецидив опухоли служит показанием к радикальному оперативному вмешательству или назначению новых химиотерапевтических препаратов, проходящих клинические испытания.

При неблагоприятном гистологическом варианте опухоли назначают винкристин, дактиномицин, доксорубин и циклофосфамид, а также высокодозную лучевую терапию на почечное ложе, область доказанных метастазов. В случае светлоклеточной

саркомы костей назначают комбинацию цисплатина, доксорубина и лучевой терапии; иногда эту схему дополняют циклофосфамидом или ифосфамидом.

Неоперабельная нефробластома. Все неоперабельные опухоли Вильмса лечат с помощью химиотерапии, а диагноз устанавливают по результатам чрескожной пункционной биопсии новообразования. Выбор тактики лечения зависит от гистологических критериев опухоли. При благоприятных признаках больному с I или II стадией назначают винкристин и дактиномицин, а с III или IV стадией — винкристин, дактиномицин и доксорубин; при неблагоприятном гистологическом варианте — т винкристин, дактиномицин, доксорубин и циклофосфамид; чаще всего эти меры приводят к ограничению размера опухоли. Прогноз у больных с неоперабельной опухолью после химио-, лучевой терапии и оперативного вмешательства обычно благоприятный; показатель выживаемости более 50%.

Двусторонняя опухоль Вильмса. Тактика химиотерапии аналогична таковой у больных с

неоперабельной нефробластомой. Хирургическое лечение может включать нефрэктомия с одной стороны и частичную резекцию почки — с другой либо частичную резекцию почки с обеих сторон. В каждом случае стараются сохранить максимальное количество интактной ткани почек. Выбор оперативного вмешательства зависит от распространенности опухоли и эффективности предшествующей химиотерапии. В послеоперационном периоде проводят повторную химиотерапию и реже — курсы лучевой терапии. В ряде случаев назначают лучевое лечение до начала операции. Показатель выживаемости больных с двусторонней нефробластомой варьирует в пределах 60–85 %.

Резервные схемы химиотерапии. Рецидив нефробластомы возможен как в ходе лечения, так и после него. При удовлетворительных данных общеклинического анализа крови назначают резервные схемы полихимиотерапии: винкристин, доксорубин, циклофосфамид и дактиномицин (VACA) или ифосфамид, карбоплатин и этопозид (ICE). Некоторым больным назначают высокодозную полихимиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови. Наилучшие результаты дает сочетание оперативного вмешательства, лучевой и полихимиотерапии.

Прогноз. Основными факторами прогноза служат размер опухоли, ее стадия и гистологический тип (см. табл. 592.5). Неблагоприятный прогноз характерен для больных с крупной опухолью (более 500 г) III или IV стадии, имеющей неблагоприятные гистологические признаки. Вместе с тем комплексное лечение данной группы больных позволяет добиться 60%-й выживаемости. Эффективность лечения больных с I–III стадией нефробластомы составляет 88–98 %.

Другие опухоли почек у детей

Врожденная мезобластическая нефрома. Мезобластическая нефрома — это редкое врожденное новообразование почек у новорожденных, чаще у мальчиков, не склонное к метастазированию. Опухоль выделяет ренин, развивается в виде объемного плотного единичного инфильтрирующего образования почек. По данным макро- и микроскопического исследования нефрома напоминает лейомиому или лейомиосаркому низкой степени злокачественности. Гистологически опухоль со-

стоит из фибробластов или миофибробластов. В большинстве случаев имеет доброкачественное течение, поэтому вопрос о необходимости химиотерапии пока не получил однозначного разрешения. По данным одного исследования, назначение винкристина и дактиномицина не препятствует метастазированию опухоли; по данным другого, схема винкристин + доксорубин + циклофосфамид весьма эффективна у больных с метастазами.

Нефробластоматоз. Нефробластоматозом называют наличие эмбриональной почечной ткани в паренхиме здоровой почки ребенка. Эмбриональная ткань в большинстве случаев способна к перерождению в опухоль Вильмса. Доказано, что короткие курсы химиотерапевтических препаратов с умеренной токсичностью (например, винкристина и дактиномицина) снижают объем эмбриональной почечной ткани. К сожалению, у большинства больных после такого лечения сохраняются очаги эмбриональной бластемы даже при нормализации объема почки. Высокая выживаемость больных с двусторонней опухолью Вильмса, а также высокая эффективность ее лечения свидетельствует о взаимосвязи между нефробластомой и предшествующим ей нефробластоматозом. Наличие нефрогенной эмбриональной ткани в одной почке служит показанием к тщательному обследованию второй. Впоследствии этих детей наблюдают и регулярно обследуют у них органы брюшной полости с помощью КТ. Способна ли химиотерапия предотвратить развитие опухоли Вильмса у детей с нефробластоматозом — неизвестно.

Мультикистозная нефробластома. Новообразования почек, содержащие кисты, не имеют единого названия. В настоящее время существует ряд других терминов для этой патологии: «кистозная частично дифференцированная нефробластома», «поликистозная нефробластома», «многокамерная нефрома». Большинство случаев мультикистозной нефробластомы наблюдается у детей до 1 года. Полихимиотерапия показана этим больным только при наличии признаков опухоли Вильмса.

Почечноклеточный рак. Это заболевание практически не встречается у детей до 10 лет. Характерным клиническим признаком служит наличие объемного образования брюшной полости у больного с гематурией. Радикальная операция обычно приводит к выздоровлению. В ряде случаев больным также назначают интерферон и 5-фторурацил.

ЛИТЕРАТУРА

- Bracken R. B., Sutow W. W., Jaffe N. et al. Preoperative chemotherapy for Wilms tumor. *Urology* 1982; 19: 55–60.
- Brodeur A. E., Brodeur G. M. Abdominal masses in children: Neuroblastoma, Wilms' tumor, and other considerations. *Pediatr Rev* 1991; 12: 196–207.
- Green D. M., Breslow N. E., Beckwith J. B. et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3744–51.
- Huff V. Wilms' tumor genetics. *Am J Med Genet* 1998; 79: 260–7.
- National Wilms' Tumor Study Committee: Wilms' tumor: Status report, 1990. *J Clin Oncol* 1991; 9: 877–87.
- Paulino A. C. Current issues in the diagnosis and management of Wilms' tumor. *Oncology* 1996; 10: 1553–71.

Глава 593

Саркома мягких тканей

Карола А. С. Арндт (Carola A. S. Arndt)

Ежегодная заболеваемость саркомой мягких тканей составляет 8,4 случая на 1 млн детей в возрасте до 15 лет. Белые дети болеют в 2 раза чаще, чем темнокожие. Более 50 % всех случаев саркомы мягких тканей приходится на рабдомиосаркому. Прогноз в значительной степени зависит от распространенности опухоли при постановке диагноза, ее первичной локализации и выбора лечения.

Рабдомиосаркома

Эпидемиология. Рабдомиосаркома — это самый распространенный вариант саркомы мягких тканей у детей; на его долю приходится до 5–8 % злокачественных новообразований у детей. Несмотря на возможное поражение любого участка тела, рабдомиосаркома обычно локализуется на голове и шее (40 %), в половых органах и мочевых путях (20 %), на конечностях (20 %) и туловище (10 %). Кроме того, локализация первичной опухоли в значительной мере зависит от возраста ребенка при постановке диагноза и гистологической картины. Конечности чаще поражаются у детей старшего возраста, когда опухоль имеет альвеолярное строение. Предпочитают к развитию рабдомиосаркома НФ,

рак молочной железы у матери в рамках синдрома Ли–Фраумени, что свидетельствует в пользу возможной генетической природы рабдомиосаркомы.

Патогенез. Рабдомиосаркома, как и поперечнополосатая мышечная ткань, развивается из эмбриональной мезенхимы. Новообразование относят к группе мелко-круглоклеточных опухолей, как и саркому Юинга, нейробластому и неходжкинскую лимфому. Для постановки окончательного диагноза в ряде случаев необходимо электронномикроскопическое или иммуногистохимическое исследование образца опухоли с использованием антител к антигенам скелетной мускулатуры (десмин, мышечный актин и Myo-D).

Гистологический вариант опухоли влияет на тактику лечения и прогноз. Выделяют четыре гистологических варианта рабдомиосаркомы. На долю *эмбрионального типа* приходится около 60 % рабдомиосаркомы; прогноз у больных обычно удовлетворительный. При *ботриоидном типе* (6 % случаев) опухолевые клетки и отечная строма выступают в полости тела (влагалище, матку, мочевой пузырь, носоглотку или среднее ухо) в виде виноградной кисти. *Альвеолярный тип* (15 % случаев) характеризуется специфическими хромосомными транслокациями 2;13 или 1;13. Опухолевые клетки формируют образования с щелевидными пространствами, напоминающими альвеолы. Альвеолярный вариант рабдомиосаркомы наиболее распространен в туловище и конечностях и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. *Плеоморфный вариант* характерен для взрослых, у детей крайне редок (менее 1 %). Около 20 % ретинобластом относят к *недифференцированным саркомам*.

Клинические проявления. Рабдомиосаркома — объемное образование. Болевой синдром возникает при смещении либо обструкции органов и тканей. Рабдомиосаркома носоглотки проявляется отеком слизистой оболочки и невозможностью дыхания через нос, носовыми кровотечениями, а также нарушением актов глотания и жевания. Распространение опухоли в направлении черепа сопровождается нарушением функции черепных нервов, слепотой, а также признаками повышения ВЧД — головной болью и рвотой. Опухоль лицевой области обычно сопровождается отеком, болевым синдромом и тризмом жевательной мускулатуры, а в тяжелых случаях — поражением черепных нервов. Рабдомиосаркома шеи вызывает значительный отек и неврологические нарушения

в случае регионарного распространения. Ранними признаками первичной опухоли глазницы служат экзофтальм, периорбитальный отек, птоз, снижение остроты зрения и местная болезненность. Поражение среднего уха сопровождается болевым синдромом, потерей слуха, непрерывными выделениями из уха, распространением объемного образования на наружный слуховой проход. Прогрессирование опухоли нарушает функцию черепных нервов и обуславливает внутричерепное объемное образование на стороне поражения. Непрерывный кашель и прогрессирующий стеноз дыхательных путей служат признаками рабдомиосаркомы гортани. Большая часть из названных выше симптомов наблюдается при других заболеваниях у детей, поэтому в каждом случае необходима дифференциальная диагностика данных состояний.

Рабдомиосаркому туловища и конечностей обычно обнаруживают после травм, ее можно принять за гематому. Увеличение отека служит признаком злокачественного новообразования. Поражение половых органов и мочевых путей сопровождается их обструкцией и рецидивирующими воспалительными заболеваниями, а также гематурией, недержанием мочи и развитием объемной опухоли в брюшной полости или в тазу. Последнюю можно выявить при ректальном исследовании. Опухоль мошонки представляет собой безболезненное, быстро растущее образование. Рабдомиосаркома влагалища напоминает по форме виноградную гроздь и может выступать из него (*ботриоидная саркома*), в ряде случаев поражаются мочевые пути или толстая кишка. Возможны кровотечения из половых путей и обструкция мочеиспускательного канала и прямой кишки. Те же симптомы развиваются при первичном поражении матки.

Рабдомиосаркома любой локализации довольно рано метастазирует; поражение легких сопровождается болевым синдромом и угнетением дыхания. Активное метастазирование в кости сопровождается гиперкальциемией, однако определить первичную локализацию опухоли в этом случае довольно трудно.

Диагностика. При малейшем подозрении на рабдомиосаркому необходимо тщательное обследование с помощью лабораторных и инструментальных методов. При микроскопическом исследовании образца рабдомиосаркомы обнаруживают скопление мономорфных мелких круглых голубоватых клеток, которые характерны также для нейробластомы, лимфомы и саркомы Юинга.

Дифференциальная диагностика основывается на локализации первичной опухоли. Окончательный диагноз устанавливают по данным иммуногистохимического исследования биоптата. Опухоль на конечностях часто принимают за гематому или гемангиому, а поражение глазницы с последующим экзофтальмом — за флегмону глазницы. Дети часто не обращают внимания на растущее объемное образование мошонки. К сожалению, биопсию обычно проводят через несколько месяцев после появления первых признаков болезни. Методы диагностики зависят в первую очередь от локализации новообразования. Первичный очаг поражения определяют с помощью КТ или МРТ. Для исключения внутричерепного образования, а также поражения основания черепа применяют КТ. Опухоль брюшной полости или таза оценивают с помощью УЗИ, КТ с контрастированием или МРТ. На рис. 593.1 представлены данные КТ таза у ребенка с рабдомиосаркомой мочевого пузыря. Для исключения метастазов используют сцинтиграфию костей, КТ грудной клетки, пункцию костного мозга и двустороннюю трепанобиопсию. Данные описанных выше методов исследования используют при выборе схемы лечения, но самым важным критерием служит гистологическое исследование образца опухоли с помощью специальных цитохимических и иммуногистохимических методов. Биопсия лимфатических узлов показана для выявления возможных метастазов, особенно при первичном поражении конечностей.

Лечение. Наилучший прогноз у больных после радикальной операции. К сожалению, радикальное удаление опухоли в большинстве случаев невозможно. При первичном оперативном вмеша-

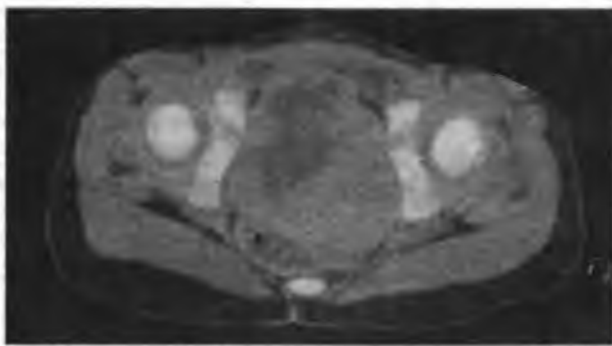


Рис. 593.1. Компьютерная томограмма таза ребенка с эмбриональной рабдомиосаркомой мочевого пузыря (горизонтальный срез)

Таблица 593.1

Характерные признаки саркомы мягких тканей различных типов, за исключением рабдомиосаркомы

Тип ткани	Опухоль	Распространенность и характерные признаки
Жировая	Липосаркома	Очень редкая опухоль в области конечностей и в забрюшинном пространстве. Неслучайная хромосомная аномалия — транслокация t(12;16)(q13;p11). Характерны местный инвазивный рост и отсутствие метастазов. Метод выбора лечения — широкое иссечение пораженной области. Роль лучевой и химиотерапии в лечении остаточных опухолей и метастазов не установлена
Соединительная	Фибросаркома	Наиболее частая саркома мягких тканей в возрасте до 1 года. Врожденная фибросаркома имеет низкую степень злокачественности, развивается на туловище, конечностях и редко метастазирует. Метод выбора лечения — широкое иссечение пораженной области; химиотерапия в предоперационном периоде может быть весьма эффективна. В возрасте старше 4 лет распространенность фибросаркомы аналогична таковой у взрослых, а 5-летняя выживаемость составляет 60 %
	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	Развивается глубоко в подкожной клетчатке, чаще на туловище и конечностях. Гистологически выделяют гигантоклеточный, смешанно-клеточный и ангиоматозный варианты. Последний из них наиболее распространен в детском возрасте и обычно излечим хирургическим методом. Метод выбора лечения — широкое иссечение пораженной области. Химиотерапия в большинстве случаев приводит к значительному уменьшению опухоли
Сосудистая	Гемангиоперицитома	Чаще в области нижних конечностей и забрюшинном пространстве, обычно сочетается с гипогликемией и гипофосфатемическим рахитом. Может иметь как доброкачественное, так и злокачественное гистологическое строение. Генетические аномалии — неслучайные транслокации t(12;19)(q13;q13) и t(13;22)(q22;q11). Метод выбора лечения — радикальное хирургическое вмешательство. В ряде случаев эффективна лучевая и полихимиотерапия
	Ангиосаркома	Довольно редка у детей; 33 % случаев развивается в коже, 25 % — в мягких тканях, 25 % — в печени, молочных железах или костях. Предрасполагающие факторы — лимфедема у детей и контакт с поливинилхлоридом у взрослых. 5-летняя выживаемость составляет лишь 12 %, хотя в некоторых случаях лучевая и полихимиотерапия весьма эффективны
	Гемангиоэндотелиома	Развивается в мягких тканях, печени и легких. В случае локализованной опухоли прогноз обычно благоприятен, однако при поражении легких и печени выживаемость довольно низка
Периферические нервы	Нейрофибросаркома	Другое название нейрофибросаркомы — злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. Развивается у 16 % больных с НФ-1, а среди больных нейрофибросаркомой НФ-1 встречается в 50 % случаев. Генетические аномалии — делеция хромосомы 22q11-q13 или 17q11, а также мутация гена TP53. Чаще возникает на туловище и конечностях и обычно имеет инвазивный рост. Необходимое условие благоприятного прогноза — радикальное оперативное вмешательство; эффективность полихимиотерапии обычно невелика
Синовиальная оболочка	Синовиальная саркома	Одна из наиболее частых сарком мягких тканей, за исключением рабдомиосаркомы. Пик заболеваемости приходится на возраст 21–30 лет, однако 33 % пациентов моложе 20 лет. Чаще развивается из синовиальной оболочки коленного или тазобедренного сустава и характеризуется неслучайной транслокацией t(X;18)(p11;q11). Метод выбора лечения — широкое иссечение пораженной области. Лучевая терапия эффективна при микроскопической остаточной опухоли после хирургического вмешательства. На поздней стадии назначают схемы полихимиотерапии на основе ифосамида
Неизвестна	Альвеолярная саркома мягких тканей	Растет очень медленно, склонна к рецидивированию или метастазированию в легкие и головной мозг по прошествии нескольких лет после постановки диагноза. Чаще локализуется на конечностях, голове и шее. Предполагают миогенное происхождение опухоли. При возможности выполняют резекцию первичного очага и метастазов
Гладкие мышцы	Лейомиосаркома	Чаще развивается в органах ЖКТ, имеет специфическую транслокацию t(12;14)(q14;q23). Опухолевые клетки содержат геном вируса Эпштейна–Барр у больных с различными синдромами иммунодефицита, включая СПИД. Метод выбора лечения — радикальное хирургическое вмешательство

тельстве крайне важно оценить состояние краев опухоли и определить возможное наличие регионарных метастазов в лимфатических узлах и соседних тканях. Лечение зависит от локализации

первичной опухоли и ее стадии. При подготовке к хирургическому вмешательству большинству больных назначают полихимиотерапию с целью ограничения размера опухоли и объема будущей

операции. Последнее обстоятельство особенно важно при поражении половых органов и мочевых путей. Больным с опухолью I стадии для снижения вероятности метастазирования в послеоперационном периоде назначают химиотерапию, а больным со II стадией (микроскопическая остаточная опухоль) — лучевую и системную полихимиотерапию. III стадию опухоли (макроскопическая остаточная опухоль) лечат системной полихимиотерапией и при необходимости — лучевой. Оперативное вмешательство проводят по мере возможности. Больным в IV стадии (рабдомиосаркома с отдаленными метастазами) обязательно назначают лучевую и полихимиотерапию (винкристин, дактиномицин и циклофосфамид). Топотекан в настоящее время проходит клинические испытания.

Прогноз. Длительной безрецидивной выживаемости после радикальной резекции опухоли удается добиться у 80–90 % больных, после неполной — у 70 %. При нерезецируемой опухоли «благоприятной» локализации (например, глазницы) также высокая выживаемость. Неблагоприятный прогноз у больных с диссеминированной опухолью: ремиссия возможна лишь в 50 % случаев, а полное излечение — еще реже. Прогноз ухудшается по мере взросления ребенка. В каждом случае необходимо отслеживать поздние осложнения лечения: нарушение роста костей в результате их облучения, бесплодие после назначения циклофосфамида и развитие вторичных опухолей.

Другие опухоли мягких тканей

Опухоли мягких тканей, за исключением рабдомиосаркомы, — это гетерогенная группа новообразований, на долю которой приходится всего 3 % злокачественных опухолей у детей, поэтому основные принципы диагностики и лечения изучались у взрослых пациентов. Средний возраст детей при постановке диагноза — 12 лет; мальчики болеют в 2,3 раза чаще. К наиболее распространенным гистологическим вариантам относят синовиальную саркому (42 %), фибросаркому (13 %), злокачественную фиброзную гистиоцитому (12 %) и нейрогенную опухоль (10 %). В табл. 593.1 представлены основные клинические признаки, лечение и прогноз у больных с опухолями мягких тканей, за исключением рабдомиосаркомы. Большая часть этих новообразований развивается на туловище и конечностях. Выживаемость больных зависит от

размера, стадии, степени дифференцировки и инвазивности опухоли.

Основное направление лечения — хирургическое, однако при подготовке к нему необходимо исключить метастазы в легких и костях. Поражение лимфатических узлов довольно редко, поэтому их иссечение в ходе операции необязательно. В случае крупных нерезецируемых опухолей высокой степени злокачественности назначают лучевую и полихимиотерапию. Вместе с тем роль полихимиотерапии в данном случае изучена значительно меньше по сравнению с рабдомиосаркомой. Больным с нерезецируемой или метастатической опухолью в дополнение к лучевой терапии и/или хирургическому лечению назначают полихимиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Arndt C. A. S., Crist W. M.* Medical progress: Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–52.
- Baker K. S., Anderson J. R., Lind M. P.* et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2427–34.
- Crist W. M., Anderson J. R., Meza J. L.* et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study: IV. Results for patients with non-metastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091–102.
- Palumbo J. S., Zwerdling J.* Soft tissue sarcomas of infancy. *Semin Perinatol* 1999; 23: 299–309.
- Spunt S. L., Poquette C. A., Hurt Y. S.* et al. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: An analysis of 121 patients treated at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3697–705.

Глава 594

Новообразования костей

Карола А. С. Арндт (Carola A. S. Arndt)

594.1. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Заболееваемость злокачественными опухолями костей среди белых детей до 15 лет в США составляет 7 случаев на 1 млн; среди темнокожих детей этот показатель несколько ниже. Наиболее рас-

пространенная злокачественная опухоль у детей и подростков — остеогенная саркома; 2-е место занимает саркома Юинга (табл. 594.1 и рис. 594.1). У детей до 10 лет саркома Юинга более частая, чем остеогенная саркома. Пик заболеваемости обеими опухолями приходится на возраст 11–20 лет.

Остеогенная саркома

Эпидемиология. Заболеваемость остеогенной саркомой среди детей до 15 лет в США составляет 5,6 случаев на 1 млн. Наибольший риск остеогенной саркомы у подростков в период пубертатного ускорения роста, что свидетельствует о взаимосвязи между злокачественной трансформацией кости и скоростью ее роста. Кроме того, риск остеогенной саркомы более значителен у детей высокого роста.

Патогенез. Несмотря на то что причина остеогенной саркомы неизвестна, существует ряд наследственных и приобретенных факторов, способствующих ее развитию. Например, наследственная ретинобластома существенно повышает риск осте-

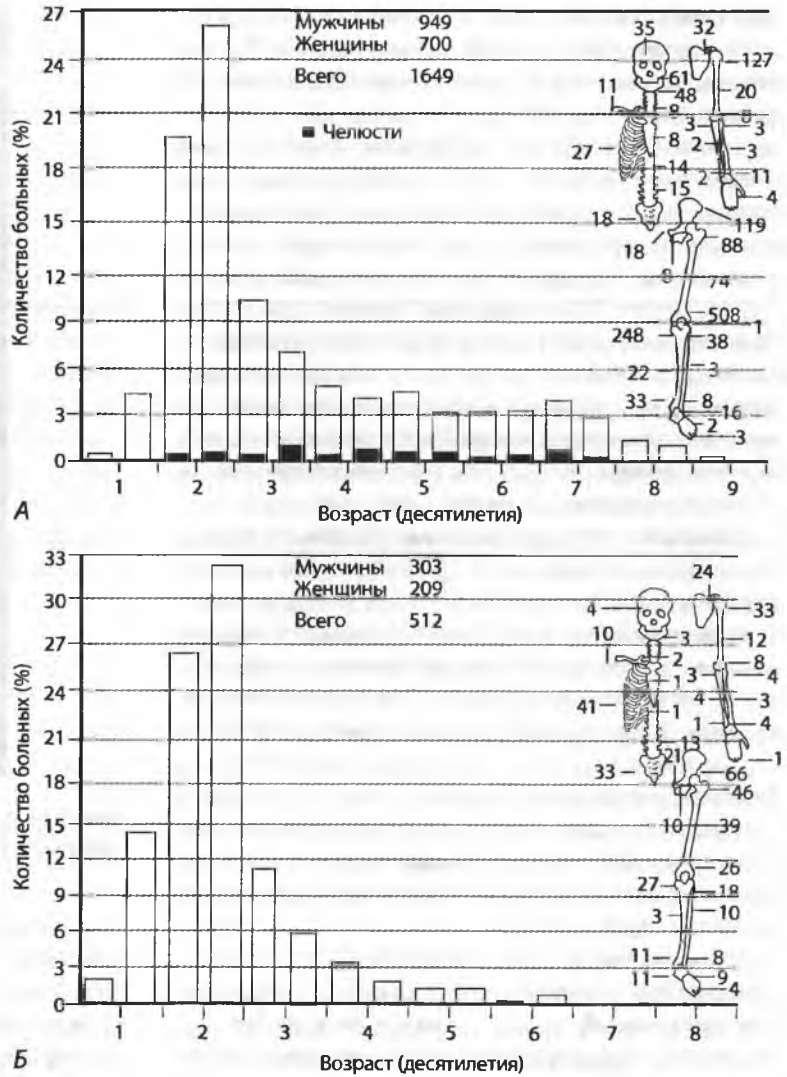
огенной саркомы. Сначала полагали, что это обстоятельство объясняется эффектом лучевой терапии ретинобластомы. В настоящее время доказано, что большинство остеогенных сарком развивается на значительном удалении от области предшествующего облучения, а наследственная предрасположенность связана с потерей гетерозиготности гена *RB*. Остеогенная саркома развивается и у больных с синдромом Ли–Фраумени, обусловленным унаследованной мутацией гена *TP53*. Кроме того, у родственников первой степени родства человека с синдромом Ли–Фраумени отмечают повышенный риск ряда злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, саркому мягких тканей, опухоли мозга, лейкозы, рак коры надпочечников и др. Весьма редкий синдром Ротмунда–Томсона включает низкий рост, телеангиэктатический дерматоз, маленькие кисти и стопы, гипоплазию или отсутствие больших пальцев кистей и высокий риск остеогенной саркомы. Развитие остеогенной саркомы стимулирует также лучевая терапия при саркоме Юинга, краниоспинальное облучение при лечении опухолей головного мозга, а также вы-

Таблица 594.1

Сравнение основных характеристик остеогенной саркомы и саркомы Юинга

Характеристика	Остеогенная саркома	Саркома Юинга
Возраст больного	11–20 лет	11–20 лет
Раса	Любая	Преимущественно белая
Соотношение полов (мужской/женский)	1,5:1	1,5:1
Злокачественные клетки	Веретенноклеточные клетки продуцируют органический матрикс (остеоид)	Недифференцированные округлые мелкие клетки, возможно, нейронального происхождения
Предрасположенность	У лиц с ретинобластомой, синдромом Ли–Фраумени, болезнью Педжета, после лучевой терапии	Неизвестна
Локализация	Метафизы длинных трубчатых костей	Диафизы длинных трубчатых и плоских костей
Клинические признаки	Болевой синдром и отек; в анамнезе — травма	Локальная боль и отек; лихорадка
Рентгенография	Очаги остеосклероза (реже — остеолиза); разрастание костной ткани в виде протуберанцев	Преимущественно очаги остеолиза; многослойная реакция надкостницы (луковичной шелуха)
Дифференциальный диагноз	Саркома Юинга, остеомиелит	Остеомиелит, эозинофильная гранулема, лимфома, нейробластома, рабдомиосаркома
Очаги метастазирования	Легкие, кости	Легкие, кости
Лечение	Химиотерапия Субтотальное удаление первичной опухоли	Химиотерапия Лучевая терапия и/или оперативное вмешательство на первичной опухоли
Исход	При отсутствии метастазов выживаемость составляет 70 %, при их наличии при постановке диагноза — 20 % и менее	При отсутствии метастазов выживаемость составляет 60 %, при их наличии при постановке диагноза — 20–30 %

Рис. 594.1. (А) Распределение 1649 случаев остеогенной саркомы в зависимости от возраста ребенка и локализации поражения, по данным клиники Мейо. (Б) Распределение 512 случаев саркомы Юинга в зависимости от возраста ребенка и локализации поражения, по данным клиники Мейо (*Unni K. K. (ed.): Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11 087 Cases, 5th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; печатается с разрешения фонда Мейо*)



сокодозная лучевая терапия при иных опухолях. Другие доброкачественные заболевания, которые сочетаются со злокачественной трансформацией в остеогенную саркому, — болезнь Педжета (деформирующий остоз), синдром Оллье (множественная энхондрома), множественная экзостозная хондроплазия и фиброзная остеодисплазия.

Патоморфологический диагноз остеогенной саркомы ставят при выявлении полиморфного веретенчаточного новообразования высокой степени злокачественности, образующего органический матрикс. Существует четыре патоморфологических варианта остеогенной саркомы высокой степени злокачественности — остеобластический, фибробластический, хондробластический и теле-

ангиэктатический. Исход указанных вариантов практически не отличается, однако эффективность полихимиотерапии при лечении хондробластического варианта менее выражена. В настоящее время изучают значимость в прогнозе заболевания мутации гена лекарственной полирезистентности, гена — супрессора опухолевого роста и генов апоптоза.

Телеангиэктатическая остеогенная саркома напоминает по данным лучевых методов исследования аневризматическую костную кисту, поскольку в обоих случаях развиваются сходные очаги остеолитиза. Остеогенная саркома высокой степени злокачественности обычно развивается в диафизе длинных трубчатых костей и распространяется по кост-

номозговой полости. В ряде случаев она сочетается с объемным образованием мягких тканей. Клиническим вариантом в зависимости от топографии роста служит паростальная остеогенная саркома и периостальная остеогенная саркома. *Паростальная остеогенная саркома* — высокодифференцированная опухоль низкой степени злокачественности, которая не проникает в костномозговую полость и чаще всего поражает заднюю часть дистального отдела бедра. В большинстве случаев для полного излечения достаточно хирургической резекции опухоли, поскольку она не склонна к метастазированию. *Периостальная остеогенная саркома* встречается крайне редко и поражает поверхность кости. Метастазирование опухоли довольно существенно, поэтому у больных сомнительный прогноз.

Клинические проявления. Наиболее частые проявления остеогенной саркомы — боль и отек пораженной области. Из-за нередкого развития ее у подростков эти клинические признаки обычно относят к спортивной травме, поэтому необходимо тщательное клиническое обследование пациента. При остеогенной саркоме отмечаются также ограничение движения в пораженной области, ее болезненность при пальпации и гиперемия, выпот в полость сустава. Показатели общеклинического и биохимического исследования крови обычно в пределах нормы, за исключением повышенной активности ЩФ и ЛДГ.

Диагностика. Остеогенную саркому следует заподозрить у пациента с выраженной болью в костях, от которой он часто просыпается по ночам, с объемным образованием при пальпации и очагом поражения кости по данным рентгенографии. Последний имеет вид остеокластических или остеосклеротических изменений, но классическим проявлением остеогенной саркомы по данным рентгенографии служит разрастание костной ткани в виде *солнечных протуберанцев* (рис. 594.2). При подозрении на остеогенную саркому больного направляют в специализированный медицинский центр. Биопсию образования должен проводить тот же хирург, который будет оперировать пациента, и место инцизионной биопсии не должно ограничивать при этом мер по сохранению конечности. Биоптат изучают с помощью молекулярно-генетических и биологических методов. До биопсии исследуют очаг поражения и всю кость с помощью МРТ, позволяющей определить размер опухоли, близость ее к суставам, крупным сосудам и нервам. Отдален-



Рис. 594.2. Рентгенограмма бедра больного с остеогенной саркомой. Разрастание костной ткани в виде протуберанцев

ные метастазы помогает исключить скинтиграфия скелета и КТ грудной клетки. При наличии очага остеолита дифференцируют остеогенную саркому с гистиоцитозом, саркомой Юинга, лимфомой и костной кистой.

Лечение. Пятилетняя выживаемость при отсутствии метастазов после изолированного оперативного вмешательства составляет около 20 %, комбинация хирургического лечения и химиотерапии повышает ее до 65–70 %. В каждом случае крайне важна радикальная резекция опухоли. Современная тактика лечения обязывает назначать химиотерапию в предоперационном периоде для снижения объема предстоящего вмешательства и предупреждения микрометастазов. Действительно, эти меры позволяют сохранить конечность у 80 % больных. Ряд исследователей предлагают вводить химиотерапевтический препарат непосредственно в артерию, питающую пораженную кость, однако современные исследования не показали значительного преимущества данного метода перед привычной внутривенной химиотерапией. Кроме того,

крайне важно возобновить химиотерапию сразу после оперативного вмешательства. При наличии легочных метастазов показана их торакоскопическая резекция. Современные схемы химиотерапии включают доксорубин, цисплатин, метотрексат и ифосфамид. При неблагоприятном гистологическом типе опухоли показаны схемы более интенсивной полихимиотерапии. Для достижения максимальных функциональных результатов после операции по спасению конечности назначают активную реабилитацию и лечебную гимнастику. Для скорейшего возвращения к привычной жизни после ампутации конечности крайне важно своевременно подобрать протез и начать специальные тренировки. При локализации опухоли в опорных костях больным настоятельно рекомендуют использовать костыли для профилактики патологического перелома. Роль химиотерапии при периостальной и паростальной остеогенной саркоме окончательно не установлена.

Прогноз. Изолированное хирургическое вмешательство эффективно лишь у больных с паростальной остеогенной саркомой. При обычной остеогенной саркоме показана полихимиотерапия, которая эффективна у 75 % больных с отсутствием метастазов. Прогноз при поражении костей таза существенно хуже, чем при остеогенной саркоме конечностей. При наличии ограниченного числа легочных метастазов назначают высокодозную полихимиотерапию с резекцией очагов. В случае диссеминированного поражения легких и костей прогноз обычно неблагоприятен. Для оценки поздних побочных эффектов полихимиотерапии (например, поражение сердца при лечении антрациклиновыми антибиотиками) необходимо продолжительное последующее наблюдение больных. При позднем развитии изолированных легочных метастазов показано их удаление без другого лечения.

Саркома Юинга

Эпидемиология. Саркома Юинга в США составляет 2,1 случая на 1 млн детей. Примечательно, что среди афроамериканцев данное она почти не встречается. Помимо костей саркома Юинга может развиваться и в мягких тканях. Термином «*семейство опухолей саркомы Юинга*» называют группу недифференцированных опухолей из мелких округлых клеток, происходящих из нервного гребня. Кроме того, для всех опухолей этой группы

характерны однотипные хромосомные транслокации. Помимо саркомы Юинга, развивающейся из костной и мягкой ткани, данная группа включает также *периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли*. Лечение саркомы Юинга не зависит от ее локализации — в костной либо мягкой ткани. Наиболее часто она первично возникает в костях конечностей, таза, позвоночника и грудной клетки. Первичную опухоль грудной клетки часто именуют *опухолью Аскина*.

Патогенез. Дифференциальную диагностику саркомы Юинга и других опухолей с округлыми мелкими голубоватыми клетками (лимфома, рабдомиосаркома, нейробластома) проводят с помощью иммуногистохимических методов исследования. В ряде случаев имеет место положительная реакция с маркерами ЦНС (нейрон-специфичная енолаза и белок S-100), особенно при периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли, а также с поверхностным гликопротеидом MIC-2. Реакция на антигены мышечной ткани (десмин, актин) обычно отрицательная. К характерным генетическим нарушениям относят транслокацию t(11;22) и некоторые другие сходные абберации. В сложных случаях диагноз подтверждают определением специфических транслокаций обычными цитогенетическими методами либо продуктов химерных генов *EWS/FLI1* и *EWS/ERS* с помощью ПЦР.

Клинические проявления. Клиническая картина саркомы Юинга аналогична таковой при остеогенной саркоме: боль, отек, ограничение движения и болезненность при пальпации пораженной кости. В случае крупной опухоли грудной клетки развиваются различные нарушения дыхания. Поражение мягких тканей вокруг позвоночника или самих позвонков сопровождается сдавлением спинного мозга. Системными проявлениями саркомы Юинга служит лихорадка и потеря массы тела, поэтому ряду больных назначают антибактериальную терапию, якобы остеомиелита. Поздняя диагностика может быть связана также с тем, что боль и отек принимают за проявление спортивной травмы.

Диагностика. Саркому Юинга подозревают у больных с локальной болью и отеком, а также рентгенологическими признаками очага остеолита с многослойным уплотнением надкостницы в виде *луковичной шелухи* (рис. 594.3). Сопутствующие объемные образования мягких тканей выявляют с помощью КТ или МРТ (рис. 594.4). Дифференци-



Рис. 594.3. Рентгенограмма большеберцовой кости больного с саркомой Юинга. Многослойное уплотнение надкостницы в виде луковичной шелухи



Рис. 594.4. МР-томограмма саркомы Юинга большеберцовой кости и соседнего объемного образования мягких тканей

ругую саркому Юинга с остеогенной саркомой, остеомиелитом, гистиоцитозом Х, первичной лимфомой кости, метастазами нейробластомы или рабдомиосаркомой (последнюю следует рассматривать в качестве альтернативы только при изолированном поражении мягких тканей). При подозрении на саркому Юинга пациента направляют в специализированный центр для полноценного клинического обследования и биопсии. Для исключения отдаленных метастазов проводят КТ грудной клетки, сцинтиграфию костей скелета, а также пункцию костного мозга и трепанобиопсию по крайней мере из двух различных участков. МРТ-исследование очага опухоли и всей пораженной кости выполняют с целью оценки возможного поражения мягких тканей и распространения опухоли на крупные нервы и сосуды. Биопсию должен проводить тот же хирург, который будет оперировать пациента с саркомой Юинга, и место инцизионной биопсии не должно ограничивать мер по сохранению конечности. В последнее время широкое распространена биопсия под КТ-контролем. Объем биоптата должен быть достаточным для выполнения всего спектра исследований (микроскопия со специальной окраской, цито- и молекулярно-генетический методы).

Лечение. Выбор лечения больного с саркомой Юинга должен обсуждать консилиум — хирург, специалист по химиотерапии и онколог-радиолог. Полихимиотерапию обычно назначают до операции в попытке ограничить объем предстоящего оперативного вмешательства. Дополнение ифосфамида и этопозида к стандартным схемам, включающим винкристин, доксорубицин и циклофосфамид, повышает выживаемость больных с саркомой Юинга при отсутствии метастазов. В большинстве случаев полихимиотерапия значительно ограничивает размер опухоли и быстро облегчает боль. Современные рандомизированные клинические испытания изучают оптимальные дозы химиотерапевтических препаратов. Доказано, что саркома Юинга высоко чувствительна к лучевой терапии, однако ее многочисленные побочные эффекты (вторичные опухоли, в том числе остеогенная саркома, задержка роста костей) сдерживают ее широкое применение. При локализации опухоли в опорных костях больным настоятельно рекомендуют пользоваться костылями для профилактики патологического перелома. В послеоперационном периоде полихимиотерапию возобновляют.

Прогноз. Наилучший прогноз при небольших нематастизирующих опухолях в дистальном отделе конечности; полного выздоровления удается добиться у 75 % пациентов. Кроме того, на прогноз влияет тип хромосомного нарушения. До недавнего времени при опухолях костей таза был наилучший прогноз. Ту же картину наблюдали и при наличии отдаленных метастазов, особенно с поражением костей и костного мозга, при постановке диагноза: долговременная выживаемость не превышала 30 %. В настоящее время проходят клинические испытания новые высокодозные схемы полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

После завершения лечения крайне важно периодически обследовать пациента, чтобы не пропустить возможный рецидив, а также поздние побочные эффекты лечения — поражение сердца антрациклинами либо развитие вторичных новообразований после лучевой терапии.

594.2. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ В КОСТИ

Доброкачественные опухоли костей в детском возрасте более распространены, чем злокачественные, а потому их диагностика представляет значительные трудности (см. табл. 594.1). Вместе с тем, несмотря на доброкачественное течение, некоторые из них способны угрожать жизни. По данным анамнеза и лабораторных исследований обычно невозможно исключить злокачественный и подтвердить доброкачественный характер новообразования, поэтому при выявлении объемного образования костей неизвестной природы назначают целый спектр разнообразных исследований. Доброкачественное новообразование кости может сопровождаться выраженным болевым синдромом, особенно при угрозе патологического перелома. Выраженная боль, от которой ребенок просыпается по ночам, характерна для злокачественных опухолей, однако уменьшение боли после приема аспирина возможно при некоторых доброкачественных процессах, например при остеид-остеоме. Быстрое увеличение новообразования характерно для злокачественного процесса, однако ряд доброкачественных образований (например, аневризматическая костная киста)

растет значительно быстрее всех известных злокачественных опухолей. Кроме того, доброкачественные опухоли кости могут напоминать воспалительные заболевания (остеомиелит).

Большая часть доброкачественных опухолей обнаруживается случайно либо после патологического перелома. Лечение этого осложнения не отличается от такового при обычном переломе сходной локализации, поскольку доброкачественные опухоли обычно не влияют на данный процесс. Вместе с тем перелом не влияет и на течение доброкачественного заболевания, а лечение последнего обычно начинают после образования костной мозоли.

Рентгенологическое исследование очагов поражения кости обычно проводят в двух проекциях. Несмотря на доброкачественное течение, большая часть опухолей требует хирургического лечения.

Остеохондрома (экзостоз) — одно из наиболее распространенных доброкачественных новообразований костей у детей. Большая их часть клинически не проявляется, а потому остается нераспознанной. Реальная распространенность остеохондромы неизвестна. Чаще она развивается у детей и подростков в метафизах длинных трубчатых костей; излюбленная локализация остеохондромы — дистальная часть бедренной кости, проксимальная — плечевой и большеберцовой. Новообразование растет вместе с костью до окончательного созревания скелета. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–15 лет, когда родители или сами дети обнаруживают наличие безболезненного костного новообразования. Иногда опухоль обнаруживают во время повышенной физической нагрузки. По данным рентгенологического исследования остеохондрома имеет вид костного выроста с широким основанием, который обычно растет в противоположном направлении от ближайшего сустава. Нередко на рентгенограмме размер образования несколько меньше, чем при пальпации, из-за хрящевой «шапочки» толщиной до 1 см, которая на снимке не видна. Примечательно, что структура выроста повторяет нормальное строение кости; в нем имеется компактное и губчатое вещество. Злокачественное перерождение остеохондромы у детей практически не встречается, у взрослых оно имеет место в 1 % случаев. Хирургическое лечение показано при крупной опухоли со специфической симптоматикой либо при быстром росте новообразования.

Множественная экзостозная хондродисплазия — довольно редкое новообразование с несколькими очагами остеохондромы. Эти дети обычно низкого роста с деформированными конечностями разной длины; у них преждевременно прекращается пролиферация в зонах роста костей. В процессе роста детям с множественной экзостозной хондродисплазией необходимо регулярное наблюдение врача.

Энхондрома — это доброкачественная опухоль из гиалинового хряща, расположенного в костномозговой полости. Большинство их асимптомно, развивается в мелких костях кисти, выявляется случайно либо после патологического перелома. По данным рентгенологического исследования рентгенонегативная энхондрома обычно имеет четкие границы в костномозговом канале. Для энхондромы характерны множественные точечные обызвествления, наиболее распространенные среди взрослых. В большинстве случаев у детей обнаруживают единичные очаги энхондромы. При большом очаге поражения, ослабляющем опорную функцию кости, проводят кюретаж и резекцию пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом.

Множественное поражение костей — **болезнь Олье** — проявляется в виде костной дисплазии, низкого роста ребенка, неодинаковой длины конечностей и деформации суставов. В ряде случаев для профилактики и коррекции подобных осложнений показано оперативное вмешательство.

Синдромом Маффуччи называют сочетание множественных очагов энхондромы и гемангиомы мягких тканей. Для множественных очагов энхондромы характерно злокачественное перерождение.

Хондробластома — это редкое новообразование эпифиза длинных трубчатых костей. Пик заболеваемости у детей и подростков приходится на возраст 11–20 лет. Излюбленной локализацией служит плечевая и бедренная кость, а также коленный сустав. В большинстве случаев дети жалуются на слабую боль в ближайшем к очагу поражения суставе; при физикальном обследовании — болезненность при пальпации над очагом поражения и атрофия мышц. Рентгенологически рентгенонегативная энхондрома обычно имеет четкие границы, локализуется в эпифизе, иногда распространяется на метафиз. При близком расположении опухоли к суставу возможны поражения субхондральной

кости, выпот в полость сустава или поражение суставных поверхностей. Ранняя диагностика хондробластомы важна, так как своевременный кюретаж и резекция пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом предотвращают ее массивную деструкцию.

Хондромиксоидная фиброма — редкая доброкачественная опухоль костей у детей. Поражение метафизов в большинстве случаев сопровождается болевым синдромом и болезненностью при пальпации зоны поражения. На рентгенограмме фиброма имеет вид асимметричного долькового рентгенонегативного образования в области метафиза с четкими склерозированными зубчатыми краями. Чаще поражает кости нижних конечностей. Лечение обычно сводится к кюретажу и резекции пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом либо к удалению опухоли единым блоком.

Остеоид-остеома — это мелкая доброкачественная опухоль кости, чаще у мальчиков и юношей в возрасте 5–20 лет. Характерным клиническим признаком остеоид-остеомы служит непрерывный усиливающийся болевой синдром с максимумом по ночам, облегчается приемом аспирина. Локализация остеоид-остеомы весьма разнообразна, но преимущественно в проксимальных отделах бедренной и большеберцовой кости. Поражение позвонков может привести к сколиозу или неврологическим нарушениям. Поражение нижних конечностей сопровождается хромотой, атрофией и слабостью мышц. Пальпация и пассивные движения в пораженной конечности на болевой синдром не влияют. На рентгенограмме выявляют окруженное зоной склероза округлое или овальное рентгенонегативное образование в метафизе или диафизе кости диаметром 0,5–1,0 см. Сцинтиграфия костей скелета позволяет определить зону повышенного накопления радионуклида в центре рентгенонегативного образования по данным рентгенографии. Около 25 % остеоид-остеом на рентгенограмме не видно и выявляется только с помощью КТ. Из-за небольшого размера образования и близкого расположения к компактному веществу кости МРТ в диагностике остеоид-остеом не используют. Лечение состоит в удалении образования единым блоком, а также кюретаже и чрескожном удалении опухоли под контролем КТ. В случае слабого болевого синдрома эффективны салицилаты. Ряд опухолей самостоятельно регрессирует после созревания скелета.

Остеобластома — это непрерывно прогрессирующая местно деструктурирующая опухоль кости с преимущественной локализацией в задних отделах позвонков. Вместе с тем возможна опухоль в любой кости. В большинстве случаев основным ее проявлением служит тупая ноющая боль, которая начинается незаметно, исподволь и продолжается несколько месяцев, пока больной решится обратиться к врачу. При поражении позвоночника возникают также неврологические нарушения. Рентгенологические признаки остеобластомы менее специфичны по сравнению с другими доброкачественными опухолями кости, в 25 % случаев она напоминает злокачественное новообразование, что делает обязательной ее биопсию. Лечение включает резекцию опухоли единым блоком либо кюретаж и резекцию пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом. Особое внимание следует уделять сохранению спинномозговых корешков при операции на позвонках. В ряде случаев показана хирургическая фиксация позвоночника.

Фиброма (неостеогенная фиброма кости, фиброзный кортикальный дефект) — это фиброзное поражение кости, 40 % которого развивается у детей старше 2 лет. Фиброма больше напоминает дефект оссификации кости, чем опухоль, и клинически почти не проявляется. Большинство фибром находят случайно при рентгенологическом исследовании по поводу травмы. Патологический перелом возможен только в случае крупной фибромы. На рентгенограмме фиброма выглядит как рентгенонегативное несимметричное образование с четкими границами в компактном веществе метафиза кости. В ряде случаев многокамерная опухоль распространяется на губчатое вещество. Характерный признак фибромы — продольная ось новообразования всегда параллельна оси пораженной кости. В 50 % случаев фиброма множественная либо двусторонняя. Благодаря характерной рентгенологической картине биопсии и лечения, как правило, не требуется; по мере созревания скелета фиброма обычно регрессирует. При крупном новообразовании (более 50 % диаметра кости) показаны кюретаж или резекция пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом.

Солитарная костная киста развивается в любом возрасте, но чаще у детей от 3 лет до полного созревания скелета. Причина развития подобных кист, заполненных жидкостью, до конца неизвестна, однако большая часть из них регрессирует по

мере созревания скелета. Клинические проявления кисты обычно отсутствуют; в большинстве случаев диагноз ставят после патологического перелома, который может спровоцировать минимальная физическая нагрузка ребенка в процессе ловли или метания мяча. На рентгенограмме одиночное симметричное образование с четкими границами в костномозговой полости. Излюбленной локализацией солитарных костных кист служит проксимальный отдел бедренной или плечевой кости, иногда вплоть до метафиза кости. Киста может сопровождаться образованием наростов или истончением компактного вещества кости, не превышающим толщины соседнего метафиза. Лечение сводится к заживлению патологического перелома с последующей аспирацией содержимого кисты и введением в костномозговую полость метилпреднизолона. При развитии рецидивов показаны повторное введение препарата, кюретаж или резекция пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом.

Аневризматическую костную кисту относят к реактивным повреждениям кости, преимущественно в возрасте до 20 лет. Характерный ее признак — заполненные кровью множественные кавернозные полости в бедренной, большеберцовой костях и позвонках. Вместе с тем эта киста способна развиваться в любой кости скелета. Основными клиническими ее проявлениями служат боль и отек над очагом поражения. Поражение заднего отдела позвонков сопровождается сдавлением спинного мозга или спинномозговых корешков; развитие опухоли в теле позвонков отмечают значительно реже. Рентгенологически в метафизе выявляют асимметричный очаг остеолита со склерозированными краями. В отличие от других доброкачественных опухолей, ограниченных в пределах одной кости, аневризматическая киста способна распространяться на несколько соседних позвонков. Быстрый рост новообразования может при первичном осмотре наводить на мысль о злокачественной опухоли. Лечение сводится к кюретажу очага поражения либо резекции пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом. В ряде случаев при поражении позвонков показана хирургическая фиксация позвоночника. Основная цель лечения заключается в сохранении спинномозговых корешков и других структур. Рецидив кисты развивается через 1–2 года после хирургического лечения у 20–30 % больных, преимущественно детей младшего возраста.

Фиброзная остеодисплазия — это аномалия развития с заменой губчатого вещества кости соединительной тканью в виде одного или нескольких образований, относительно стабильное. Клинические проявления обычно отсутствуют, однако при поражении черепа возможен отек и экзофтальм. Поражение проксимального отдела бедра сопровождается болевым синдромом и хромотой. В ряде случаев при физикальном обследовании выявляют неодинаковую длину конечностей, искривление голеней и бедер; возможен патологический перелом. Сочетание полиоссальной фиброзной остеодисплазии, преждевременного полового развития и кожной пигментации относят к **синдрому Олбрайта**. К рентгенологическим признакам фиброзной остеодисплазии относят очаги остеолита либо гомогенного просветления в метафизах или диафизах костей. Характерно искривление голеней кпереди. Биопсию при фиброзной остеодисплазии проводят значительно чаще, чем при других доброкачественных опухолей костной ткани вследствие значительного рентгенологического сходства этой патологии с адвантиномой и злокачественными новообразованиями. Большинство исследователей рекомендуют выжидательную тактику ведения больных, поскольку фиброзная остеодисплазия склонна к самостоятельной регрессии. Хирургическое лечение (резекция пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом) проводят детям старше 10 лет, поскольку в более раннем возрасте велик риск рецидива. Основным методом лечения патологического перелома является иммобилизация.

Эозинофильная гранулема — остеолитические очаги в одной или нескольких костях и отсутствие эозинофильных инфильтратов в мягких тканях. Последнее позволяет дифференцировать гранулему с гистиоцитозом X, распространенными вариантами которого служат синдромы Хенда–Шюллера–Крисчена и Леттерера–Сиве. Гистиоцитоз X характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем эозинофильная гранулема (см. гл. 600). Эозинофильная гранулема развивается у лиц в возрасте до 30 лет, чаще у мальчиков 5–10 лет. Несмотря на возможное поражение любой кости, она поражает преимущественно кости черепа. Возникают боль и отек над очагом поражения и болезненность при пальпации данной области. Поражение позвонков сопровождается болевым синдромом, скованностью в движениях и неврологическими нарушениями. Рентгенологические признаки эозинофильной

гранулемы повторяют проявления гистиоцитоза X; вместе с тем они могут напоминать картину других злокачественных и доброкачественных новообразований. Характерным рентгенологическим признаком гранулемы служит рентгенонегативное образование неправильной формы с четкими краями и периостальным костеобразованием. Поражение позвонков проявляется сдавливанием и уплощением их тел. Полиоссальный характер распространения опухоли, а также типичная локализация в костях черепа позволяют поставить правильный диагноз, поэтому биопсию образований обычно не проводят. Лечение включает кюретаж и резекцию пораженной кости с замещением дефекта костным трансплантатом, лучевую терапию и кортикостероиды. При отсутствии клинических проявлений эозинофильная гранулема способна к самостоятельному регрессированию. У ребенка с эозинофильной гранулемой необходимо исключать поражение головного мозга, поскольку указанные выше синдромы Хенда–Шюллера–Крисчена и Леттерера–Сиве включают подобные проявления.

ЛИТЕРАТУРА

- Arndt C. A. S., Crist W. M.* Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–52.
- Campanacci M., Capanna R., Picci P.* Unicameral and aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop* 1986; 204: 25–36.
- Campanacci M., Laus M.* Osteofibrous dysplasia of the tibia and fibula. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63: 367–75.
- Dahlin D. C., Ivins J. C.* Benign chondroblastoma: A study of 125 cases. *Cancer* 1972; 30: 401–13.
- De Alava E., Gerald W. L.* Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204–13.
- Ferguson W. S., Goorin A. M.* Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19: 292–315.
- Freiberg A. A., Loder R. T., Heidelberg K. T.* Aneurysmal bone cysts in young children. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 86–91.
- Ginsberg J. P., Woo S. Y., Johnson M. E. et al.* Ewing's sarcoma family of tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 973–1016.
- Kneisl J. S., Simon M. A.* Medical management compared with operative treatment for osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 179–85.
- Schmale G. A., Conrad E. U. III, Raskind W. H.* The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 986–92.

Глава 595

Ретинобластома

Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)

Эпидемиология. Ретинобластома в США встречается с частотой 3,7 случаев на 1 млн населения, при этом расовой или половой предрасположенности не отмечено. Около 60 % случаев ретинобластомы наследственные и развиваются в одном глазу; в 15 % случаев отмечают одностороннюю наследственную опухоль и в 25 % — двустороннюю наследственную. Двустороннее поражение в 42 % случаев отмечают у детей до 1 года и только в 21 % у детей старше. У взрослых двусторонняя ретинобластома встречается еще реже.

При семейной ретинобластоме наследуется дефект гена *RB1* в длинном плече хромосомы 13. Ген *RB1* кодирует белок — супрессор опухолевого роста, поэтому наследственные случаи, как правило, двусторонние многоочаговые, а спорадические — односторонние и локализованные. В соответствии с двухэтапной теорией онкогенеза для развития ретинобластомы необходимы два мутантных гена. При наследственной форме одна из мутаций наследуется от родителей, другая — развивается в клетках сетчатки. Спорадической ретинобластоме свойственны обе мутации в клетках сетчатки.

Патогенез. Гистологически ретинобластома характеризуется наличием мелких округлых голубоватых клеток, склонных к формированию розеток. Опухолевые клетки способны к развитию в любом ядросодержащем слое сетчатки и могут иметь различную степень дифференцировки. Разрастание опухоли сопровождается нарушением ее трофики, некрозом и кальцификацией.

Эндофитные опухоли развиваются на внутренней поверхности сетчатки, растут в направлении стекловидного тела и склонны к обсеменению других отделов сетчатки. **Экзофитные новообразования** возникают в наружных слоях и способны вызвать отслойку сетчатки. Гематогенное или лимфогенное метастазирование опухоли возможно только после его распространения до сосудистой оболочки либо вдоль зрительного нерва за пределы решетчатой пластинки.

Клинические проявления. Только около 10 % случаев ретинобластомы выявляют при офтальмо-

логическом обследовании ребенка с характерным семейным анамнезом. Классическим признаком ретинобластомы служит *амвротический кошачий глаз* — белый зрачок (рис. 595.1). Его обычно обнаруживают при осмотре новорожденного либо при фотографировании (со вспышкой) ребенка более старшего возраста (в норме — так называемый красный зрачок). На ранней стадии заболевания наблюдается косоглазие; позже развивается воспаление глазницы, кровоизлияние в переднюю камеру глаза (гифема) и нарушение формы зрачка. Болевой синдром обычно служит свидетельством вторичной глаукомы.

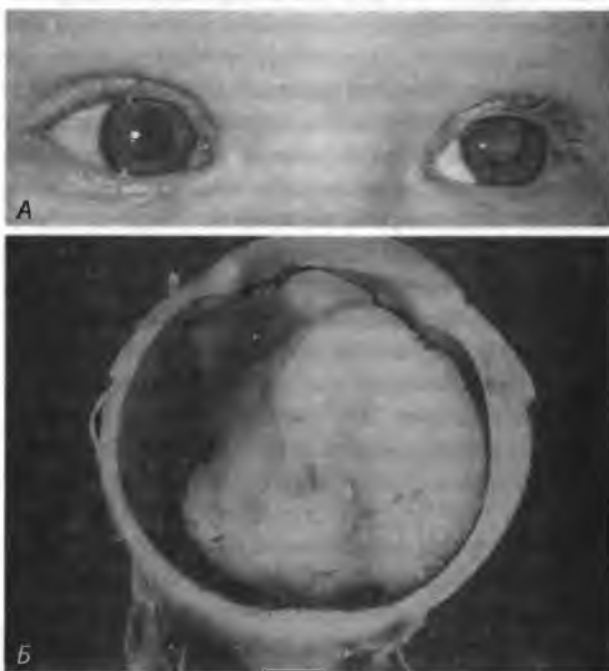


Рис. 595.1. (А) Внешний вид ребенка с ретинобластомой левого глаза, белый зрачок. (Б) Внешний вид глазного яблока после энуклеации. Крупное объемное образование в задней камере глаза (Shields J. A., Shields C. L. Current management of retinoblastoma. Mayo Clin Proc 1994; 69: 50–6)

Диагностика. Диагноз ставят на основании характерных клинических признаков, поэтому биопсии, как правило, не требуется. Первичный осмотр офтальмолога обычно проводят в условиях общей анестезии; это позволяет более подробно обследовать оба глаза, а также сфотографировать и создать карту опухоли. Обследование осложняется при отслойке сетчатки либо кровоизлиянии в стекловидное тело. УЗИ, КТ и МРТ глазниц используют для

оценки распространения опухоли в пределах и за пределами глазного яблока. При поражении области шишковидного тела у больного с ретинобластомой говорят о феномене *трилатеральной ретинобластомы*. Точную оценку состояния зрительного нерва дают с помощью МРТ. Сцинтиграфию костей скелета, анализ СМЖ и костного мозга проводят только в случае недостаточной информативности клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

Дифференцируют ретинобластому с первичной гиперплазией стекловидного тела, болезнью Коутса (наружный экссудативный ретинит), катарактой, висцеральной формой синдрома *lagva migrans*, колобомой сетчатой оболочки и ретинопатией недоношенных.

Лечение. Лечение ретинобластомы зависит от ее размера и локализации. Первичной целью терапии служит полное излечение больного, вторичной — сохранение зрения. По мере развития схем полихимиотерапии и методов местного лечения опухолей глазного яблока энуклеацию стали использовать значительно реже.

Большая часть случаев односторонней ретинобластомы представлена крупными опухолями; энуклеацию применяют только при невозможности сохранить зрение. При двустороннем поражении доказана эффективность энуклеации одного глаза с максимальным очагом опухоли и лучевой терапии второго. Современные схемы полихимиотерапии позволяют сохранить не только оба глаза, но и приемлемое зрение в каждом из них. Небольшие очаги опухоли лечат с помощью лазерной фотокоагуляции и криотерапии; необходимым условием такого лечения служит регулярное последующее наблюдение больных с целью профилактики рецидивов и появления новых очагов опухоли. Крупные опухоли эффективно лечат полихимиотерапией, которая включает карбоплатин, винкристин и этопозид. При неэффективности химиотерапии назначают дистанционную или контактную лучевую терапию; к недостаткам данного метода относят значительную деформацию глазницы и повышение частоты вторичных опухолей. При неэффективности данных методов лечения, а также в случае рецидива опухоли показана энуклеация.

Прогноз. Эффективность лечения больных с ретинобластомой в США достигает 95 %, при этом случаи распространения опухоли за пределы глаза практически отсутствуют. Современные исследо-

вания в области химиотерапии и способов местного лечения направлены на сохранение хорошего зрения, а также отказ от лучевой терапии и энуклеации глаза. Регулярные обследования офтальмолога необходимы до достижения ребенком возраста 6 лет. При наличии метастазов прогноз обычно неблагоприятный.

У лиц с наследственной мутацией гена *RB1* повышен риск вторичных новообразований, в особенности остеогенной саркомы. Этот риск увеличивается при лучевой терапии. К другим ее осложнениям относят катаракту, деформацию глазницы в процессе роста, нарушение функции слезной железы и поражение сосудов сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

- DiCiommo D., Gallie B. L., Bremner R.* Retinoblastoma: The disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 255–69.
- Finger F. T., Czechowska G., Demirci H. et al.* Chemotherapy for retinoblastoma: A current topic. *Drugs* 1999; 58: 983–96.
- Friedman D. L., Himelstein B., Shields C. L. et al.* Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 12–7.

Глава 596

Новообразования гонад и герминогенные опухоли

Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)

Эпидемиология. Распространенность новообразований гонад и герминогенных опухолей в возрасте до 20 лет составляет 12 случаев на 1 млн. Большая часть злокачественных новообразований гонад в детском возрасте представлена герминогенными опухолями; их частота зависит от возраста и пола ребенка. Опухоли крестцово-копчиковой области развиваются преимущественно у новорожденных девочек, а герминогенные опухоли яичка — у представителей белой расы в возрасте до 4 лет и после окончания полового развития. Примечательно также, что опухоли яичника характерны в большей степени для темнокожих девочек. У мальчиков с неопущенным в мошонку яичком опухоли его встречаются значительно чаще.

Патогенез. Герминогенные и негерминогенные опухоли гонад развиваются из первичных половых клеток (предшественников сперматогониев и овогониев) и целомического эпителия соответственно. Характерным признаком герминогенной опухоли служит наличие в различных ее отделах как доброкачественных, так и злокачественных элементов, поэтому для постановки точного диагноза необходимо томографическое исследование с большим числом срезов. Выделяют гистологические варианты герминогенной опухоли: зрелые и незрелые тератомы, опухоли желточного мешка и эмбриональная карцинома (рис. 596.1). Негерминогенные новообразования яичника представлены эпителиальными серозными и муцинозными опухолями, а также опухолями стромы полового тяжа (например, опухоли из клеток Сертоли, Лейдига).

Клинические проявления и диагностика. Клиническая картина герминогенной опухоли зависит от ее локализации. Новообразования яичника при постановке диагноза обычно имеют довольно большие размеры. Герминогенные опухоли экстрагонадной локализации развиваются в головном мозге (область шишковидного тела, супрасел-

лярная область), мягких тканях шеи, средостения, забрюшинного пространства и крестцово-копчиковой области. Клиническая картина этих новообразований обычно включает признаки сдавления соседних структур, внутричерепные герминогенные опухоли могут проявляться недостаточностью гормонов адено- и нейрогипофиза.

Уровень α -фетопротеина значительно повышен при опухолях желточного мешка и лишь умеренно у больных с тератомами. Не следует забывать, что показатель α -фетопротеина у новорожденных значительно повышен в норме и достигает обычного для взрослых уровня лишь к 8 месяцам. Повышение показателя β -субъединицы хорионического гонадотропина характерно для больных с хориокарциномой и герминомой. Активность ЛДГ используют для оценки эффективности лечения и диагностики рецидивов опухоли, а также в процессе подтверждения диагноза первичного новообразования. При внутричерепных опухолях показатели описанных выше маркеров регистрируют как в периферической крови, так и СМЖ.

Предварительный диагноз ставят на основании данных физикального обследования и лучевых



Рис. 596.1. Герминогенные опухоли (Pierce G. B., Abell M. R. Embryonal carcinoma of the testis. Pathol Annu 1970; 5: 27–60)

методов исследования (рентгенографию грудной клетки и УЗИ брюшной полости). Для уточнения диагноза применяют КТ и МРТ. В процессе предоперационной подготовки больного с герминогенной опухолью проводят КТ грудной клетки и скintiграфию костей скелета. В случае резецируемой опухоли показано ее полное одномоментное удаление. Исключение составляют опухоли внутрочерепной локализации, диагноз которых ставят на основании данных лучевых методов исследования, а также показателей α -фетопротеина и β -субъединицы хорионического гонадотропина периферической крови и СМЖ. Основной метод лечения в данном случае — комбинация лучевой и химиотерапии.

Гонадобластома распространена у больных с дисгенезией гонад и аномальной Y-хромосомой; характерный признак гонадобластомы — наружные половые органы промежуточного типа. Выявление у этих детей опухоли гонад по данным УЗИ или КТ служит показанием к ее хирургической резекции, что в большинстве случаев приводит к полному излечению. В последнее время доказано, что при дисгенезии гонад с отсутствием опухоли показана их удаление из-за высокого риска гонадобластомы. Иногда гонадобластома продуцирует значительное количество эстрогена.

Тератома (дермоидная киста) — доброкачественная опухоль без четкой локализации и специфических маркеров в сыворотке крови. В возрасте до 1 года чаще бывает у девочек, локализуется в крестцово-копчиковой области и проявляется в процессе внутриутробного развития. Частота злокачественного перерождения тератомы крестцово-копчиковой области зависит от возраста: так, у детей до 2 мес. этот показатель составляет 10 %, а после 4 мес. — 50 %.

Герминома локализуется преимущественно в черепе, средостении и гонадах. При развитии в яичниках ее называют *дисгерминомой*, а в яичках — *семиномой*. До злокачественного перерождения герминомы характерные опухолевые маркеры отсутствуют. Гистологически *опухоли желточного мешка* и *хориокарцинома* характеризуются высокой степенью злокачественности; они развиваются как в гонадах, так и экстрагонадных очагах. *Эмбриональная карцинома* чаще всего возникает в яичках.

Негерминогенные опухоли гонад встречаются значительно реже, преимущественно в яичниках.

Среди детей наиболее распространены *эпителиальные карциномы, опухоли из клеток Сертоли, Лейдига и гранулезоклеточные опухоли*. Последние вырабатывают половые гормоны, что проявляется в виде преждевременного полового развития, вирилизации или феминизации ребенка в зависимости от стадии опухоли и соотношения клеток Лейдига/Сертоли. Диагностика опухоли основана на жалобах, связанных с нарушением полового развития, определении уровня гормонов в крови, а также лучевых методах исследования. Хирургическое лечение в большинстве случаев дает хорошие результаты. Эффективного способа лечения нерезецируемых опухолей до настоящего времени не найдено.

Лечение. Всем больным показано радикальное хирургическое вмешательство, исключая внутрочерепное расположение опухолей. При опухолях яичка показан паховый оперативный доступ. При нерезецируемой опухоли назначают полихимиотерапию в предоперационном периоде. Изолированное оперативное вмешательство выполняют при зрелой и незрелой тератоме, а также других резецируемых опухолях. Детям с нерезецируемыми герминогенными опухолями и наличием метастазов показаны схемы химиотерапии на основе цисплатина. За исключением опухолей ЦНС, лучевую терапию назначают лишь в самых крайних случаях. К последним относят нерезецируемые опухоли, рефрактерные к полихимиотерапии.

Прогноз. Эффективность лечения детей с герминогенными опухолями составляет более 80 %. Гистологическое строение и локализация опухоли значительного влияния на прогноз не оказывают, хотя при нерезецируемых опухолях экстрагонадной локализации исход менее благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

- Gobel U., Schneider D. T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000; 11: 263–71.
- Mann J. R., Raafat F., Robinson K. et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: Carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809–18.
- Rescorla F. J. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 144–58.

Глава 597

Новообразования печени

Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)

Новообразования печени у детей довольно редки; на долю первичных опухолей данной локализации приходится около 1 % всех злокачественных новообразований у детей. В США данная патология у детей составляет 1,6 случаев на 1 млн. Около 50–60 % опухолей печени злокачественные. Более 65 % из них представлены гепатобластомой, остальная часть — преимущественно печеночноклеточным раком. К редким злокачественным опухолям печени относят ангиосаркому, герминогенные новообразования, рабдомиосаркому и недифференцированную саркому. Кроме того, в печени обнаруживают метастазы нейробластомы и лимфомы. К доброкачественным опухолям печени, которые наиболее характерны для детей первых 6 мес. жизни, относят гемангиому, гамартому и гемангиоэндотелиому.

Гепатобластома

Эпидемиология. Гепатобластома развивается преимущественно у детей до 3 лет жизни; ее этиология неизвестна. Гепатобластома часто сочетается с аденоматозным полипозом толстой кишки; кроме того, у большинства этих детей нарушена функция АПК. Гепатобластома сочетается также с синдромом Беквита–Видемана, при котором утрачен импринтинг гена ИФР-2. Доказано также, что чем ниже масса тела ребенка при рождении, тем выше у него риск гепатобластомы.

Патогенез. Эпителиальный тип гепатобластомы содержит как фетальные, так эмбриональные клетки, смешанный тип представлен эпителиальными и мезенхимальными элементами. Изолированное содержание фетальных клеток свидетельствует о более благоприятном прогнозе.

Клинические проявления. Гепатобластома в большинстве случаев представлена крупным объемным образованием брюшной полости без клинической симптоматики. Опухоли правой доли печени встречаются в 3 раза чаще по сравнению с левой и имеют один очаг. Прогрессирование опухоли сопровождается потерей массы тела, угнетением аппетита, рвотой и болью в животе. Наиболее часто

гепатобластома метастазирует в регионарные лимфатические узлы и легкие.

Для диагностики и оценки лечения опухолей печени используют уровень α -фетопротеина в сыворотке крови. Отмечено, что данный показатель повышен у подавляющего большинства детей, страдающих гепатобластомой. Уровень билирубина и активность печеночных ферментов обычно в пределах нормы. У большей части больных имеет место анемия, а у $1/3$ — тромбоцитоз. Серологические исследования на гепатит В и С патологии не выявляют.

К инструментальным методам исследования больных с гепатобластомой относят рентгенографию и УЗИ брюшной полости. Последний метод в большинстве случаев позволяет дифференцировать злокачественное и доброкачественное сосудистое новообразование печени. Размер опухоли, а также возможность оперативного вмешательства оценивают с помощью КТ и МРТ. Для исключения метастазов проводят КТ грудной клетки и скintiграфию костей.

Лечение. Эффективность лечения больных с гепатобластомой зависит в первую очередь от возможности выполнения радикальной операции. В процессе хирургического вмешательства можно удалить до 85 % объема печени; регенерация последней происходит в течение 3–4 мес. постоперационного периода. Схемы полихимиотерапии цисплатин + винкристин + фторурацил или цисплатин + винкристин + доксорубин повышают вероятность излечения больных после радикального оперативного вмешательства. При опухолях низкой степени злокачественности хирургическое лечение и полихимиотерапия позволяют добиться выживаемости 90 % и более, в случае нерезецируемой опухоли — до 60 %. Наличие отдаленных метастазов снижает выживаемость еще значительно, однако современные схемы химиотерапии и радикальное оперативное вмешательство позволяют добиться 25%-й выживаемости у больных с локализованными легочными метастазами.

Печеночноклеточный рак

Эпидемиология. Печеночноклеточный рак наиболее распространен среди подростков и в большинстве случаев сочетается с инфицированием вирусами гепатита В и С. Неудивительно, что наибольшую заболеваемость печеночноклеточным

раком регистрируют среди жителей стран Восточной Азии, где широко распространен гепатит В. Характерен второй пик заболеваемости печеночно-клеточным раком у детей младшего возраста. Кроме того, этот рак распространен среди детей с тирозинемией, гликогенозом, дефицитом α_1 -анти трипсина и билиарным циррозом печени.

Патогенез. В большинстве случаев печеночно-клеточный рак развивается в нескольких очагах и склонен к инвазивному росту. Гистологическое исследование определяет крупные полиморфные опухолевые клетки без признаков окружающего цирроза. Прогноз фиброламеллярного печеночно-клеточного рака несколько лучше по сравнению с другими вариантами.

Клинические проявления. Характерные признаки печеночно-клеточного рака -- наличие объемного образования в брюшной полости, а также вздутие живота, потеря аппетита, похудение и боль в животе. Вместе с тем первым его проявлением может быть разрыв опухоли с последующим гемоперитонеумом. Уровень α -фетопротеина повышен у 60 % детей. Сочетание печеночно-клеточного рака и гепатита В, С наблюдается преимущественно в странах Восточной Азии; эта особенность нехарактерна для стран Западной Европы, а также для лиц с фиброламеллярным типом опухоли. Уровень билирубина в пределах нормы, хотя активность аминотрансфераз обычно повышена.

К инструментальным методам исследования больных относят рентгенографию и УЗИ брюшной полости. Последний метод в большинстве случаев позволяет дифференцировать злокачественное и доброкачественное сосудистое новообразование печени. Точный размер опухоли, а также возможность оперативного вмешательства определяют с помощью КТ и МРТ. Для исключения метастазов проводят КТ грудной клетки и сцинтиграфию костей скелета.

Лечение. Вследствие многоочагового характера опухоли ее радикальная резекция возможна лишь в 30–40 % случаев. Вместе с тем даже при ее радикальной резекции долговременной выживаемости детей удастся добиться лишь в 30 % случаев. Современные схемы полихимиотерапии — цисплатин, доксорубин, этопозид и фторурацил — эффективны весьма умеренно. В настоящее время изучаются новые способы лечения печеночно-клеточного рака — химиоэмболизация и трансплантация печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Herzog C. E., Andrassy R. J., Eftekhari F.* Childhood cancers: Hepatoblastoma. *Oncologist* 2000; 5: 445–53.
- Ortega J. A., Douglass E. C., Feusner J. H.* et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2665–75.
- Pritchard J., Brown J., Shafford E.* et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: A successful approach: Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3819–28.
- Stocker J. T.* Hepatic tumors in children. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 259–81.
- Stringer M. D.* Liver tumors. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 196–208.

Глава 598

Доброкачественные сосудистые опухоли

Синтия Э Герцог (Cynthia E. Herzog)

598.1. ГЕАНГИОМА

Гемангиома — это наиболее распространенная доброкачественная опухоль, которая имеет место у 10 % детей. Замечено, что девочки страдают в 3 раза чаще. Риск гемангиомы удваивается у недоношенных детей и повышается в 10 раз при выполнении у матери в процессе беременности биопсии хориона. Несмотря на возможность выявления гемангиомы при рождении, пик заболеваемости данной патологией приходится на возраст нескольких месяцев. На первом году жизни гемангиома растет весьма быстро, в следующие 5 лет — значительно медленнее. Полную инволюцию гемангиомы отмечают обычно к 10–15 годам.

Клинические проявления. Более 50 % всех гемангиом локализуется на голове и шее. Чаще всего гемангиома имеет один очаг, однако выявление нескольких областей поражения кожи свидетельствует о повышенном риске гемангиомы внутренних органов, где она обычно локализуется в печени; менее распространена гемангиома го-

ловного мозга, тонкой кишки и легких. Большая часть этих новообразований не требует лечения, однако в 10 % случаев они вызывают значительное нарушение функции органа, а у 1 % больных могут угрожать жизни. Гемангиомы в непосредственной близости от воздухоносных путей могут вызывать их сдавление, а опухоли глазниц — потерю зрения. Частым осложнением бывает изъязвление новообразования с последующим инфицированием. Крупные гемангиомы печени или гемангиоэнדותелиомы сопровождаются гепатомегалией, анемией, тромбоцитопенией и сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом.

Синдром Казабаха–Мерритт характеризуется быстрым увеличением новообразования, тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и коагулопатией в результате депонирования эритроцитов и тромбоцитов, а также активации системы свертывания в сосудах гемангиомы. Синдром сочетается с гемангиоэнדותелиомой по типу саркомы Капоши или пучковой гемангиомой.

Для кожной гемангиомы характерен типичный внешний вид и быстрое увеличение. В случае глубокого поражения необходимы дополнительные лучевые методы исследования для дифференциальной диагностики с лимфангиомой. При наличии гемангиомы по срединной линии в пояснично-крестцовой области необходимо дополнительное МРТ-исследование, чтобы исключить поражение структур нервной системы. В ряде случаев необходима консультация офтальмолога или хирурга. Множественные гемангиомы кожи служат показанием к исследованию печени с помощью лучевых методов.

Лечение. В большинстве случаев гемангиомы не требуют лечения; вместе с тем эту истину следует объяснить родителям в доступной форме. Терапия показана только при развитии угрозы жизни либо важным функциям ребенка (например, при угрозе потери зрения). Лечение начинают с преднизона внутрь в дозе 1–3 мг/кг/сут; возможно повышение дозы. У 30 % больных глюкокортикоиды приводят к быстрой регрессии гемангиомы, причем эффект развивается уже после первой недели лечения. В 40 % случаев состояние опухоли стабилизируется либо намечается тенденция к ее регрессу. У остальных 30 % больных эффект глюкокортикоидов отсутствует, что служит показанием к назначению интерферона- α в дозе 1–3 МЕ/м²/сут. Несмотря на высокую эффективность данного

препарата (регрессия опухоли наблюдается у 70 % больных), большое число осложнений со стороны нервной системы (10–20 %) требует от врача большой осторожности в процессе его применения. В ряде случаев показана лазерная терапия.

Лечение больных с синдромом Казабаха–Мерритт включает глюкокортикоиды или интерферон- α , а также поддерживающую терапию. Гепаринотерапия противопоказана, а переливание тромбоцитарной массы возможно только при угрожающем жизни кровотечении (в ряде случаев чужеродные тромбоциты вызывают обратный эффект и стимулируют кровотечение). Аминокапроновая и транексамовая кислоты обычно эффективно стабилизируют гемостаз. При неэффективности этих методов лечения применяют лучевую терапию, эмболизацию или хирургическую резекцию.

Литература

- Dinehart S. M., Kincannon J., Geronemus R.* Hemangiomas: Evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001; 27: 475–85.
- Donnelly L. F., Adams D. M., Bisset G. S. III* Vascular malformations and hemangiomas: A practical approach in a multidisciplinary clinic. *Am J Radiol* 2000; 174: 597–608.
- Drolet B. A., Esterly N. B., Frieden I. J.* Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341: 173–81.
- Greinwald J. H. Jr., Burke D. K., Bonthius D. J. et al.* An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 21–7.

598.2. ЛИМФАНГИОМА И ЛИМФОГЕННАЯ КИСТА ШЕИ

Лимфатические мальформации, к которым относят лимфангиому и лимфогенную кисту шеи, обычно развиваются из эмбрионального лимфатического мешка; по распространенности они занимают 2-е место среди доброкачественных сосудистых опухолей в детском возрасте. Около 50 % лимфатических мальформаций локализуется в области головы и шеи. Пик заболеваемости приходится на возраст 2 лет, однако 50 % мальформаций имеется уже при рождении. Половая предрасположенность отсутствует. Имеются данные о спонтанной регрессии опухоли, но довольно редкой.

Лимфатические мальформации проявляются в виде мягкого безболезненного образования,

которые видны при диафаноскопии в случае поверхностного расположения. Лимфатические мальформации в грудной полости напоминают объемное образование средостения, а также выпот в плевральную полость или полость перикарда. Кровотечение в просвет образования либо его инфицирование сопровождается быстрым его увеличением. Локализованное образование удаляют хирургическим путем, но в большинстве случаев это затруднительно вследствие инфильтративного характера мальформации. При неполной резекции образования оно рецидивирует. При угрожающих жизни осложнениях (например, сдавление воздухоносных путей) показана аспирация содержимого мальформации, однако повторное накопление лимфы происходит в короткий срок. В последнее время для лечения лимфатических мальформаций стали применять склерозирующие вещества и лазерную терапию, а также системное назначение интерферона.

Литература

Alqahtani A., Nguyen L. T., Flageole H. et al. 25 Years' experience with lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1999; 34: 1164–8.

Глава 599

Редкие опухоли

Синтия Э. Герцог (Cynthia E. Herzog)

Опухоли щитовидной железы

Новообразования щитовидной железы в США у лиц до 20 лет составляют 4,9 случаев на 1 млн, чаще у девушек-подростков. Женщины болеют раком щитовидной железы в 4 раза чаще мужчин, а у белых эта патология встречается в 2,5 раза чаще, чем у негров. Самым значимым фактором развития рака щитовидной железы служит воздействие ионизирующей радиации, особенно в области головы и шеи. На его долю приходится около 10 % общего числа вторичных опухолей, развившихся после лучевой терапии и применения алкилирующих препаратов у больных лимфогранулематозом. Гистологически большая часть опухолей представлена высококодифференцированным папиллярным

или фолликулярным вариантом. Вместе с тем отмечают семейные случаи медуллярного рака щитовидной железы, особенно у лиц с МЭН типа II. Характерным признаком МЭН типа IIb служит очень раннее развитие медуллярного рака, а также множественные невромы слизистых оболочек и марфаноподобная внешность. Причиной МЭН типа II служит мутация протоонкогена *RET*, транслокации с участием *RET* имеют место у 50 % детей с высококодифференцированным раком щитовидной железы.

При физикальном обследовании больных обнаруживают объемное образование щитовидной железы и/или увеличение шейных лимфатических узлов; при этом гормоны железы обычно в пределах нормы. Доказано, что 20 % узлов щитовидной железы у детей злокачественные и только 10 % — у взрослых и подростков. Биопсию объемного образования щитовидной железы у взрослых проводят с помощью пункции с последующим цитологическим исследованием; вместе с тем у детей младшего возраста показано удаление узлов опухоли хирургическим путем. Обследование больного с подозрением на рак щитовидной железы включает определение гормонов щитовидной железы, ее скинтиграфию, а также рентгенографию и КТ грудной клетки. Полная тиреоидэктомия у детей с изолированной опухолью в пределах одной доли противопоказана вследствие высокого риска осложнений в виде гипопаратиреоза, а также благодаря хорошим отдаленным результатам резекции доли железы. При обширном поражении железы и вторичной опухоли показана тиреоидэктомия, которую комбинируют с фасциально-футлярным иссечением шейных лимфатических узлов при наличии метастазов. При остаточной опухоли или легочных метастазах назначают препараты радиоактивного йода. Наличие легочных метастазов после удаления основной массы опухоли определяют скинтиграфией с радиоактивным йодом.

Меланома

Меланома в США у лиц до 20 лет составляет 4,2 случаев на 1 млн, преимущественно у подростков. Несмотря на неуклонный рост заболеваемости меланомой взрослых, показатели у подростков продолжают оставаться стабильными. Избыточная инсоляция — главный фактор риска меланомы у взрослых, но у детей подобная взаимосвязь менее

отчетлива. В настоящее время обсуждается вопрос об ограничении инсоляции детей с целью профилактики меланомы в последующем. К группе риска относят детей со светлой кожей и характерным семейным анамнезом. Кроме того, к доказанным факторам риска меланомы у детей относят наличие гигантского невуса диаметром более 20 см, синдром диспластических невусов и пигментную ксеродерму.

Наличие быстро растущего невуса с неправильными границами или кровотечением, имеющего темный цвет или изменившего цвет за последнее время, должно насторожить врача на возможное развитие меланомы. Диагноз основан на патоморфологическом исследовании биоптата. Важно помнить, что меланому детского возраста довольно трудно отличить от невуса Шпиц.

Лечение меланомы зависит от возраста больного. Основной метод лечения сводится к радикальному иссечению очага поражения. Биопсия лимфатических узлов с созданием их карты показано во всех случаях, за исключением поверхностных меланом. При поражении сторожевого лимфатического узла показана обширная лимфодиссекция. Для лечения отдаленных метастазов применяют химиотерапию в комбинации с биологическими способами в виде противоопухолевой вакцинации. К сожалению, значимые различия в исходе лечения у детей и взрослых с меланомой пока отсутствуют.

Рак носоглотки

Рак носоглотки встречается у детей довольно редко; вместе с тем это одно из наиболее распространенных новообразований носоглотки детского возраста. У взрослых рак носоглотки чаще встречается у жителей Южного Китая, а также у эскимосов, в Северной Африке и северо-восточных районах Индии. У детей разных стран распространенность рака носоглотки примерно одинакова; исключение составляет детское население Китая, среди которого данный показатель существенно ниже. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек, а пик заболеваемости среди детей приходится на подростковый возраст. Рак носоглотки у детей в большинстве случаев имеет недифференцированное гистологическое строение и сочетается с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр.

К клиническим проявлениям относят увеличение шейных лимфатических узлов, носовое крово-

течение, тризм жевательной мускулатуры и поражение черепных нервов. Диагностика основана на данных биопсии объемного образования носоглотки и шейных лимфатических узлов. В большинстве случаев отмечают повышение активности ЛДГ, но этот показатель не обладает высокой специфичностью. Для оценки распространенности заболевания проводят КТ или МРТ головы и шеи. Возможные метастазы исключают с помощью рентгенографии и КТ грудной клетки, а также скинтиграфии печени и костей скелета.

Лечение включает комбинацию методов лучевой терапии и химиотерапии на основе цисплатина. Последнюю назначают до либо одновременно с лучевой терапией. Исход зависит в первую очередь от распространенности опухоли; отдаленные метастазы обычно свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе. Кроме того, в большинстве случаев у детей развиваются поздние побочные эффекты лучевой терапии: дисфункция эндокринной системы, кариес, фиброз и вторичные злокачественные опухоли.

Рак толстой и прямой кишки

Колоректальный рак встречается у детей довольно редко. Мальчики болеют несколько чаще, чем девочки, у взрослых половая закономерность обратная. Даже у детей с предрасполагающими факторами (аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром Пейтца–Егерса) рак развивается только в подростковом возрасте, но несмотря на это регулярное обследование лиц из группы риска начинают в раннем возрасте. К характерным признакам относят мелену, боль в животе, потерю массы тела, а также задержку стула. В большинстве случаев клиническая картина стертая, поэтому диагноз обычно ставят на поздней стадии заболевания. Гистологическая картина рака у детей имеет муцинозное строение. При наличии резецируемой опухоли показано хирургическое лечение; в противном случае — полихимиотерапия. Лучевую терапию назначают при раке прямой кишки.

Рак надпочечников

Рак надпочечников наблюдается довольно редко и обычно сочетается с синдромами Ли–Фраумени и Беквита–Видемана. Пик заболеваемости приходится на первый год жизни: к примеру, в Бразилии

данный показатель в 10 раз выше по сравнению с другими возрастными группами. К характерным проявлениям относят синдром Кушинга и вирилизацию. Большинство опухолей продуцирует андрогены, глюкокортикоиды или эстрогены. Прогноз зависит от размера опухоли, ее распространенности и возможности радикальной резекции. Несмотря на высокую эффективность полихимиотерапии (цисплатин и митотан), прогноз у больных с нерезецируемой или метастатической опухолью обычно неблагоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

- Skinner M. A.* Cancer of the thyroid gland in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 119–26.
- Chamlin S. L., Williams M. L.* Pigmented lesions in adolescents. *Adolesc Med* 2001; 12: 195–212.
- Gibbs P., Moore A., Robinson W. et al.* Pediatric melanoma: Are recent advances in the management of adult melanoma relevant to the pediatric population? *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 428–32.
- McDermott A. L., Dutt S. N., Watkinson J. C.* The aetiology of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26: 82–92.
- Sahraoui S., Acharki A., Benider A. et al.* Nasopharyngeal carcinoma in children under 15 years of age: A retrospective review of 65 patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 1499–502.
- Teinturier C., Pauchard M. S., Brugieres L. et al.* Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 106–11.

Глава 600

Синдромы гистиоцитоза у детей

Стефан Лейдиш (*Stephan Ladisch*)

Гистиоцитоз у детей представляет собой группу разнородных заболеваний с тяжелыми клиническими проявлениями. К их характерному группирующему признаку относят значительную пролиферацию моноцитов и макрофагов, происходящих из костного мозга. Несмотря на сходность клинической картины заболеваний, в каждом случае важна точная диагностика с целью оптимизации лечения. В настоящее время разработана классификация гистиоцитоза детского возраста (табл. 600.1), основан-

ная на данных гистологического исследования, поэтому обследование любого ребенка с подозрением на гистиоцитоз включает обязательную биопсию. В ряде случаев с целью диагностики используют электронную микроскопию или иммунологические методы.

Классификация и патоморфология. На основании патоморфологического исследования выделено три класса гистиоцитоза детского возраста. Наиболее распространенный вариант, называемый ранее *гистиоцитозом X*, отнесен к I классу; он включает эозинофильную гранулему (см. гл. 594), *болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена*, *синдром Леттерера–Сиве*, которые были объединены в *гистиоцитоз из клеток Лангерганса*. Следует напомнить, что в норме клетками Лангерганса называют АПК кожи. Характерной особенностью всех форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса служит клональная пролиферация клеток моноцитарного роста кроветворения с *гранулами Бирбека*, определяемыми с помощью электронно-микроскопического исследования. Это цитоплазматические гранулы в виде теннисной ракетки. Дополнительным значимым диагностическим маркером служит наличие поверхностных CD1a-положительных клеток. Соотношение патологических клеток Лангерганса, а также лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в биоптате может быть различным.

Гистиоцитоз II класса у детей характеризуется накоплением АПК (макрофагов). В отличие от клеток Лангерганса последние не имеют гранул Бирбека и поверхностных CD1a-положительных клеток. Ко II классу относят *семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз*, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, и *инфекционный гемофагоцитарный синдром*. В первом случае было выявлено несколько типичных генетических мутаций. Характерной особенностью гистиоцитоза II класса служит диссеминированное поражение различных органов и систем с инфильтрацией активированными макрофагами и лимфоцитами, поэтому заболевания этого класса объединили под названием *гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз*.

Одновременное наличие признаков I и II класса гистиоцитоза свидетельствует о возможном нарушении иммунной регуляции пролиферации и дифференцировки клеток в результате патологической антигенной стимуляции либо дефектного клеточного иммунного ответа. К примеру, некоторые генетические нарушения при семейном эритрофа-

Таблица 600.1

Классификация гистиоцитоза детского возраста

	Заболевание	Гистологическая характеристика	Лечение
I класс	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	Клетки Лангерганса с маркерами CD1a и гранулами Бирбека	При изолированном поражении — местное лечение, при диссеминированном — полихимиотерапия
II класс	Эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз Инфекционный гемофагоцитарный синдром	Нормальные макрофаги с признаками фагоцитоза эритроцитов	Полихимиотерапия, аллогенная трансплантация костного мозга
III класс	Злокачественный гистиоцитоз Острый монобластный лейкоз	Злокачественная пролиферация клеток с моноцитарно-макрофагальной дифференцировкой	Противоопухолевые химиотерапевтические средства, включая антрациклины

гоцитарном лимфогистиоцитозе связаны с нарушением структуры перфоринов цитотоксических лимфоцитов и нарушением функции последних. При гистиоцитозе III класса происходит одновременное злокачественное перерождение клеток моноцитарного и макрофагального ростков; к данной группе отнесли острый монобластный лейкоз и истинный злокачественный гистиоцитоз (см. гл. 588). Вопрос о существовании новообразований клеток Лангерганса остается спорным. В ряде случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса отмечают их клональную пролиферацию.

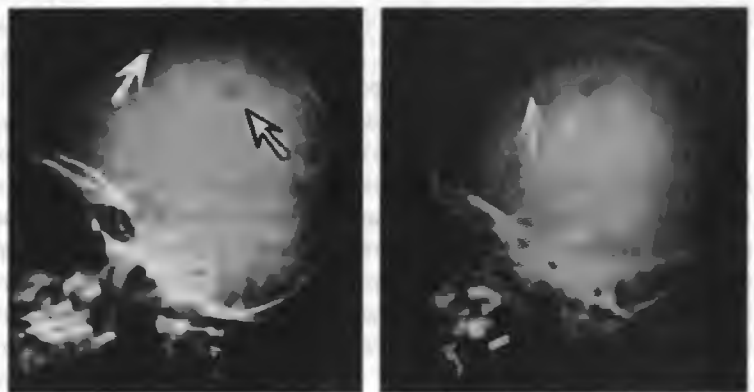
Гистиоцитоз I класса

Клинические проявления. Клиническая картина гистиоцитоза из клеток Лангерганса крайне разнообразна. У 80 % детей отмечают поражение костей, а в возрасте старше 5 лет скелет может быть единственным очагом поражения. Среди костей скелета чаще поражается череп (рис. 600.1). В ряде случаев симптомы отсутствуют либо имеют место боль и

отек над очагом поражения. Поражение позвонков может привести к их перелому с последующим сдавлением спинного мозга. В плоских и трубчатых костях образуются очаги остеолиза с четкими границами без признаков регенерации костной ткани. При поражении опорных костей возможен патологический перелом, а образование очагов в области сосцевидного отростка сопровождается инфицированием среднего уха и перфорацией барабанной перепонки. Поражение верхней или нижней челюсти может проявляться секвестрацией участка, который поддерживает определенный зуб. При подборе эффективной терапии возможно полное излечение больного.

Поражение кожи в виде себорейного дерматита волосистой части головы отмечают у 50 % больных. Кроме того, возможно распространение очагов на спину, область промежности, ладони и ступни. Высыпания имеют петехиальный и геморрагический характер даже при нормальном уровне тромбоцитов крови. Локализованную или диссеминированную лимфаденопатию отмечают у 33 %, а сплено-

Рис. 600.1. Рентгенограмма черепа больных с гистиоцитозом клеток Лангерганса. Слева — рентгенограмма черепа ребенка старше 2 лет. Стрелками указано изолированное поражение кости, которое в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Справа — рентгенограмма черепа ребенка до 2 лет. Стрелками указано обширное поражение кости. Клинические проявления — лихорадка, анемия, обширное поражение кожи, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и инфильтраты в легкие. Несмотря на противоопухолевую химиотерапию, ребенок погиб. Иллюстрация крайних вариантов гистиоцитоза из клеток Лангерганса



мегалию — у 20 % больных. Возможно поражение печени — желтуха и асцит.

Экзофтальм обычно двусторонний и обусловлен гранулематозным воспалением ретроорбитальной клетчатки. Инфильтративное поражение слизистых оболочек десен напоминает кандидоз. У 10–15 % больных по данным рентгенографии грудной клетки страдают легкие в виде пневмосклероза, диссеминированных узловых инфильтратов или диффузных кистозных изменений, редкое осложнение — пневмоторакс. Клинически тяжелое поражение легких проявляется тахипноэ и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы сопровождается задержкой развития. Кроме того, у детей возможен несахарный диабет, поэтому в процессе подготовки больного к биопсии необходимо оценить способность концентрировать мочу. В ряде случаев развивается апитуитаризм, а также первичный гипотиреоз вследствие инфильтрации щитовидной железы.

К системным проявлениям при тяжелом заболевании относят лихорадку, потерю массы тела, недомогание, раздражительность и задержку развития. Поражение костного мозга сопровождается анемией и тромбоцитопенией. К редким, но очень тяжелым проявлениям гистиоцитоза из клеток Лангерганса относят поражение ЦНС (атаксия, дизартрия) и печени (возможен цирроз). Последнее возможно уже при постановке диагноза. Прогрессирующее поражение ЦНС в виде глиоза отмечают по прошествии нескольких лет после постановки основного диагноза. Эффективное лечение патологии ЦНС при гистиоцитозе из клеток Лангерганса до настоящего времени не найдено. Обратите внимание, что ни одно из описанных выше проявлений не сопровождается наличием клеток Лангерганса с характерными гранулами Бирбека в печени либо ЦНС.

После биопсии, наиболее простой при поражении кожи и костей, проводят тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование ребенка: общий анализ крови, биохимические показатели печени, свертывающая система крови, рентгенография грудной клетки, анализ мочи с определением ее относительной плотности. При подозрении на поражение конкретного органа до начала лечения проводят его специфическое всестороннее обследование.

Лечение и прогноз. Клиническое течение заболевания с поражением одного органа (кости, лимфатические узлы или кожа) обычно благоприятное; при этом вероятность спонтанной ремиссии довольно высока. В таком случае лечение направлено на ограничение размера образования. К примеру, при поражении кости выполняют кюретаж очага остеолита с последующей ограниченной лучевой терапией в дозе 5–6 Гр. При вовлечении в процесс различных органов показана системная полихимиотерапия по нескольким схемам, но все они включают винбластин или этопозид. В отличие от прежних суждений, лечение гистиоцитоза из клеток Лангерганса может быть довольно эффективным при условии точного диагноза. При неэффективности обычных схем терапии у маленьких детей с поражением различных органов показана иммуносупрессивная терапия (циклоsporин/анти-тимоцитарный иммуноглобулин), а также 2-хлордезоксиденезин с трансплантацией стволовых клеток крови. Современные подходы к лечению, а также данные экспериментальных исследований представлены на сайте Общества по изучению гистиоцитоза — www.histio.org/society.

Гистиоцитоз II класса

Клинические проявления. Основные формы гистиоцитоза II класса — семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз и инфекционный гемофагоцитарный синдром — имеют сходные клинические проявления: лихорадка, потеря массы тела и раздражительность. Кроме того, в первом случае имеют место также признаки иммунодефицита. Семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз развивается обычно у детей до 4 лет, инфекционный гемофагоцитарный синдром — в более позднем возрасте. При физикальном обследовании больных довольно часты гепатоспленомегалия и поражение ЦНС — асептический менингит с наличием в СМЖ активированных макрофагов. Диагноз основывается на данных патоморфологического исследования биоптатов. К характерным лабораторным признакам относят липерлипидемию, гипофибриногению, повышение активности печеночных ферментов, растворимого ИЛ-2, вырабатываемого активированными лимфоцитами, иногда — панцитопению. Клинические и лабораторные различия при семейном эритрофагоцитарном лимфогистиоцитозе и инфекционном

гемофагоцитарном синдроме отсутствуют. При отсутствии генетических методов исследования диагноз семейного эритрофагоцитарного лимфо-гистиоцитоза ставят на основании характерного семейного анамнеза.

Лечение и прогноз. Характерной особенностью инфекционного гемофагоцитарного синдрома служит острое начало после бактериальной инфекции; в таком случае крайне важно начать своевременную антибактериальную терапию в сочетании с симптоматическим лечением. Постановка диагноза в условиях лекарственного иммунодефицита требует отмены иммунодепрессантов с назначением антибиотиков, активных в отношении выявленного возбудителя. При отсутствии в анамнезе инфекционного заболевания ставят диагноз семейного эритрофагоцитарного лимфо-гистиоцитоза и начинают лечение с помощью этопозида и иммунодепрессантов. Вместе с тем, несмотря на современные успехи в его лечении и внедрение аллогенной трансплантации костного мозга, заболевание остается смертельным.

В отличие от семейного лимфо-гистиоцитоза инфекционный гемофагоцитарный синдром хорошо излечивается с помощью антибактериальной терапии. При отсутствии излечимой инфекции тактика терапии аналогична таковой при семейном лимфо-гистиоцитозе. Полагают, что цитотоксический эффект этопозида в отношении макрофагов связан с торможением синтеза цитокинов, фагоцитоза эритроцитов. К инфекционным агентам, способным вызвать инфекционный гемофагоцитарный синдром в условиях иммунодефицита, относят вирусы (ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус человека типа 6), бактерии, грибы и простейшие. Фагоцитоз эритроцитов в условиях иммунодефицита служит показанием к тщательному поиску инфекционного возбудителя. Значительно реже этот синдром сочетается со злокачественным новообразованием (например, лейкозом); противоопухолевая терапия обычно способствует торможению фагоцитоза эритроцитов. Иногда довольно

эффективен интерферон и иммуноглобулин для внутривенного введения.

Гистиоцитоз III класса

К гистиоцитозу III класса относят злокачественный гистиоцитоз и острый монобластный лейкоз (см. гл. 588).

ЛИТЕРАТУРА

- Arico M., Danesino C., Pende D. et al.* Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 761–9.
- Arico M., Imashuku S., Clementi R. et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood* 2001; 97: 1131–3.
- Broadbent V., Gardner H.* Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin north Am* 1998; 12: 327–8.
- Durken M., Finckenstein F. G., Janka G. E.* Bone marrow transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 89–95.
- Filipovich A. H.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997; 130: 337–8.
- Gardner H., Grois N., Arico M. et al.* A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728–34.
- Henter J. I., Arico M., Egeler R. M. et al.* HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342–7.
- Lahey M. E.* Histiocytosis X: An analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975; 87: 184–9.
- Kogawa K., Lee S. M., Villanueva J. et al.* Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002; 99: 61–6.
- Stepp S. E., Dufourcq-Lagelouse R., Le Deist F. et al.* Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957–9.
- Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in childhood. *Lancet* 1987; 208–9.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктазы дефицит 323
 α -Антитрипсина дефицит
при заболеваниях печени 336
 α -Линоленовая кислота
рекомендованная суточная норма 48
 α_1 -Антитрипсина недостаточность
лечение 509
эмфизема 508
3 β -гидрокси-С₂₇-стероиддегидрогеназы-изомеразы де-
фицит 324
7-гидроксилазы дефицит 324

A

Acanthosis nigricans
при ожирении 82
Amelogenesis imperfecta, аномалия развития зубной
эмали 123

B

Burkholderia cepacia, инфицирование, при муковисци-
дозе 540, 542

C

CATCH22 синдром 646, 648, 684
CHARGE синдром, при атрезии хоан 446

H

Helicobacter pylori, инфицирование
вызванный гастрит 192
вызванный гастрит: и язвенная болезнь 192, 195
диагностика 193
схемы лечения 194, 195

P

pH-мониторинг пищевода 146, 153
Pseudomonas aeruginosa acia, инфицирование, при муко-
висцидозе 540, 546, 551

S

Staphylococcus aureus, инфицирование, при муковисци-
дозе 540

W

WAGR синдром 1019

A

Аагенааса синдром 322
Аберрантный плечеголовной ствол 493
Абеталипопротеидемия
связанная анемия 861
связанная стеаторея 237
Абсцесс
брюшной полости 206, 390
псоас-абсцесс 206, 391
тазовый 390
десны 135
заглочный 461, 465
легкого 536
мозга: при тетраде Фалло 695
окологлоточный 461, 465
парадентальный 132, 133
парапроктит 273
парапроктит: при болезни Крона 206
паратонзиллярный: обструкция дыхательных путей
483
перитонзиллярный 462, 465
печени 353
печени и селезенки 206
эпителиального копчикового хода 275
АВ-септальная перегородка 657
АВ-узловая реципрокная тахикардия
с отсутствием дополнительных путей
проведения 751
с участием дополнительных путей проведения 751

- Автоматическая предсердная тахикардия 751
Агаммаглобулинемия, X-сцепленная 973
Аганглиоз кишечника врожденный 182
Агенезия легких 513
Агенезия поджелудочной железы 290
Агонисты α - и β -адренорецепторов, при сердечной недостаточности 801
Агрегометрия, тестирование функции тромбоцитов 923, 955
Адекватное потребление (АП) 49, 53
Аденовирусный фарингит 458
Аденозилкобаламина дефицит и мегалобластная анемия 851
Аденозин
 при аритмиях 748
 при наджелудочковой тахикардии 753
Аденозиндеаминазы недостаточность при врожденной гипопластической анемии 838
Аденозинтрифосфат (АТФ) 832
Аденоиды
 гипертрофия 464
 гипертрофия: обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция 466
 строение и функции 463
Аденоидэктомия 465
 осложнение 466
 при обструктивном апноэ во сне 471
Аденокарцинома пищевода 155
Аденома
 bronха 496
 толстой кишки 276, 277
Аденоматозный полипоз толстой кишки, семейный 276, 277
Адонтия 122
Адреналин
 при крупе 484
 при остром отеке гортани 485
 при сердечной недостаточности 801
Адриамицин
 кардиомиопатия 779
Азатиоприн
 при аутоиммунном гепатите 365
 при болезни Крона 208
 при неспецифическом язвенном колите 204
Акантоцитоз 864, 868
Акродерматит энтеропатический
 нарушение всасывания цинка 239
Акроцианоз 614, 619
Активированное частичное тромбопластиновое время 922
Алажилля синдром 293, 321
 стеноз легочной артерии 671
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), при заболеваниях печени 315
Алкоголь, употребление и зависимость, при язвенной болезни 196
Аллергический проктоколит 213
Аллергический эозинофильный гастрит 212
Аллергический эозинофильный гастроэнтерит (гастроэнтероколит) 213
Аллергический эозинофильный эзофагит 212
Аллергия
 на коровье молоко: гемосидероз легких 570
 пищевая 212
 диагностика 213
 клинические проявления 212
 лечение и прогноз 214
 провокационные пробы 213
 реакции, не опосредованные IgE 213
 реакции немедленного типа 212
 смешанные реакции 212
 при вдыхании специфических материалов 525
Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных 954
Альбумин
 синтез в печени 305
 уровень при заболеваниях печени 315
Альвеолит
 кондиционерный 525
 экзогенный аллергический 525
Альвеолоциты 426
Альвеолы, развитие 398
Альвеолярная вентиляция 415
 уравнение 416
Альвеолярная кость 132
Альвеолярная саркома 1024
Альвеолярная саркома мягких тканей 1026
Альвеолярный микролитиаз, легочный 511, 512
Альвеолярный период морфогенеза легких 399
Альвеолярный протеиноз, легочный 565
Альдостерон 815
Альтернация электрическая 788
Альфа-талассемия 884
Амаврогический кошачий глаз при ретинобластоме 1037
Амегакариоцитарная тромбоцитопения 900, 902
Амилаза
 секреция поджелудочной железой 291
 уровень при остром панкреатите 296
Аминокислоты
 мальабсорбция 238
 нарушение транспорта 238
Аминосалицилаты, при неспецифическом язвенном колите 203
Амиодарон при аритмиях 748
Аммиак, уровень в крови, оценка 316
Амоксициллин
 при бактериальной пневмонии 533
 при синусите 456
 при стрептококковом фарингите 459
Амоксициллин/клавуланат
 при синусите 456
 при хроническом тонзиллите 465

- Амринон, при сердечной недостаточности 801
- Анализ
- Бетесда 923
 - газов крови 428
 - кала
 - на содержание жира 217
 - при гастроэнтерите 248
 - при инфицировании *H. pylori* 194
 - при мальабсорбции 217
 - при пищевой аллергии 213
 - при хронической диарее 257
 - крови: оценка функции поджелудочной железы 219
 - крови: при синдроме мальабсорбции 219
 - мокроты 432
 - пота 544
 - фактора свертывания 922
- Анализатор функции тромбоцитов 921, 955
- Анальная трещина 272
- Анапластическая астроцитомы 1009
- Анапластическая эпендимомы 1010
- Анастомоз кавеопульмональный 732
- Анатомия зуба 132
- Анафилактическая реакция со стороны ЖКТ 212
- Анаэробные условия забора крови 428
- Ангиография
- при аномальном расположении сердца и синдромах гетеротаксии 726
 - при заболеваниях печени 318
 - селективная 641
- Ангиография, при заболеваниях сердца 639
- Ангиокардиография 641
- при дефектах предсердно-желудочковой перегородки 659
- Ангиопластика, баллонная 643
- Ангиопульмонография 430
- Ангиосаркома 1026
- Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ингибиторы, при сердечной недостаточности 800
- Ангиофиброма носоглотки ювенильная 449
- Аневризма
- коронарной артерии, при болезни Кавасаки 811
 - синуса Вальсальвы, разрыв 667, 669
- Аневризматическая костная киста 1035
- Аневризма межжелудочковой перегородки 662
- Анемия
- апластическая 903, 904
 - атрансферринемия 856
 - врожденная гипопластическая 837
 - вызванная парвовирусом В19 840
 - гемолитическая 857, 860
 - Даймонда–Блекфена 837
 - дизэритропоэтическая врожденная 842
 - железодефицитная 851, 855
 - и эритропоэз 834
 - костномозговой и панкреатический синдром Пирсона 839
 - Кули 880
 - мегалобластная 845
 - мегалобластная: вызванная приемом лекарств 847
 - микроцитарная 855
 - микроцитарная: гипохромная 856
 - младенцев, физиологическая 843
 - новорожденных, физиологическая 633
 - определение 834
 - пернициозная: врожденная 848
 - пернициозная: ювенильная 848
 - приобретенная красноклеточная 840
 - причины, оценка 835, 836
 - при заболеваниях почек 841
 - при иммунодефиците 841
 - при почечной недостаточности 837
 - при раковых заболеваниях 987
 - при транзитной эритробластопении детей 840
 - при хронических заболеваниях 837, 841, 854
 - серповидноклеточная 869
 - сидеробластная 855
 - синдром Пирсона 856
 - с тельцами Гейнца 872
 - у недоношенных 844, 908
 - Фанкони 900, 902
 - физиологическая адаптация 834
 - Эстрена–Дамешка 901
- Анемия, витамин В₆-зависимая 95
- Анкилоглоссия 140
- Аномальное впадение легочных вен
- полное 716, 717, 718
 - частичное, с дефектом межпредсердной перегородки 656
- Аномальное начало коронарных артерий
- из аорты, эктопическое 731
 - от легочного ствола 729, 730, 731
- Аномальное положение сердца 725, 726
- Аномальный гемоглобин
- связанный цианоз 878
 - с повышенным сродством к кислороду 878
- Анорекия
- при поражениях печени 314
 - при целиакии 229
 - этиология 109, 110
- Антагонисты гистаминовых рецепторов типа 2 (H₂-блокаторы)
- при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 - при язвенной болезни 196
- Антациды
- при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 - при язвенной болезни 196
- Анти-D-глобулин
- внутривенно, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 951
- Антиаритмические препараты 746
- Антибактериальная терапия
- кишечных паразитов у детей 246

- при аппендиците 266
- при бактериальных кишечных инфекциях у детей 245, 246
- при белково-энергетической недостаточности 77
- при муковисцидозе 551
- при эндокардите 766
- Антивирусная терапия при ОРЗ 452
- Антиген вируса гепатита В 343
- Антидиарейные средства 248
- Антидромное проведение 753
- Антикоагулянтная терапия
 - варфарин 943
 - гепарин 942
 - при пароксизмальной ночной гемоглобинурии 867
 - при тромбэмболии легочной артерии 574
- Антикоагулянты
 - витамин К-зависимые 943
 - дефицит 939
 - нормальный уровень 924
 - приобретенные ингибиторы 946
 - функции 915, 917, 918
- Антитела при аутоиммунном гепатите 364
- Антитромбин III (АТ-III)
 - дефицит 939
 - функция 920
- Антифосфолипидный синдром 941, 946
- Антрохоанальные полипы 449, 450
- Аорта
 - аномалии дуги 728
 - коарктация 651, 679
 - коарктация: сопутствующие аномалии 684
 - коарктация: с дефектом межжелудочковой перегородки 683
 - коарктация: с прерванной дугой аорты 684
 - отхождение от правого желудочка: без стеноза легочного ствола 715
 - отхождение от правого желудочка: со стенозом легочного ствола 705
 - отхождение от правого желудочка: с транспозицией магистральных сосудов 716
 - прерванная дуга 684
- Аортальная недостаточность 772
 - и надгребневый дефект межжелудочковой перегородки 664
- Аортальный клапан
 - двустворчатый 679
 - протезирование 679
- Аортальный стеноз 676
 - клапанный 676
 - критический 651, 676
 - надклапанный 676, 679
 - подклапанный 676
- Аортальный шум 623
- Аортография
 - грудная 430
 - при аномальном начале коронарной артерии 730
 - при тетраде Фалло 695
- Аортолегочная перегородка, дефект 668
- Аортолегочный ствол, общий 718, 719
- Аортолегочный шунт
 - при атрезии легочного ствола: без дефекта межжелудочковой перегородки 701
 - при атрезии легочного ствола: с дефектом межжелудочковой перегородки 700
 - при тетраде Фалло 697
- Аортопульмональные коллатеральные артерии 691
- Аплазия легких 513
- Апластическая анемия 903, 904
- Апластический криз
 - при гемолизе 859
 - при наследственном сфероцитозе 862
- Апноэ
 - во сне 405
 - во сне: обструктивное 466, 467, 471
 - определение 405
 - при гастроэзофагеальном рефлюксе 156
 - центральное 599
- Аппендицит 262, 265
- Аппендэктомия 266
- Аритмии
 - брадиаритмии 758
 - внезапная смерть 760
 - генетическая основа 647, 648
 - желудочковые 756
 - медикаментозное лечение 744, 746
 - мерцательная 755
 - наджелудочковые 751, 752, 753
 - обзор 744
 - послеоперационные: при врожденном пороке сердца 744
 - послеоперационные: при тетраде Фалло 699
 - синдром слабости синусового узла 759
 - синусовые 744, 745
 - тахикардии, диагностика 757
- Аритмия
 - и синдром внезапной детской смерти 436, 442
- Артериальная гипертензия 812
 - вторичная 813
 - вызванная приемом лекарств и воздействием токсинов 815
 - диагностика 816, 818
 - клинические проявления 816
 - лечение 819, 820
 - патофизиология 813
 - первичная 813, 815
 - постоянная 814
 - почечная 815
 - преходящая 814
 - при опухолях 815
 - прогноз 817
 - профилактика 818
 - реноваскулярная 815

- эндокринные заболевания 815
 эссенциальная 813
 этиология 813
- Артериальное давление
 возрастная норма 621, 622
 измерение 620, 813
- Артериальный проток 610
 закрытие 612
 открытый 611
- Артериальный тромбоз
 лечение 942
- Артерии
 аортопульмональные коллатеральные 691
 переключение: при транспозиции магистральных артерий 712, 713
 переключение: синдром слабости синусового узла 759
- Артериовенозный свищ 811
 внутричерепной 811
 коронарный 669
 легочный 731
 периферический 812
 печени 812
- Артериография
 легочная селективная: при легочной венозной гипертензии 685
 легочная селективная: при недостаточности клапана легочной артерии 687
- Артериолы легочные 414
- Аскина опухоль 1031
- Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), при заболеваниях печени 315
- Аспергиллез
 аллергический бронхолегочный: при муковисцидозе 554
- Аспирационная биопсия, при болезни Гиршпрунга 183
- Аспирация 520
 инородного тела 483, 490, 491
 инородного тела: ателектаз 576, 577
 объемного либо токсичного инородного тела 520
 при рефлюкс-эзофагите 522, 524
 содержимого желудка 520
 углеводов 520
 хроническая рецидивирующая 521, 522
- Аспирин, гастрит вызванный 196
- Асплени синдром 725, 726
- Астма бронхиальная
 осложнение ОРЗ 454
 при гастроэзофагеальном рефлюксе 156
 хрипы и свистящее дыхание 502, 503, 504, 505
- Астроцитомы 1007
 анапластическая 1009
 низкой степени злокачественности 1007
 ювенильная пилоцитарная 1007
- Асфиксия, синдром внезапной детской смерти 436
- Асфиктическая дисплазия грудной клетки 592
- Асцит 387
 причины 387
 при заболеваниях ЖКТ 116
 при заболеваниях печени 313
 при холестазах у новорожденных 327
 хилезный 388
- Атаксия, при целиакии 229
- Ателектаз 576
 диагностика 577, 578
 клинические проявления 577
 лечение 578
 патофизиология 576
 причины 576, 577
 при муковисцидозе 553
- Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль 1011
- Атипичные микобактерии, инфицирование
 при муковисцидозе 554
- Атипичный цианоз 619
- Атрансферринемия 856, 885
- Атрезия
 выносящего тракта правого желудочка, полная приобретенная 700
 гортани 489
 двенадцатиперстной кишки 172
 желчных протоков 318, 319
 желчных протоков: подготовка к пересадке печени 385
 желчных путей 324
 заднего прохода без свища 268
 кишечника 169
 кишечника: незавершенный поворот кишки 175
 пищевода 146, 147
 привратника 168
 прямой кишки 268
 ствола легочной артерии: без дефекта межжелудочковой перегородки 700, 701
 ствола легочной артерии: с дефектом межжелудочковой перегородки 699
 тощей и подвздошной кишки 173, 174
 трахеи 493
 трехстворчатого клапана 702
 хоан 446
- Атриовентрикулярная блокада 758
 III степени (полная) 758, 759
 III степени (полная): врожденная 758
 II степени 758
 II степени: по типу Венкенбаха (Мобитц I) 758
 II степени: по типу Мобитц II 758
 I степени 758
 послеоперационная 742, 759
- Атриовентрикулярная перегородка, дефекты 657, 658
 при тетраде Фалло 691
- Атриовентрикулярное соответствие 710
- Атриовентрикулярный канал 657, 658, 659
- Аускультация, обследование сердечно-сосудистой системы 623

- Аутоиммунная гемолитическая анемия 861, 892, 893
 связанная с тепловыми антителами 861, 893
 связанная с холодowymi антителами 861, 893
 тепловые антитела 893
 холодовые антитела 895
- Аутоиммунная энтеропатия 233
- Аутоиммунные заболевания
 осложнения со стороны дыхательной системы 599
- Аутоиммунный гепатит 362, 363
- Аутосомная гемофилия 938
- Афибриногемия, наследственная 933
- Афтозный стоматит 139
- Афты 139
- Ахалазия 150
 перстнеглоточная 149
- Ахондроплазия 593
- Ацидоз
 послеоперационный, при врожденной сердечной недостаточности 742
 при сердечной недостаточности 796
- Ацидурия
 ксантуреновая, витамин В₆-чувствительная 95
 наследственная оротовая 850
 наследственная оротовая: мегалобластная анемия, связанная 850
- Ацинозные клетки 291
- Б**
- Бадда–Киари синдром 357
- Бактериальная пневмония 529
- Бактериальный гастроэнтерит 246
- Бактериальный миокардит 785
- Бактериальный сепсис, связанная анемия 896
- Бактериальный трахеит 483, 487
- Бактериальный эндокардит 762, 763
 при тетраде Фалло 695
- Бактериemia при эндокардите 764
- Бактерии
 синдром избыточного роста 225
 энтеропатогенные 246
- Баланса силы гипотеза, описание обструктивного апноэ во сне 468
- Баллонная ангиопластика 643
- Баллонная вальвулопластика 643
 при аортальном стенозе 678
 при клапанном стенозе легочной артерии 673, 674
- Баллонная септостомия, предсердная, при транспозиции магистральных артерий 711, 712
- Банайян–Рили–Рувалькаба синдром, полипы пищеварительного тракта 276, 277
- Банги синдром 960
- Барабанных палочек симптом, при тетраде Фалло 692
- Барий, проба с глотанием 146
 при заболеваниях дыхательных путей 429
 при рецидивирующей аспирации 523
- Барретта синдром, при эзофагите 155
- Безоары 191
- Беквита–Видемана синдром 1020
- Беккера миопатия 778
- Белки, потребности организма 51
- Белково–энергетическая недостаточность 75
 клинические проявления 76
 лечение 77
 неотечная 76
 отечная 76
 патофизиология 77
 хроническая 222
- Белой линии живота грыжа 395
- Белок
 аллергическая реакция 214
 в развитии печени 302
 мальабсорбция 216, 220, 222
 мальабсорбция: диагностика 220
 метаболизм в печени 305
 расщепление и всасывание 164
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62, 64
- Белок М 458
- Березовского–Штернберга клетки 998
- Бери–бери, дилатационная кардиомиопатия 778
- Бери–бери, при тиаминовой недостаточности 91
- Беркитта лимфома 1001
- Бернара–Сулье синдром 956
- Бесплодие мужское, повреждение выносящих протоков при паховой грыже 288
- Бета–блокаторы
 при артериальной гипертонии 822
 при сердечной недостаточности 801
- Бета–талассемические синдромы 883
- Бетесда анализ 923
- Бехчета болезнь 211
- Бигеминия 750
- Билера болезнь, прогрессирующий внутриспеченочный холестаз 322, 323
- Билиарный цирроз, при муковисцидозе 542
- Билирубин
 конъюгация, наследственные нарушения 330
 сывороточная концентрация, при заболеваниях печени 309, 314
- Билирубиновая энцефалопатия, при синдроме Криглера–Найяра 331, 332
- Биопсия
 аспирационная, при болезни Гиршпрунга 183
 легкого 434
 миокарда: контроль отторжения трансплантата 806
 печени 316
 тонкой кишки 221
- Биотин 87, 96
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Биотрансформация в печени 306

- Бирбека гранулы 1046
 Блелока–Тауссиг операция
 при атрезии легочного ствола с дефектом межжелудочковой перегородки 700
 при тетраде Фалло 697
 Блокада ножек пучка Гиса 632
 Боксовый респиратор 601
 Боль
 висцеральная 116
 во время глотания 145
 в горле 453
 в груди 598
 дифференциальная диагностика 614, 615
 в животе 115
 инфицирование бактериями *H. pylori* 193
 острая 119
 причины 109, 115
 при остром панкреатите 296
 при поражениях печени 314
 при язвенной болезни 193
 проекция 116
 рецидивирующая 117, 260
 схваткообразная, при кишечных инфекциях, передаваемых водным и пищевым путем 249, 250
 функциональная 260
 хроническая 115
 при аппендиците 263
 при серповидноклеточной анемии 871
 Большая талассемия 880
 Большого пальца признак, при эпилглоттите 482
 Бона узелки 139
 Ботриоидная саркома 1024, 1025
 Бохдалека диафрагмальная грыжа 398
 Брадикардия 758
 синусовая 745
 Бронхи
 врожденные аномалии 492
 защитные механизмы 424
 инородные тела 491
 опухоли 496
 Бронхиолит
 облитерирующий 510
 после трансплантации легких 810
 синдром 510
 с карнификацией 510
 острый 499
 при муковисцидозе 540, 541, 542
 Бронхит 497
 астматический 497
 острый 497
 фолликулярный 511
 хронический 498
 Бронхоальвеолярный аллергический аспергиллез, при муковисцидозе 554
 Бронхоальвеолярный лаваж 433
 при муковисцидозе 553
 Бронхобилиарный свищ 517
 Бронхогенные кисты 493, 515
 Бронхография, при заболеваниях дыхательной системы 429
 Бронходилататоры
 при бронхиолите 500
 при бронхолегочной дисплазии 590
 при муковисцидозе 546, 550, 553
 Бронхолегочная дисплазия 589
 клинические проявления 589
 Бронхомалация 493
 при хронической дыхательной недостаточности 600
 Бронхоскопия
 при ателектазе 578
 при заболеваниях дыхательных путей 433
 при муковисцидозе 553
 Бронхоэктаз 534
 при муковисцидозе 540, 541, 546, 547, 548
 Брюшная полость 387
 абсцесс 390
 асцит 387
 пороки развития 387
 тяжи 177
 тяжи: врожденные 387
 Буллезная эмфизема легких 507
 Бульбовентрикулярное отверстие 721
 Бурстобразующая единица 825
 Бурхаве синдром новорожденных 157
- В**
 В-клеточная лимфома, при идиопатической кишечной лимфангиэктазии 232
 Ваготропные приемы 753
 Вазопрессин, при портальной гипертензии 382
 Вакцинация
 при гепатите А 341, 342
 при гепатите В 346, 347
 Вальвулопластика, баллонная 643
 при аортальном стенозе 678
 при клапанном стенозе легочной артерии 673, 674
 Вальдейера–Пирогова глоточное кольцо 463
 Вальсальвы синус, разрыв аневризмы 667, 669
 Варикозное расширение вен пищевода 158
 кровотечение: при заболеваниях печени 313
 кровотечение: при портальной гипертензии 158, 379
 Варикозный бронхоэктаз 535
 Варфарин 943
 Васкулит
 лейкоцитокластический Бернара–Сулье 957
 Вегетарианская диета 69
 Велокардиофациальный синдром 684, 696
 Венкенбаха блокада 758
 Венозное примешивание 416
 Венозный проток 610
 закрытие 611

- Венозный тромбоз
лечение 942
- Веноокклюзионная болезнь, после трансплантации костного мозга 357
- Веноокклюзионная болезнь легких
дифференциальная диагностика 685
- Венсана стоматит 135
- Вентиляционно-перфузионное несоответствие 417
- Вентиляция мертвого пространства 415
- Вентиляция с ПДКВ 601
- Вентрикулография
изотопная 639
- левого желудочка: при гипертрофической кардиомиопатии 781
- левого желудочка: при тетраде Фалло 695
- левого желудочка: при транспозиции магистральных артерий 711
- правого желудочка: при атрезии ствола легочной артерии 699
- правого желудочка: при транспозиции магистральных артерий 711
- при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
- при врожденном митральном стенозе 685
- при дефектах межпредсердной перегородки 655
- селективная
- левого желудочка, при дефектах АВ-перегородки 660
- правого желудочка: при клапанном стенозе легочной артерии 673
- правого желудочка: при тетраде Фалло 694
- при транспозиции магистральных артерий 706
- Верапамил при аритмиях 748
- Вернера-Моррисона синдром 300
- Верхней брыжеечной артерии синдром 185
- Верхние дыхательные пути 424
- Верхний пищеводный сфинктер 143
дисфункция 149
- Верхушечный толчок, усиление 623
- Вздутие живота
асцит 116
- дифференциальная диагностика 387
- причины 109, 116
- при паралитической кишечной непроходимости 186
- при поражениях печени 314
- при целиакии 216, 229
- Вздутие живота 116
- Вибрирующий шум 626
- Виллебранда болезнь 934
дефицит фактора VIII 936
- кровоточивость 936
- тип 1 937
- тип 2А 937
- тип 2В 937
- тип 2М 937
- тип 2N, аусосомная гемофилия 937
- тип 3 938
- тромбоцитарная 938
- Виллебранда Сан-Диего болезнь 932
- Виллебранда фактор
дефицит 935
- замещение 938
- функции 916, 917, 918
- Вильмса опухоль 1019
- врожденные пороки развития 1019, 1020
- выживаемость 1022
- двусторонняя 1022
- лечение 1021
- неоперабельная 1022
- определение стадии 1021, 1022
- Вильсона болезнь 332
- кольца Кайзера-Флейшера 333
- связанная анемия 861, 897
- ВИПома
поджелудочной железы 300
- связанная диарея 280
- Вирусная пневмония 529
- Вирусный гастроэнтерит 245
- Вирусный гепатит 338, 339
- хронический 362
- Вирусный миокардит 783
- Вирусный перикардит 789
- Вирусный ринит 450
- дифференциальная диагностика 452
- Вирусный фарингит 458
- Вирусы
гепатотропные 338, 339
- энтеропатогенные 245
- Вирус папилломы человека
поражение гортани 495
- Вирус простого герпеса, передача с грудным молоком 57
- Вискотта-Олдрича синдром 953
- Висцероatriальная ситуация, оценка 725
- Витамины 85
- безопасный максимальный уровень потребления 50
- дополнительное введение: при заболеваниях печени 385
- жирорастворимые, дефицит при заболеваниях печени и желчных путей 223
- избыток 86
- недостаточность 86
- потребности организма 52
- при муковисцидозе 556
- рекомендованная суточная норма 48
- свойства 86
- содержание в питательных смесях 62
- Витамины группы В 86, 91
- безопасный максимальный уровень потребления 50
- рекомендованная суточная норма 48
- содержание в питательных смесях 62

- Витамин А 85
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 гипervитаминоз 90
 дефицит, влияние на функцию кишечника 223
 дополнительное введение при холестазах у новорожденных 326
 недостаточность 89
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Витамин В₁, см. Тиамин
- Витамин В₁₂ 96, см. Цианокобаламин
 нарушение всасывания 238
- Витамин В₂, см. Рибофлавин
- Витамин В₆, см. также Пиридоксин
- Витамин С 87, 96
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 недостаточность 97, 98
 при наследственной метгемоглобинемии 879
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Витамин D 87, 99
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 гипervитаминоз 103
 дефицит 223
 дополнительное введение грудным детям 52, 56
 недостаточность 99, см. также Рахит
 диагностика 102
 клинические проявления 101, 102
 лечение 103
 патофизиология 99, 100, 101
 профилактика 103
 тетания 103
 эпидемиология 99
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Витамин D-зависимый рахит
 нарушение всасывания кальция 239
 стоматологические проблемы 125
- Витамин Е 103
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 дополнительное введение, при холестазах у новорожденных 327
 недостаточность 104
 при заболеваниях печени и желчных путей 223
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Витамин К
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 дополнительное введение: новорожденным 52
 дополнительное введение: при кормлении грудью 57
 недостаточность 104
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Витамин А 86
- Витамин В₁₂
 дефицит, влияние на функцию кишечника 222
 нарушение всасывания 221, 222
- Витамин Е 88
 при физиологической анемии недоношенных младенцев 844
- Витамин К 88, 104
- Витамин К-зависимые факторы свертывания, при заболеваниях печени 315
- Витамин С
 при физиологической анемии недоношенных младенцев 845
- ВИЧ-инфекция, передача с грудным молоком 57
- Влагалищная оболочка, гидроцеле 282, 283
- Влагалищный отросток, проходимость, и паховая грыжа 282, 283, 287
- Влажные хрипы 428
- Влажный прохладный воздух, ингаляции при крупе 484
- Внезапная смерть
 причины 760
 профилактика 760
- Внезапной детской смерти синдром 435
- Внелегочные заболевания, влияющие на функцию дыхательной системы 597, 598, 599
- Внутривенное введение жидкостей, см. Инфузионная терапия
- Внутрипищеводная импедансометрия 146
- Внутрипредсердная реципрокная тахикардия 755
- Внутричерепной артериовенозный свищ 811
- Вода, потребности организма 52
- Водные инфекции 249
- Водянка желчного пузыря 377
- Волчаночный антикоагулянт 941, 946
- Вольмана болезнь 235
- Вольфа–Паркинсона–Уайта синдром 753
- Воронкообразная грудь 591
- Воспалительная кишечная инфекция с диареей 244, 247
- Воспалительные заболевания кишечника 197
 дифференциальная диагностика 197, 199, 200, 201, 202, 206
 поражение печени 354
- Восполняющая инфузионная терапия, см. также Обезвоживание
- Восстановление проходимости дыхательных путей
 искусственная вентиляция легких, см. Искусственная вентиляция легких
 при атрезии хоан 446
 при крупе 484
 при эпиглоттите 482, 485
- Впадина губы, врожденная 140
- Вправление выпавшей кишки 274
- Время
 активированное частичное тромбопластиновое 922
 жизни эритроцитов 833
 кровотечения 956
 протромбиновое 922

- рептилазное 922
- тромбиновое 922
- Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения 953
- Врожденная атрофия микроворсинок, сопутствующая мальабсорбция 233
- Врожденная диафрагмальная грыжа 391
 - Бохдалека 398
- Врожденная дизэритропоэтическая анемия 842
- Врожденная долевая эмфизема 506, 507
- Врожденная клоака 269
- Врожденная лимфангиэктазия легких 516
- Врожденная мезобластическая нефрома 1023
- Врожденная митральная недостаточность 687
- Врожденная пернициозная анемия 848
- Врожденного полиспленизма синдром 960
- Врожденное нарушение биосинтеза желчных кислот 323
- Врожденное отсутствие железосвязывающего белка 856
- Врожденное отсутствие селезенки 960
- Врожденные аномалии желудка 165
 - с пороком сердца 615
- Врожденные пороки развития
 - bronхов 492
 - гортани 487
 - легких 513
 - носа 445
 - ребер 594
 - сердца 645, 646, 648
 - трахеи 492
- Врожденные тяжи брюшины 387
- Врожденный дискератоз 901, 902
- Врожденный митральный стеноз 684
- Врожденный перепончатый и циркулярный стеноз, сужение пищевода 149
- Врожденный понос натриевого типа 239
- Врожденный сколиоз 593
- Врожденный фиброз печени 374
- Всасывание в желудочно-кишечном тракте 163
- Вторичная полицитемия 898
 - при дефектах сердечно-сосудистой системы 898
 - при легочных заболеваниях 898
- Вторичный пневмоторакс 584
- Вывих зуба
 - внутри 137
 - наружу 137
- Выключенная кишечная петля 190
- Выпадение прямой кишки 274
 - при муковисцидозе 557
- Г**
- Газообмен
 - в легких 414
 - в легких: факторы, определяющие эффективность 415, 417
 - региональный, измерение 431
- Газы крови, исследование при заболеваниях дыхательных путей 428
- Галактоза, нарушение всасывания 236
- Гамартома 496
- Ганглионеврома, связанная диарея 280
- Ганглионейробластома, связанная диарея 280
- Гарднера синдром, кишечный полипоз 276, 277
- Гастронома
 - поджелудочной железы 300
 - связанная диарея 280
- Гастрит
 - аллергический эозинофильный 212
 - вызванный *Helicobacter pylori* 192
 - вызванный *Helicobacter pylori*: язвенная болезнь 192, 195
 - гипертрофический 169
- Гастрографин, ирригоскопия при мекониевой непроходимости 174
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 144, 151
 - бронхолегочная дисплазия 590
 - диагностика 153
 - клинические проявления 152
 - лечение 154
 - муковисцидоз 557
 - осложнения 155
 - патофизиология 151
 - реакция дыхательной системы 155
 - эпидемиология 152
- Гастроэнтерит 244
 - аллергический эозинофильный 213
 - бактериальный 246
 - вирусный 245
 - внекишечные проявления 247
 - водные инфекции 249
 - инвагинация кишки 189
 - и синдром мальабсорбции 259
 - обследование и лечение 247
 - паразитарный 245, 246
 - пищевые инфекции 249, 250
 - профилактика 249
 - эозинофильный 214
 - эпидемиология 246
 - этиология 244, 245
- Гейнца тельца 889
 - анемия 872
 - ассоциированные с нестабильным гемоглобином 877
- Гемангиома 1042
 - врожденная подскладочная 495
 - ЖКТ 278
 - при синдроме Казабаха–Мерритт 1043
- Гемангиоматоз легких 579
- Гемангиома паукообразная, при заболеваниях печени 311
- Гемангиоперицитомы 1026
- Гемангиоэндотелиома 1026

- Гематокрит
 нормальный уровень 835
 показатели в детском возрасте 835
 при гемолизе 859
 у недоношенных детей 845
 фетальный 826
- Гематологические заболевания
 кардиомиопатия 778
- Гематологические исследования 633
- Гемоглобин 829
 аномальный: связанный цианоз 878
 аномальный: с повышенным сродством к кислороду 878
 взрослых 830
 изменения при заболеваниях 832
 нарушения
 и гемолитическая анемия 869
 скрининг новорожденных 874, 875
 функциональная классификация 869
 нестабильный 877
 нормальные соотношения 831
 нормальный уровень 835
 показатели в детском возрасте 835
 пре- и постнатальные изменения 908
 распад, при гемолизе 858, 859
 свободный, при гемолизе 858, 891
 структура 829, 830, 831
 транспортировка кислорода 829
 фетальный 826, 830
 гемоглинопатии 832
 постнатальное падение уровня 832, 908
 при талассемии 880
 синдромы наследственного персистирования 879
 эмбриональный 830, 869
- Гемоглинопатии 830, 868, 869
 и заболевания печени 355
 скрининг новорожденных 874, 875
- Гемоглинопатия H 854, 884
- Гемоглинурия
 пароксизмальная ночная 860, 867
 пароксизмальная холодная 893, 896
- Гемоглобин AS 872, 877
- Гемоглобин Barts 880
- Гемоглобин CC 872, 877
- Гемоглобин D 877
- Гемоглобин H 872, 880
 патология 854
- Гемоглобин Kln 869, 877
- Гемоглобин S 870
- Гемоглобин SC 870
- Гемоглобин SS 870, 872
- Гемоглобин AC 877
- Гемоглобин E 877
- Гемоглобин C 877
- Гемолиз
 вторичный 893
 идиопатический 893
 определение 857
 оценка тяжести 858
 патофизиология 857
 первичный 893
 при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 889, 890, 891
 при дефиците пируваткиназы 888
 при наследственном сфероцитозе 862
 фрагментированный 864, 896
 хронический, красноклеточная аплазия 840
- Гемолитико-уремический синдром
 гемолитическая анемия 952
 тромбоцитопения 952
- Гемолитическая анемия
 аутоиммунная 892, 893
 связанная с тепловыми антителами 861, 893
 связанная с холодowymi антителами 861, 895
 бактериальный сепсис 896
 внеклеточные дефекты 861
 внутриклеточные дефекты 860
 вызванная действием токсинов и ядов 896
 и гемоглинопатии 869
 лабораторные исследования 860
 лечение 860
 микроангиопатическая 896
 обусловленная внеклеточными факторами 892
 патофизиология 857, 858, 859, 860
 при болезни Вильсона 897
 при гемолитико-уремическом синдроме 952
 при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 860, 889
 при дефиците пируваткиназы 860, 887
 при заболеваниях печени 896
 при заболеваниях почек 896
 при наследственном пойкилоцитозе 860, 863
 при наследственном стоматоцитозе 860, 866
 при наследственном сфероцитозе 862, 863
 при наследственном эллиптоцитозе 860, 865
 при пароксизмальной ночной гемоглинурии 860, 867
 при серповидноклеточной анемии 870
 при термической травме 896
 ферментопатии 887
 хроническая: при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 892
 эритроидная гиперплазия 858
- Гемопневмоторакс 588
- Гемопоз
 регуляция 824
 эмбриональный 824
- Геморрагические заболевания крови 915
 обследование
 анамнез 920
 лабораторные исследования 921
 физикальное 920

- Геморрой 274
Гемосидероз легких 213, 569
 вторичный 570
 идиопатический 570
 и идиопатическое кровотечение, у детей грудного
 возраста 571
 и сосудистые заболевания 570
 патофизиология и клинические проявления 569
 причины 569
 при аллергии к коровьему молоку 570
Гемостаз 916
 механизм 916, 917, 918
 эмбриональный 923
Гемоторакс 588
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 1046
Гемофилия
 В 925, 926, 929
 А 925, 926, 929
 аутосомная 938
 риск передачи инфекции при переливании крови 930
 С 925
Гемохроматоз
 наследственный 884
 неонатальный 885
 ювенильный 885
Гемохроматоз новорожденных 322, 335
Генерализованная лимфаденопатия 964
Генерализованное обструктивное перерастяжение лег-
кого 507
Генетические факторы
 внезапной детской смерти 437, 439, 440
Геноха-Шенлейна пурпура 957
Географический язык 140
Гепарансульфат, недостаточность 240
Гепарин
 низкомолекулярный 943
 при диссеминированном внутрисосудистом свертыва-
 нии 948
 при тромбозах 942
 противопоказания 942
 стандартный нефракционированный 942
Гепатит
 аутоиммунный 362, 363
 вирусный 338, 339
 вирусный: хронический 362, 365
 дифференциальная диагностика 338
 новорожденных 319, 321, 351
 идиопатический 318, 321
 инфекционный 321
 хронический 362
 причины 363
 тип В 362, 365
 тип С 362, 365
Гепатит А 339, 340
 иммунизация 341, 342
 новорожденных 351
Гепатит В 343, 345
 е-антиген (HBeAg) 343
 иммунизация 346
 новорожденных 351, 352
 передача: внутриутробная 343
 поверхностный антиген (HBsAg) 343
 сочетание с D, фульминантная печеночная недоста-
 точность 369
 хронический 362, 365
 ядерный антиген (HBcAg) 343
Гепатит В, передача с грудным молоком 57
Гепатит С 346
 хронический 362, 365
Гепатит D 349
 новорожденных 351
 сочетание с В, фульминантная печеночная недоста-
 точность 369
Гепатит Е 350
 новорожденных 351
Гепатит F 350
Гепатит G 351
 новорожденных 351
Гепатобластома 1041
Гепатомегалия 309, 310
Гепатопульмональный синдром 314
Гепаторенальный синдром 313
Гепатотропные вирусы 338, 339
Гепатохолангиоэнтеростомия, атрезия желчных про-
токов 384
Герминогенная опухоль
 ЦНС 1007, 1012
 ЦНС: смешанные 1012
 яичек и яичников 966, 1038, 1039
Герминома 1040
Герпангина 458
Герпес
 полости рта 138, 139
 с поражением губ, рецидивирующий 139
Герпетиформный дерматит 213
 целиакия сопутствующая 229
Герпетический гингивит 139
Герпетический стоматит 138, 139
Гетеротаксии синдром 725, 726
Гиалиновых мембран болезнь 408
Гигиена при грудном вскармливании 58
Гигиена полости рта 134
Гидроксимочевина при серповидноклеточной анемии
876
Гидроторакс 587
Гидроцеле 282, 283
 влагалищной оболочки 282, 283
 семенного канатика 282, 283
 сообщающееся 282
Гингивит 134
 герпетический 139
 язвенно-некротический 135

- Гиперамилаземия
 дифференциальная диагностика 296, 297
- Гипербилирубинемия 309
 непрямая 310, 311
 непрямая: наследственная негемолитическая 330
 прямая 310, 312
 прямая: наследственная 332
- Гипергликемия при муковисцидозе 544, 557
- Гиперкалиемия
 при раковых заболеваниях 987
 электрокардиограмма 634
- Гиперкальциемия, артериальная дистония 815
- Гиперкапния
 нарушения газообмена 418, 419
 при диафрагмальной грыже 393
 при дыхательной недостаточности 420, 421
 реактивность организма: новорожденных 405
 реактивность организма: синдром внезапной детской смерти 442
 умеренная 421
- Гипероксия, тест 690, 711, 796
- Гиперплазия эритроидная 858
- Гиперплазия эластических волокон 785
- Гиперспленизма синдром 873
- Гипертензия
 артериальная 812
 легочная 733
 легочная: венозная 685
 легочная: этиология 414
 портальная 158, 312, 379
- Гипертиреоз, связанная дилатационная кардиомиопатия 778
- Гипертонический криз 819
- Гипертрофическая кардиомиопатия 780
 у новорожденных матерей с сахарным диабетом 781
- Гипертрофический гастрит 169
- Гипертрофический стеноз привратника 165
- Гипертрофия десен под воздействием фенитоина и циклоспорина 135
- Гипертрофия желудочков 630
 левого 632
 правого 631
- Гиперфосфатемия при раковых заболеваниях 987
- Гипобеталипопротеидемия семейная 238
- Гиповентиляция 416
 и обструктивное апноэ во сне 466, 467
 синдром внезапной детской смерти 436
 центральная врожденная 422, 599
- Гипокалиемия, электрокардиограмма 633
- Гипокальциемия при раковых заболеваниях 987
- Гипоксемия
 активация генов 420
 клинические проявления 420
 лечение 421
 нарушения газообмена 418, 419
 при дыхательной недостаточности 421
 фактор транскрипции NIF-1 420
 хроническая 468
- Гипоксическая полицитемия 898
- Гипоксические приступы, при тетраде Фалло 692
- Гипоксия
 и синдром внезапной детской смерти 436
 при синдроме врожденной центральной гиповентиляции
 реактивность организма: новорожденных 404
 реактивность организма: синдром внезапной детской смерти 442
 умеренная 422
- Гипомагниемия первичная 239
- Гипоплазии левых отделов сердца синдром 722, 724
- Гипоплазия легких 399, 513
- Гипопластический криз
 при гемолизе 859
 при наследственном сфероцитозе 862
- Гипопроотеинемия, причины, связанные с ЖКТ 219, 220
- Гипоспленизм, функциональный 960
- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), роль в развитии ожирения 82
- Гипотензивные препараты 819, 820
- Гипотиреоз, связанная дилатационная кардиомиопатия 778
- Гипохромная микроцитарная анемия 856
- Гиршпрунга болезнь
 диагностика 183, 184
 дифференциальная диагностика 183
 клинические проявления 182, 183
 лечение 184
 непроходимость кишечника 173, 182
 патоморфология 182
- Гистаминовых рецепторов типа 2 антагонисты (H₂-блокаторы)
 при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 при язвенной болезни 196
- Гистерезис 410
- Гистиоцитоз 1046
 III класса 1049
 II класса 1048
 I класса 1047
 из клеток Лангерганса 1046
 классификация 1046, 1047
 патоморфология 1046
- Гистиоцитоз X, заболевания полости рта 141
- Глаза
 поражение: при недостаточности витамина А 89
- Гланцмана тромбастения 956
- Гленна операция 732
- Гленна шунт
 двусторонний, при атрезии трехстворчатого клапана 704
 при единственном желудочке 721

- риск развития легочных артериовенозных анастомозов 732
- Гликогеноз
кардиомиопатия 782
- Глиобластома полиморфная 1009
- Глиома
полости носа 447
смешанная 1009
- Глобулин
уровень при заболеваниях печени 315
- Глотание
нарушение, см. Дисфагия
развитие 143, 144
- Глотательный рефлекс 59
- Глоточное глотание 145
- Глоточное кольцо Вальдейера–Пирогова 463
- Глюкоза, нарушение всасывания 236
- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы дефицит 889, 890, 891
индуцированная гемолитическая анемия 889
хроническая гемолитическая анемия 892
- Глюкокортикоиды, см. также Кортикостероиды
- Глюконеогенез в печени 304
- Глюкуронилтрансферазы недостаточность
II типа 332
I типа 331
- Глютеновая энтеропатия, см. Целиакия
- Гнойный паротит 140
- Гнойный перикардит 789
- Голод 72
клинические проявления и лечение 73
- Голосистолический шум 625
- Голубых пеленок синдром, при нарушении всасывания триптофана 238
- Гомеобокс (нох), семейство генов, роль в развитии легких 399
- Гомозиготная θ -талассемия 880
- Гомозиготный дефицит протеина C 939
- Гомоцистеин
повышенный уровень 923
- Гонадбластома 1040
- Гонады
опухоли: герминогенные 966, 968, 1038, 1039
опухоли: негерминогенные 1039, 1040
- Горизонтальный уровень жидкости в проекции пазухи, синусит 455
- Горнера синдром 697
- Гортанотрахеопищеводная расщелина 489
- Гортань
атрезия 489
задняя расщелина 489
защитные механизмы 424
инородные тела 490
мешотчатая киста 489
недоразвитие хрящей 488
новообразования 496
отек: аллергический острый 485
- папилломатоз 495
- пороки развития 487
- сосудистые аномалии 496
- стеноз: перепончатый 489
- стеноз: приобретенный 491
- Гранулезоклеточная опухоль 1040
- Гранулема эозинофильная 1036
- Гранулема челюсти, гигантоклеточная 141
- Гранулоцитарная саркома 994
- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 825, 827
при панцитопении 903
- Гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор 825, 827
при нейтропении 913
при панцитопении 903
- Гранулоцитопоз 826
- Гранулоциты
переливание 911, 912
переливание: новорожденным 912
фетальные: концентрация 826
- Грибковые инфекции
миокардит 785
- Грибковый эндокардит 770
- Грудина
расщелина 592
- Грудная клетка
аномалии, влияющие на функцию легких 591
асфиктическая дисплазия 592
деформация 413
максимальная ширина 627
эластическая тяга 407
- Грудная стенка 404
облучение 431
объем расслабления 409
рестриктивные заболевания 409
созревание в постнатальный период 403
соотношение объемдавление 407
эластические свойства 408
- Грудное вскармливание 56
гигиена 58
дополнительное питание 60
дополнительный прием витаминов
и минералов 56
и ВИЧ-инфекция 57
методика 59
начало 55
отлучение от груди 61
передача вирусной инфекции с молоком 57
питание матери 58
подготовка матери 57
преимущества 56
прием матерью лекарственных средств 59
противопоказания 61
становление и поддержание секреции молока 58
сцеживание и докорм из бутылочки 58

- Грудное молоко
 влияние на стул 66
 кормление из бутылочки 58
 оценка адекватности продукции 60
 присутствие вирусов 57
 содержание белка 51
 сцеживание 60
 энергетическая ценность 51
- Грудь
 воронкообразная 591
 килевидная 592
- Грыжа
 белой линии живота 395
 диафрагмальная 391, 393
 диафрагмальная: Бохдалека 398
 легкого 516
 межреберная 516
 Морганьи 395
 невправляемая 284, 288
 паравerteбральная 516
 парастеральная 516
 паразофагеальная 151, 395
 паховая 281, 283
 паховая: косая 282
 пищеводного отверстия диафрагмы 151
 послеоперационная 396
 рецидивирующая 288
 скользящая 151
 ущемление 284
 ущемление: повреждение выносящих протоков 288
 шейная 516
 эпигастральная 395
- Губы
 впадина врожденная 140
 расщелина 125, 126
- Гурлер синдром
 кардиомиопатии 782
- Д
 Дактилит, при серповидноклеточной анемии 871
 Дамю–Стансиль–Кайе операция 722
 Дауна синдром
 острый лейкоз 995
 Двенадцатиперстная кишка
 атрезия 172
 внешнее сдавление 185
 Двойной газовый пузырь на рентгенограмме, при атрезии двенадцатиперстной кишки 172
 Двухмерная эхокардиография 635, 636, 637
 Декстрокardia 726
 без сопутствующего обратного расположения внутренних органов 726
 зеркальная 726
 Декстропозиция 727
 Дени–Дрэша синдром 1019
- Дентин 132
 наследственный опалесцирующий 123
 повреждение 136
 Дентиногенез несовершенный 123, 129
 Дерматит герпетиформный 213
 целиакия сопутствующая 229
 Дермоидная киста 447
 Десквамативная интерстициальная пневмония 564
 Десневой край 132
 Десны
 абсцесс 135
 гипертрофия, вызванная фениитоином и циклоспорином 135
 Дети грудного и младшего возраста
 внезапная смерть: причины 761
 внезапная смерть: профилактика 760
 идиопатическое легочное кровотечение и гемосидероз 571
 свистящее дыхание и хрипы 502
 синдром внезапной детской смерти 435, 437, 440
 Дети до 3 лет, диарея 212, 259
 Дефекты носовой перегородки, врожденные 446
 Дефероксамин
 при врожденной гипопластической анемии 839
 при галассемии 882
 Дефицит гепарансульфата в энтероцитах 240
 Дефицит гликолитических ферментов 887
 Дефицит ферментов гексозомонофосфатного пути 889
 Джантена операция, при транспозиции магистральных артерий 712, 713
 Джейнуэя пятна 764
 Джеруэлла–Ланге–Нилсена синдром 757
 Диаметр воздухоносных путей и объем легких 411
 Диарея
 возобновление питания 248
 воспалительная кишечная инфекция 244
 вызванная мутациями генов транспортных белков 254
 вызванная уменьшением поверхности слизистой оболочки кишечника 254
 дифференциальная диагностика 114
 инфекционная 244
 искусственная 257
 и синдром мальабсорбции 213, 259
 лихорадка сопутствующая 247
 механизмы возникновения 113
 натриевого типа, врожденная 239
 невоспалительная кишечная инфекция 244
 нормализация водно-электролитного баланса 248
 осмотическая 112, 113, 253
 острая, общие принципы обследования и лечения 247
 причины возникновения 109, 111
 причины возникновения: инфекции 244
 при аутоиммунной энтеропатии 233
 при болезни Вольмана 235

- при болезни задержки хиломикроннов 238
 - при болезни цитоплазматических включений микроворсинок 233
 - при дефиците гепарансульфата 240
 - при дисплазии кишечного эпителия 234
 - при нарушении всасывания глюкозы и галактозы 236
 - при недостаточности дисахаридаз 235
 - при недостаточности лактазы 235
 - при недостаточности сахаразы-изомальтазы 236
 - при острых кишечных инфекциях с водным и пищевым путем передачи 249, 250
 - при синдроме короткой кишки 226
 - профилактика 249
 - секреторная 112, 113, 253
 - секреторная: при гормонсекретирующих опухолях 280
 - увеличение объема испражнений 251
 - у детей до 3 лет 212, 259
 - у новорожденных 233
 - хлоридорея 239
 - хроническая 248, 251
 - анатомические аспекты 252
 - лечение 258
 - неспецифическая 255, 259
 - обследование пациента 256, 257
 - определение 251
 - осмотическая 253
 - патофизиология 252
 - секреторная 253
 - факторы просвета кишки 254, 256
 - факторы слизистой оболочки 254, 256
 - этиология 244, 254, 256, 257
- Диастолическая перегрузка** 632
- Диастолический шум** 625
 - убывающий 625
- Диафаноскопия** 455
- Диафаноскопия грудной клетки** 428
- Диафрагма**
 - изменение типа мышечных волокон с возрастом 404
 - непрямая электростимуляция 423, 601
 - оптимальная длина 413
 - паралич: при тетраде Фалло 697
 - постнатальное созревание 404
 - развитие 398
 - релаксация 395
- Диафрагмальная грыжа** 391, 393
- Дивертикул**
 - левого желудка 733
- Дигоксин**
 - при аритмиях 748
 - при кардиогенном шоке 802
 - при сердечной недостаточности 797
- Диета**
 - безглютеновая, при целиакии 231
 - безмолочная: при идиопатическом гемосидерозе легких 571
 - вегетарианская 69
 - кормящей матери 58
 - основная суточная 68
 - при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 - при муковисцидозе 555
 - при сердечной недостаточности 796
 - профилактика кариеса 134
 - собственные предпочтения ребенка 68
 - стандарты 48, 49, 53
- Дизопирамид**
 - при аритмиях 746
- Дилатационная кардиомиопатия** 774
- Динамическая непроходимость кишечника** 179
 - диарея 255
- Дисахаридаз недостаточность** 235
- Дисгерминома** 1040
- Дискератоз врожденный, связанная анемия** 901, 902
- Дискинезия цилиарная** 560
- Дискинезия желчных путей** 377
- Дисплазия**
 - клейдокраниальная 129
 - эктодермальная 129
- Дисплазия кишечного эпителия** 234
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание** 947
- Дисфагия** 145
 - другие формы 109
 - загадочная (*dysphagia lusoria*) 149
 - при нарушениях моторики и перистальтики пищевода 148, 149, 150
 - при обструкции пищевода 148
 - ротоглоточная 108
 - этиология 108
- Диуретики**
 - при артериальной гипертензии 822
 - при сердечной недостаточности 799
- Дифтерийный круп** 483
- Дифтерийный токсический миокардит** 785
- Дифференцировка сердца** 608
- Диффузионная способность монооксида углерода** 431
- Диффузные болезни соединительной ткани и заболевания печени** 358
- Диэнцефальный синдром** 1007
- Ди Джорджи синдром** 684, 696
- Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦ-ПНЖК), потребности организма** 49
- Добутамин, при сердечной недостаточности** 801
- Доксорубицин**
 - кардиомиопатия 779
 - острый миокардит 779
- Домашние средства наблюдения**
 - при обструктивном апноэ и гиповентиляции 470
 - при СВДС 442, 443
- Домашний уход**
 - медицинское оборудование для ИВЛ 601
 - перевод ребенка, находящегося на ИВЛ 601

- Донорство органов, противопоказания 805
 Дополнительное питание
 при белково-энергетической недостаточности 77
 при болезни Крона 209
 при хронической псевдообструкции кишечника 180
 Дополнительные зубы 122
 Дополнительные пути проведения
 радиочастотная абляция 754
 реципрокная наджелудочковая тахикардия 751
 Допплеровская эхокардиография 636, 637
 волновая 636
 пульсирующая 636
 Допплеровская эхокардиография цветная 637
 Дофамин, при сердечной недостаточности 801
 Дрожание 623
 Дуга аорты
 аномалии 728
 аномалии развития 493
 двойная 728, 729
 правосторонняя 728
 правосторонняя: при тетраде Фалло 691, 695
 прерванная 680, 684
 развитие 606, 607
 сосудистые кольца 728
 Дугообразного ядра гипоплазия, и синдром внезапной детской смерти 436
 Дубликационная киста пищевода 148
 Дыхание
 легочное, переход 399
 нарушения 407
 дифференциальная диагностика 412, 413
 обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция 466, 467
 обструктивные 410, 411
 рестриктивные 408, 410
 новорожденных 403
 под постоянным положительным давлением через маску, при обструктивном апноэ во сне 471
 под постоянным положительным давлением через маску, при отеке легких 519
 регуляция 401
 регуляция: и дыхательный центр головного мозга, отрицательная обратная связь 402
 ритм: при респираторных заболеваниях 413
 ритм: регуляция 402
 ритм и частота, при респираторных заболеваниях 428
 свистящее: вызванное внелегочными заболеваниями 598
 свистящее: рецидивирующее или упорное 476
 с ПДКВ: при отеке легких 519
 с ПДКВ: при хронической дыхательной недостаточности 601
 угнетение 406
 при гемосидерозе легких и идиопатическом легочном кровотечении 572
 при сердечной недостаточности 614
 характер: и афферентная импульсация 402
 шумное, при обструктивном апноэ во сне и гиповентиляции 469
 энергетическая потребность и работа мускулатуры 407
 Дыхательная мускулатура
 изменение функции 404
 поражение 418, 419
 регуляция 402
 созревание в постнатальный период 403
 Дыхательная недостаточность 406
 гипоксемия 420
 диагностика 418, 419
 клинические проявления 420
 лечение 421
 определение 418
 острая 418
 после операций на сердце 739
 признаки 418
 при легочном альвеолярном протеинозе 566
 при наследственных нарушениях метаболизма белков сурфактанта 567
 при нервно-мышечных заболеваниях 595, 596
 при синдроме врожденной центральной гиповентиляции 423
 хроническая 420, 599
 этиология 418
 Дыхательная система
 заболевания
 верхних дыхательных путей 444
 диагностика: ангиопульмонография 430
 диагностика: аортография 430
 диагностика: биопсия легкого 434
 диагностика: бронхография 429
 диагностика: бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж 433
 диагностика: диафаноскопия грудной клетки 428
 диагностика: исследование газов крови 428
 диагностика: исследования во сне 432
 диагностика: исследования с барием 429
 диагностика: компьютерная томография 429
 диагностика: ларингоскопия 433
 диагностика: лучевые исследования 429
 диагностика: магнито-резонансная томография 429
 диагностика: микробиологические исследования 432
 диагностика: оценка ФВД 430
 диагностика: пневмоперитонеум и пневмоторакс 430
 диагностика: пробы с физической нагрузкой 432
 диагностика: рентгенография: верхних дыхательных путей 429
 диагностика: рентгенография: грудной клетки 429

- диагностика: рентгенография: полости носа и придаточных пазух 429
диагностика: рентгеноконтрастные исследования 429
диагностика: рентгеноскопия 429
диагностика: сбор анамнеза 428
диагностика: сцинтиграфия легких 430
диагностика: торакоскопия 434
диагностика: торакоцентез 434
диагностика: физикальное обследование 428
диагностика: эндоскопия 433
дыхательная недостаточность 418
дыхательная недостаточность: хроническая 599
интерстициальные 562, 563
компенсация механических повреждений легких 419
нижних дыхательных путей 473
обструктивные: дифференциальная диагностика 412, 413
обструктивные: клинические проявления 410
обструктивные: патофизиология 407, 409
паренхиматозные 525
патогенез 406
повреждения эпителия 427
при гастроэзофагеальном рефлюксе 155, 524
при заболеваниях печени 314
реактивность 412
рестриктивные: клинические проявления 410
рестриктивные: патофизиология 407, 409
связанная полицитемия 898
сосудистые: гемосидероз легких 569
характер дыхания 406, 428
хронические 473
хронические: оценка тяжести 473, 474
эозинофильные 527
компенсация механических повреждений 419
поражение
при внелегочных заболеваниях 598
при муковисцидозе 542
при нервно-мышечных заболеваниях 595
при патологиях скелета 591
развитие 397
реактивность: различия у детей и взрослых 404
резистивные свойства 410
эластические свойства 408
Дыхательная цепь, дефекты 361, 370
Дыхательные пути
верхние 424
верхние, рентгенография при заболеваниях 429
защитные механизмы 424
инородные тела 490
инфекции
и СВДС 435
при муковисцидозе 538, 540, 542
при муковисцидозе: лечение 551, 552
при муковисцидозе: обострение 549
свистящее дыхание и хрипы 502
клиренс микрочастиц 425
мелкие бронхи, воспалительные заболевания 497
метаболическая функция 426
нижние 424
обструкция 479
объемное образование 483
развитие 397, 398
согревание воздуха 424
увлажнение воздуха 424
Дыхательный тест
диагностика нарушения всасывания углеводов 220
для оценки функции поджелудочной железы 292
Дыхательный центр
роль в интеграции входящей информации и выработке стимулов 402
связь с системой регуляции дыхания 402
Дюшенна миопатия
кардиомиопатия 778
Ж
Железные легкие 601
Железо
абсорбция из грудного и коровьего молока 851
безопасный максимальный уровень потребления 50
дефицит: влияние на функцию ЖКТ 222
дополнительное введение
грудным детям 851
при железодефицитной анемии 854
при физиологической анемии недоношенных младенцев 845
недостаток
причины 851
при гемолизе 858
при полицитемии 898
у подростков 851
перегрузка, связанные нарушения 884
рекомендованная суточная норма 48
содержание в питательных смесях 62
Железодефицитная анемия 851, 855
Железосвязывающий белок
врожденное отсутствие и анемия 856
Желтая мутация у мышей, связь с ожирением 81
Желточный мешок, опухоль 1040
Желточный проток, остатки 178
Желтуха 107
при заболеваниях вне ЖКТ 109
при заболеваниях печени 309, 311
Желтых ногтей синдром 535
Желудок
безоары 191
волна перистальтики, при стенозе привратника 166
врожденные аномалии 165
заворот 169
инородные тела 190
обструкция выходного отдела: врожденная 168

- обструкция выходного отдела: признаки и симптомы 165
 обструкция выходного отдела: при удвоении желудка 168
 развитие 162
 содержимое, аспирация 520
 стеноз привратника 165, 166, 167
 стеноз привратника: гипертрофический 165, 167
 удвоение 168
 язвенная болезнь 192
 вторичная 195
 лекарственная 195
 первичная 192, 195
 синдром Золлингера–Эллисона 196
 стрессовая 195
- Желудочки**
 единственный 720
 инверсия 714
 инверсия: определение 725
 фибрилляция 756
- Желудочковая тахикардия** 756
- Желудочковая экстрасистола** 750
- Желудочно-кишечный тракт**
 анафилактическая реакция 212
 в норме 106
 заболевания
 воспалительные 197
 дифференциальная диагностика 110
 клинические проявления 108
 напоминающие воспалительные 201
 кровотечение 116
 дифференциальная диагностика 120
 при язвенной болезни 193
 лимфома 279
 переваривание и всасывание 163
 полипы 275, 276
 поражение: вызванное заболеваниями вне ЖКТ 109
 поражение: при муковисцидозе 541, 543
 развитие 142, 162
- Желудочные безоары** 191
- Желудочные кислоты, формирование секрета** 163
- Желчнокаменная болезнь** 377, 378
- Желчные кислоты**
 метаболизм, причины нарушения 307
 нарушение биосинтеза врожденное 319, 323
 нарушение всасывания 240
 нарушения синтеза, холестаза 320
 секреция печенью 303, 306
- Желчные протоки** 301, 303
 атрезия 318, 319
 атрезия: подготовка к пересадке печени 385
 внутрипеченочные: кистозное расширение 374
 внутрипеченочные: недостаточность 319, 321, 323
 дискинезия 377
 кистозные заболевания 373
 общий: киста 373
 общий: киста: панкреатит сопутствующий 290
 развитие 162, 302
- Желчные пути**
 заболевания: метаболические 329, 330
 заболевания: сопутствующая мальабсорбция 223
 поражение: при муковисцидозе 544
- Желчный пузырь**
 аномалии 376
 воспаление 377
 заболевания 376
 острая водянка 377
 развитие 163, 302, 303
- Жена синдром** 592
- Живот, вздутие** 107
- Жизненная емкость легких** 407
- Жильбера синдром, непрямая гипербилирубинемия** 331
- Жирные кислоты**
 недостаточное содержание в коровьем молоке 63
 потребности организма 49
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Жиры**
 мальабсорбция 216, 217
 диагностика 217
 при абеталипопротеидемии 237
 при заболеваниях печени и желчных путей 223
 стеаторея 219
 метаболизм в печени 306
 патологический уровень, см. Гиперлипопротеидемия
 потребности организма 49
 расщепление и всасывание 164
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62, 64
- З**
- Заболевание с синдромом холодных агглютининов** 895
- Заболевания системные, связанные стоматологические проблемы** 125
- Заворот желудка** 169
- Заворот кишки** 176
- Заглатывание крови** 107
- Заглоточный абсцесс** 461, 465
- Заготовителей силоса болезнь** 526
- Загрязнение воздуха и бронхит** 498
- Задержка роста при поражениях печени** 314
- Задержки хиломикронных болезнь** 238
- Задний проход**
 атрезия без свища 268
 пороки развития 267
 эмбриология 267
- Задняя расщелина гортани** 489
- Закрытый прикус прикус** 125
- Заложность носа** 446
 при ОРЗ 452

- Заместительная терапия
 препаратами ферментов поджелудочной железы 556
 при дефиците 1-антитрипсина 509
- Замтера триада 450
- Занамивир, при ОРЗ 452
- Западение межреберных промежутков 414
- Запор 66
 определение 113
 у детей первого года жизни 66
 функциональный 180
 этиология 109, 113, 115
- Застойная спленомегалия 960
- Затенение пазух носа на рентгеновском снимке 455
- Затяжная пневмония 533
- Защита от инфекции 426
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома 1026
- Золлингера–Эллисона синдром 196
- Зрение, влияние витамина А 85
- Зубец *T*
 инверсия 633
 патология 633
- Зубец *P*, патология 631
- Зубной налет, накопление 134
- Зубные крипты 121
- Зубы
 абсцесс 132, 133
 вывих 137
 дополнительные 122
 заболевания: развития 121
 заболевания: связанные синдромы 129
 заболевания; сочетающиеся с иными патологическими состояниями 124, 125
 изменение морфологии 123
 изменения характера роста 124
 инфекции 132
 кальцификация 121, 122
 кальцификация: локальные нарушения 123
 кариес 130, 131, 132, 133
 коронка, повреждение 136
 молочные 121
 молочные: невыпадение 124
 нарушения прикуса 124, 126
 окрашивание 123
 отсутствии 122
 отсутствии появления 121
 пломбирование 132
 пломбирование: для предотвращения кариеса 134
 подвывих 137
 прорезывание 121, 122, 134
 прорезывание: интранатальное 124
 прорезывание: позднее 124
 развитие 122
 развитие: аномалии 121
 рентгенологические исследования 141
 сотрясение 137
 срастание 123
 строение 132
 тесное расположение 126
 травма 136, 137
 удаление 137
 уход 133
- Зуд
 при заболеваниях печени 310
 при холестазе у новорожденных 321, 327
- И**
- Ибупрофен, при муковисцидозе 553
- Ивемарка синдром, дисфункция поджелудочной железы 290
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 949
 материнская 955
 хроническая 951
- Избыточного роста бактерий синдром, сопутствующая мальабсорбция 225
- Изгнания молока рефлекс 59
- Изгнания шум 625
- Изжога 145
- Изолированная недостаточность ферментов 293
- Изолированный губчатый миокард левого желудочка 783
- Изопротеренол, при сердечной недостаточности 801
- Илеоилеальная инвагинация 188
- Имерслунд–Гресбека синдром 238, 849
- Иммуноглобулин
 при гепатите А 342
 при гепатите В 346, 347
 при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 950
 уровень при заболеваниях печени 314
- Иммуноглобулин А
 при целиакии 230
 секреторный легочный 426
- Иммуноглобулин Е
 диагностические пробы 214
 роль в возникновении пищевой аллергии 212
- Иммуноглобулин G
 при аутоиммунном гепатите 364
 при целиакии 230
- Иммунодефицит
 осложнения со стороны дыхательной системы 599
 при раковых заболеваниях 988
 связанная красноклеточная аплазия 841
 связанные стоматологические проблемы 125
 сопутствующая мальабсорбция 224
- Иммуносупрессивная терапия при панцитопении 905
- Инвагинация кишки 187, 188, 189
 при муковисцидозе 544, 557
- Инверсия желудочков 714
 определение 725
- Ингаляции
 адреналина, при крупе 484

- кислорода
 при остром эпиглоттите 485
 при гипоксемии 421
 при пневмотораксе 585
 при муковисцидозе 550
 прохладного влажного воздуха, при крупе 484
- Ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы
 при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 при язвенной болезни 196
- Индийский детский цирроз 335
- Инородные тела
 аспирация 490, 491
 аспирация: ателектаз 576, 577
 бронхов 491
 в желудке и кишке 190
 в пищеводе 158
 в полости носа 447
 гортани 490
 трахеи 490
- Инсулинзависимый сахарный диабет, связанные стоматологические проблемы 125
- Инсулинома 300
- Инсульт
 лечение 942
- Интервал $P-R$ 633
- Интервал $Q-T$ 633
 увеличенный: синдром внезапной детской смерти 436
 удлиненный 633
 удлиненный: синдромы 757
- Интерстициальная пневмония 563
- Интерстициальные заболевания легких 562, 563
- Интерферон-2b
 при гепатите В 345
 при гепатите С 365
- Интрамуральные пищеводные кисты 493
- Интраоральная рентгенография 142
- Интубация трахеи
 при ларинготрахеобронхите 485
 при эпиглоттите 485
 стеноз гортани и трахеи связанный 491
- Инфаркт
 легкого: и тромбоз глубоких вен 572
 легкого: и тромбоэмболия легочной артерии 572
- Инфаркт селезенки 871
- Инфекции
 желудочно-кишечного тракта: сопутствующая мальабсорбция 223
 защитные механизмы дыхательных путей 426
 обструкция дыхательных путей 480, 481, 482
 при раковых заболеваниях 988
 при сердечной недостаточности 743
 при трансплантации сердца 806, 807
 связанная анемия 861
- Инфекции у матери, связанные стоматологические проблемы 125
- Инфекционная диарея 244
- Инфекционный гемофагоцитарный синдром 1046
- Инфекционный колит 200
- Инфекционный эзофагит 157
- Инфекционный эндартериит при открытом артериальном протоке 668
- Инфекционный эндокардит 762, 765
 лечение 766, 767
- Инфильтрат в легких
 рецидивирующий или упорный 477, 478
- Инфильтрат легких, эозинофильный 527
- Инфликсимаб, при болезни Крона 209
- Инфузионная терапия
 при аппендиците 266
 при диарее 248
 при стенозе привратника 167
- Ипекакуана
 кардиомиопатия 779
- Ипратропия бромид, при ОРЗ 453
- Ирригоскопия
 при остром аппендиците 264
 с барием: при болезни Гиршспрунга 184
 с барием: при инвагинации кишки 188
 с гастрографинном, при мекониевой непроходимости 174
- Искусственная вентиляция легких
 оборудование для использования в домашних условиях 601
 при дыхательной недостаточности 421
 при хронической дыхательной недостаточности 600
 продолжительная 600
 продолжительная: медицинское оборудование для использования в домашних условиях 601
 продолжительная: перевод ребенка в домашние условия 601
 с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ)
 медицинское оборудование для применения дома 601
 при отеке легких 519
 при хронической дыхательной недостаточности 601
- Искусственное вскармливание 61
 влияние на стул 66
 количество потребляемой смеси 63
 методика 61
 смеси или коровье молоко 63
 состав питательных смесей 62, 64
 частота кормлений 63
- Исследования во сне 432
- Истерический комок 108
- Истинная полицитемия 898
- Истощение 73
 клинические проявления и лечение 75
 оценка 74
 последствия 74

- при раковых заболеваниях 988
профилактика 75
распространенность 74
- Й**
- Йод**
безопасный максимальный уровень потребления 50
рекомендованная суточная норма 48
содержание в питательных смесях 62
- Йохансон–Близара синдром, дисфункция поджелудочной железы** 254, 290, 293
- К**
- Кавасаки болезнь** 811
аневризмы 811
кардиомиопатия 778
- Капюльмональной изоляции процедура** 704
- Казабах–Мерритт синдром** 953
гемангиома 1043
- Кайзера–Флейшера кольца, при болезни Вильсона** 333, 334
- Кал**
анализ
на содержание жира 217
при гастроэнтерите 248
при инфицировании *H. pylori* 194
при мальабсорбции 217
при пищевой аллергии 213
при хронической диарее 257
недержание, при пороках развития прямой кишки и заднего прохода 270
с кровью 116
черный 116
- Калий**
безопасный максимальный уровень потребления 50
нарушения обмена, см. Гипокалиемия; Гиперкалиемия
рекомендованная суточная норма 48
содержание в питательных смесях 62
- Каловые массы** 115, 117, 119, 181
- Калорийность питания**
при бронхолегочной дисплазии 590
при сердечной недостаточности 796
ребенка, находящегося на ИВЛ 602
- Кальций**
безопасный максимальный уровень потребления 50
дисбаланс, см. Гиперкальциемия; Гипокальциемия
рекомендованная суточная норма 48
содержание в питательных смесях 62
- Кальцификация зубов** 121, 122
локальные нарушения 123
- Камни**
в желчном пузыре 377, 378
пигментные 377
холестериновые 377, 378
- Канальцевый период морфогенеза легких** 399
- Кандидоз**
полости рта 138
после трансплантации костного мозга 138
системный 138
- Капилляры легочные** 414
- Каптоприл, при сердечной недостаточности** 800
- Карбоксипептидаза**
секреция поджелудочной железой 291
- Карбоксипептидаза E (КПЕ), влияние на ожирение** 80, 81
- Карведилол, при сердечной недостаточности** 801
- Кардиоверсия, при наджелудочковой тахикардии** 753
- Кардиогенный шок** 802, 803
- Кардиомегалия**
при гипертрофической кардиомиопатии 781
при дилатационной кардиомиопатии 774
при сердечной недостаточности 795
- Кардиомиопатии**
аритмогенная 776
вызванные адриамицином 779
вызванные доксорубицином 779
вызванные ипекакуаной 779
генетическая основа 647, 648
гипертрофическая 776, 780
гипертрофическая: у новорожденных матерей с сахарным диабетом 781
дилатационная 774, 776
изолированный миокард левого желудочка 783
классификация 774, 776
при атаксии Фридрейха 778
при болезни Кавасаки 778
при болезнях коронарных артерий 779
при врожденном пороке сердца 650
при гематологических заболеваниях 778
при гликогенозах 782
при метаболических заболеваниях 778
при миопатии Беккера 778
при миопатии Дюшенна 778
при нарушениях питания 778
при ревматическом кардите 778
при эндокринных заболеваниях 778
рестриктивная 776
- Кардиоторакальное соотношение** 627
- Кардит ревматический** 778
- Кариес** 130, 131, 132, 133
детской бутылочки 131, 132
ранний 131, 132
- Карнитин, содержание в питательных смесях** 62
- Кароли болезнь** 374
- Кароли синдром** 374
- Картагенера синдром, первичная цилиарная дискинезия** 561
- Карциноид кишечника** 279, 280
- Карцинома**
почечного мозгового слоя: при серповидноклеточной анемии 877

- сосудистого сплетения 1010
эмбриональная 1040
эпителиальная 1040
- Касаи операция, атрезия желчных протоков 325, 384
- Касаля воротник 93
- Каскад свертывания 917
- Катамениальный пневмоторакс 584
- Катетеризация сердца 640, 643
инвазивная 640
инвазивная: при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
нормальная гемодинамика 641, 642
показания 640
при аномалии Эбштейна трехстворчатого клапана 708
при аномальном начале коронарной артерии 730
при аномальном расположении сердца и синдромах гетеротаксии 727
при аортальной недостаточности 773
при аортальном стенозе 677
при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
при атрезии трехстворчатого клапана 703
при врожденной митральной недостаточности 688
при врожденном митральном стенозе 685
при гипертрофической кардиомиопатии 781
при дефектах предсердно-желудочковой перегородки 659
при дефекте межжелудочковой перегородки 662
при дефекте межпредсердной перегородки по типу ostium secundum 655
при единственном желудочке 721
при клапанном стенозе легочной артерии 673
при коарктации аорты 682
при легочной венозной гипертензии 685
при митральной недостаточности 771
при митральном стенозе 772
при общем аортолегочном стволе 720
при открытом артериальном протоке 667
при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза 716
при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка со стенозом 705
при периферическом стенозе легочной артерии 675
при полном аномальном впадении легочных вен 717
при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
при синдроме Эйзенменгера 736
при тетраде Фалло 694
при транспозиции магистральных артерий 706, 711, 714
- Кауденовская болезнь, полипы пищеварительного тракта 276, 277
- Кашель 453
вызванный внелегочными заболеваниями 598
как механизм защиты 424, 425
лающий 482, 483
привычный 476
при бронхите 497
при муковисцидозе 542
при ОРЗ 451
рецидивирующий или упорный 474, 475
рецидивирующий или упорный: причины 474
- Кашлевой рефлекс 424
- Квашиоркор 76, 222
- Килевидная грудь 592
- Кинетоангиокардиография в двух плоскостях 642
- Кирасный респиратор 601
- Кислород, ингаляции
при гипоксемии 421
при пневмотораксе 585
- Кислотные ожоги
пищевода 160
- Кислотопродуцирующие железы, развитие 163
- Киста
бронхогенная 515
в производных передней кишки 493
гортани, мешотчатая 489
дермоидная 447
костная: аневризматическая 1035
костная: солитарная 1035
ложная, поджелудочной железы 299
общего желчного протока 373, 379
общего желчного протока: панкреатит сопутствующий 290
околокоронковая 141
печени, одиночная 375
пищевода: дубликационная 148
поджелудочной железы 300
селезенки 960
шеи, лимфогенная 1043
- Кистозная аденоматозная мальформация 514
- Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков 374
- Кистозные заболевания печени и желчных путей 373
- Кифосколиоз 593
- Кишечная колика 67
- Кишечник
идиопатическая лимфангиэктазия и мальабсорбция 232
инородные тела 190
незавершенный поворот 171, 175, 176
непроходимость 169
атрезия 169
безоары 191
болезнь Гиршпрунга 173, 182
выключенная кишечная петля 190
двенадцатиперстной кишки 172
дивертикул Меккеля 178
динамическая 179
динамическая: диарея 255
инвагинация кишки 187, 188, 189
инвагинация кишки: при муковисцидозе 544, 557

- классификация 174
- мальабсорбция 225
- мекониевая 173
- мекониевая: лечение 174
- мекониевая: при муковисцидозе 543, 556
- незавершенный поворот 169, 175, 176
- незавершенный поворот: и тяжи брюшины 173
- неполная 170
- низкая, при муковисцидозе 543
- остатки желточного протока 178
- паралитическая 186
- полная 170
- причины 112
- причины: внешние 170
- причины: внутренние 170
- при муковисцидозе 556
- простая 169
- рвота 111
- спайки 186
- стеноз 171
- странгуляционная 170, 171
- тощей и подвздошной кишки 173, 174
- тяжи внутрибрюшинные 177
- удвоение кишечника 177
- развитие 162
- рак 278
- рак: при неспецифическом язвенном колите 200
- секреция 252
- удвоение 177
- уменьшение поверхности слизистой оболочки, вызванная диарея 254
- хроническая псевдообструкция 179
- Кишечно-пузырный свищ, при болезни Крона 206
- Кишечные безоары 191
- Кишечные инфекции
 - с водным путем передачи 249, 250
 - с пищевым путем передачи 249, 250
- Кишечные инфекции, сопутствующая мальабсорбция 223
- Клапанные повреждения, варианты 770
- Клапанный аортальный стеноз 676
- Клапанный стеноз легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой 670
- Клара клетки 426
- Клейдокраниальная дисплазия 129
- Клиндамицин, при стрептококковой инфекции 459, 465
- Клиренс микрочастиц в дыхательных путях 425
- Клоака 267
- Клоака врожденная 269
- Кнудсона модель онкогенеза, двухэтапная 972
- Коагулопатия
 - потребления 947
- Коарктация аорты 651, 679, 680
 - синдром, развивающийся после устранения 683
 - сопутствующие аномалии 684
- с дефектом межжелудочковой перегородки 683
- с прерванной дугой аорты 684
- Колит
 - гранулематозный, см. Крона болезнь
 - инфекционный 200
 - неопределенный 198
 - язвенный, см. Неспецифический язвенный колит
- Колониеобразующая единица 825
- Колонистимулирующий фактор 825, 827
- Колоноскопия
 - при неспецифическом язвенном колите 200, 203, 205, 207, 208, 211
- Кольцевидная поджелудочная железа 172, 173, 290
- Колэктомия
 - воспаление сформированного кармана 204
 - при болезни Крона 210
 - при неспецифическом язвенном колите 204
- Комок истерический 108
- Комплексоны
 - лечение болезни Вильсона 334
 - лечение гемохроматоза новорожденных 335
- Комплекс *QRS*
 - аберрантный 750
 - отсутствующий 750
 - патология 631
- Компьютерная томография
 - при бронхоэктазе 535
 - при заболеваниях дыхательной системы 429
 - при заболеваниях печени 317
 - при остром аппендиците 264
 - при остром панкреатите 297
- Кона поры 425
- Кондиционерный альвеолит 525
- Конно операция 679
- Конституциональная панцитопения 900
- Констриктивный перикардит 790
- Копчик, эпителиальный ход 275
 - абсцесс 275
- Коровой круп 483
- Кормление
 - в первые 6 мес. жизни 55
 - в позднем детстве 69, 70
 - грудью, см. Грудное вскармливание
 - детей во втором полугодии жизни 65
 - затруднение, при сердечной недостаточности 614
 - из бутылочки: искусственными смесями, см. Искусственное вскармливание
 - из бутылочки: кариес 131, 132
 - из бутылочки: сцеженным молоком 58
 - искусственными смесями, см. Искусственное вскармливание
 - и синдром внезапной детской смерти 439
 - методика при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
 - новорожденных и детей старше 6 мес. 55
 - проблемы: на втором году жизни ребенка 67
 - проблемы: на первом году жизни ребенка 65

- проблемы: при расщелине верхней губы и неба 127
через назогастральный зонд: при болезни Крона 209
- Коровье молоко**
аллергия 213
или искусственные смеси 63
исключение из рациона при идиопатическом гемосидерозе легких 571
недостаточность жирных кислот 63
непереносимость 213, 570
непереносимость: связанный гемосидероз легких 213, 570
- Коронарные артерии**
болезни: кардиомиопатия 779
левая: аномальное отхождение от легочного ствола 729, 730
правая: аномальное отхождение от легочного ствола 731
эктопическое начало из аорты с aberrантным направлением проксимальной части 731
- Коронарография** при тетраде Фалло 695
- Коронка зуба**, повреждение 136
- Короткой кишки синдром**, сопутствующая мальабсорбция 225
- Кортикостероиды**
кардиомиопатия 782
при болезни Крона 208
при бронхолите 501
при врожденной подскладочной гемангиоме 495
при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 951
при идиопатическом легочном кровотечении и гемосидерозе 572
при крупе 484
при муковисцидозе 553
при неспецифическом язвенном колите 204
- Кости**
новообразования: доброкачественные 1033
новообразования: злокачественные 1027
поражение
при избытке витамина А 90
при муковисцидозе 554
при недостатке витамина С 98
при недостатке витамина D
разрастание в виде солнечных протуберанцев 1030
- Костный мозг**
диагностика: при остром лимфобластном лейкозе 991
диагностика: при остром миелоидном лейкозе 994
замещение: приобретенная панцитопения 906
недостаточность: наследственные синдромы 902
поражение: при нейробластоме 1016
трансплантация: при серповидноклеточной анемии 876
трансплантация: при талассемии 883
- Коэффициент всасывания жира** 218
- Краниотабес**, при рахите 101
- Краниофарингиома** 1012
- Красноклеточная аплазия**
связанная с выкидышем и водянкой плода 841
связанная с иммунодефицитом 841
связанная с хроническим гемолизом 840
- Красные кровяные клетки**, см. Эритроциты
- Крестец**, недоразвитие 268, 270
- Криглера–Найяра синдром** 331, 332
- Криз гипертонический** 819
- Критический аортальный стеноз** 651, 676
- Критический легочный стеноз** 671
- Критический стеноз легочной артерии** 651
- Кровать-качалка** 601
- Кровоизлияние(я)**
петехиальные, при СВДС 436
при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 947
продольные подногтевые, при эндокардите 764
- Кровообращение**
в легких 414
новорожденного 611
перестройка после рождения 609, 610
переходное 611
плода 609, 610
плода: и врожденные пороки сердца 645
- Кровотечение**
внутричерепное, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 950
время 956
в подвздошно-поясничную мышцу, при гемофилии 927
в сустав, при гемофилии 926
желудочно-кишечное 116
желудочно-кишечное: дифференциальная диагностика 120
желудочно-кишечное: при язвенной болезни желудка 193
из зоны Киссельбаха 449
из пищевода 145
при заболеваниях печени 313
при портальной гипертензии 158, 379
- легочное**
гемосидероз 569
гемосидероз: идиопатический 570
идиопатическое с гемосидерозом, у детей грудного возраста 571
и сосудистые заболевания 570
патофизиология и клинические проявления 569
причины 569
при аллергии к коровьему молоку 570
тромбоэмболия легочной артерии 572
- носовое** 448
при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 947
при заболеваниях печени 313

- Кровоточивость**
вызванная варфарином 944
и волчаночный антикоагулянт 941, 946
при болезни Виллебранда 934, 936
при гемофилии А 926, 929
при гемофилии В 926, 929
при гемофилии С 931
при заболеваниях печени 945
при наследственном дефиците факторов свертывания 925
- Кровохарканье** 575
вызванное внелегочными заболеваниями 598
лечение 576
причины 575, 576
- Кровь**
в кале 116
в рвотных массах 116
заболевания 824
заболевания
геморрагические 920
кардиомиопатии 778
тромботические 920
заглоченная 107
исследование: оценка функции поджелудочной железы 219
исследование: при синдроме мальабсорбции 219
исследование газов 428
переливание
компонентов 906
при серповидноклеточной анемии 875
риск осложнений 914
показатели клеток во внутриутробном периоде и при развитии 826
полное смещение 718, 722
свертывание 915
содержание кислорода
при переходном кровообращении 611
при сердечной недостаточности 796
при транспозиции магистральных артерий 711
при цианотических пороках сердца 690
у новорожденного 612
у плода 610
шунтирование, см. Сброс крови
- Крона** болезнь 205
диагностика 207
дифференциальная диагностика 199, 203, 206
клинические проявления 198, 205
лечение 208
патогенез 198
поражение печени 354
прогноз 210
- Круп**
дифтерийный 483
дифференциальная диагностика 483
клинические проявления 480, 481
коровой 483
лечение 484
определение 481
осложнения 483
прогноз 486
рецидивирующий 482
этиология 480
- Крупноклеточная лимфома** 1001
- Ксантома, при заболеваниях печени** 312
- Ксантуриновая ацидурия, витамин В₆-чувствительная** 95
- Ксеростомия** 141
- Ксерофтальмия** 89, 90
- Кули анемия** 880
- Курение**
и бронхолегочные заболевания 498
и синдром внезапной детской смерти 437
- Куриная грудь** 592
- Курлинга язва** 195
- Курчавых волос болезнь** 240
- Кушинга язва** 195
- Л**
- Лабораторные исследования при заболеваниях крови** 921
- Ладонь-стопа синдром** 871
- Лактазы недостаточность, мальабсорбция** 235
- Лактобегоары** 191
- Ламберта каналы** 425
- Ламивудин, при гепатите В** 345
- Лангерганса клеток гистиоцитоз** 1046
- Лaparотомия, при мекониевой непроходимости** 175
- Ларингит**
острый инфекционный: клинические проявления 482
острый инфекционный: лечение 484
рефлюкс 156
узелковый 494
- Ларингомаляция** 488
- Ларингоскопия** 433
- Ларинготрахеобронхит** 480
- Ларинготрахеопищеводные расщелины** 148
- Ларингоцеле** 489
- Левая коронарная артерия**
аномальное отхождение от легочного ствола 729, 730
- Левокардия** 726
с обратным расположением внутренних органов 726
- Левый желудочек**
гипертрофия: электрокардиография 630, 631, 632
дивертикул 733
- Легкие, см. также Дыхательная система**
абсцесс 536
агенезия 513
адаптация к дыханию атмосферным воздухом 399
аденоматозная кистозная мальформация 514

- ангиопульмонография 430
- аплазия 513
- биопсия 434
- буллезная эмфизема 507
- врожденные аномалии 513
- газообмен 414, 415, 417
- гемангиоматоз 579
- гемосидероз 213, 569, 570
 - вторичный 570
 - идиопатический 570
 - и идиопатическое кровотечение, у детей грудного возраста 571
 - патофизиология и клинические проявления 569
 - причины 569
 - при аллергии к коровьему молоку 570
- гипоплазия 399, 513
- грыжа 516
- емкость: измерение 430
- емкость: при рестриктивных и обструктивных заболеваниях 409
- жизненная емкость 407
- заболевания: интерстициальные 562, 563
- заболевания: и хроническая дыхательная недостаточность 599
- защитные механизмы 424
- инфаркт: и тромбоз глубоких вен 572
- инфаркт: и тромбоэмболия легочной артерии 572
- лимфангиэктазия врожденная 516
- метаболическая функция 426
- обструктивное перерастяжение: локализованное 506, 507
- объем: измерение 409, 430
- объем: и диаметр воздухоносных путей 411, 413
- объем: и скорость воздушного потока 412, 413
- объем: показатели 407
- объем расслабления 409
- односторонняя повышенная прозрачность 506
- опухоль 579
- отек 517
 - клинические проявления 519
 - лечение 519
 - патофизиология 517
 - этиология 518
- перерастяжение: трех долей правого легкого 506
- перкуссия 428
- поражение: при заболеваниях печени 314
- поражение паракватом 527
- птицевода 525
- развитие: после рождения 401
- развитие: пренатальное 397, 398
- рак 579
- реактивность 412
- резистентность 408
- резистивные свойства 410, 411
- рецидивирующий или упорный инфильтрат 477, 478
- секвестрация 514
- секреторная функция 400
- соответствие объема и давления 407, 408, 409
- состояния, предрасполагающие к развитию аспирации 522
- сцинтиграфия 430
- типы клеток 426
- трансплантация 809
- трансплантация: комплекса сердце–легкие 809
- трансплантация: при дефиците SP-B 568
- фермера 525
- эластичность 407
- эмфизема 505
- Легочная артерия
 - атрезия ствола: без дефекта межжелудочковой перегородки 700, 701
 - атрезия ствола: с дефектом межжелудочковой перегородки 699
 - недостаточность клапана 687
 - отхождение ствола от правого желудочка
 - без стеноза 715
 - со стенозом 705
 - с транспозицией магистральных сосудов 716
 - стеноз
 - критический 651
 - периферический 675
 - при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки 705
 - с внутрисердечным сбросом крови 674
- Легочная артерия, тромбоэмболия 572
 - и тромбоз глубоких вен 572
- Легочная гипертензия
 - венозная 685
 - первичная 733, 734
 - этиология 414
- Легочная эмболия
 - лечение 942
- Легочное кровенаполнение 628
- Легочное кровообращение
 - и эффективность газообмена 415, 417
 - у новорожденных 399
 - характеристика 414
- Легочное кровотечение
 - гемосидероз 569
 - гемосидероз: идиопатический 570
 - идиопатическое с гемосидерозом, у детей грудного возраста 571
 - и сосудистые заболевания 570
 - патофизиология и клинические проявления 569
 - причины 569
 - при аллергии к коровьему молоку 570
 - тромбоэмболия легочной артерии 572
- Легочные артериовенозные анастомозы 731
- Легочные артериолы 414
- Легочные вены
 - над диафрагмой 716

- под диафрагмой 716
- полное anomальное впадение 716, 717, 718
- частичное anomальное впадение 656
- Легочные капилляры 414
- Легочный альвеолярный микролитиаз 511, 512
- Легочный альвеолярный протеиноз 565
- Лейдига клетки, опухоль 1040
- Лейкемиды 996
- Лейкоз 989
 - миелоидный: острый 994
 - миелоидный: хронический 995
 - миеломоноцитарный: острый 996
 - миеломоноцитарный: ювенильный 996
 - острый лимфобластный 990, 991, 992
 - ремиссия: индукция 993
 - ремиссия: поддержание 993
 - химиотерапия 992
 - поражение кожи 996
 - при синдроме Дауна 995
 - у детей грудного возраста 996
 - трансплантация костного мозга 996
 - химиотерапия 996
 - факторы риска 990
 - хронический миелолейкоз: ювенильный 996
- Лейкопения
 - при раковых заболеваниях 988
- Лейкоцитокластический васкулит 957
- Лейкоциты
 - нормальный уровень 835
 - фетальные 826
- Лейомиома желудочно-кишечного тракта 278
- Лейомиосаркома 1026
- Лекарственная язва 195
- Лекарственные препараты, нарушения всасывания связанные 240
- Лекарственный ринит 453
- Лекарственный эзофагит 157
- Лемьерра болезнь 462
- Лептин
 - в регуляции питания 81
 - в экспериментальных моделях моногенного наследования 80, 81
- Леттерера-Сиве болезнь 1046
- Леффлера синдром 528
 - гиперэозинофильный 782
 - кардиомиопатии 782
- Леша-Найхана синдром 850
- Лидокаин
 - при аритмиях 746
- Лимфаденит
 - регионарный 964, 965
- Лимфаденопатия 963
 - генерализованная 964
 - оценка 964
 - увеличение лимфатических узлов 964
- Лимфангит 963
- Лимфангиома 963, 1043
- Лимфангиэктазия 963
 - кишечная идиопатическая, связанная мальабсорбция 232
- Лимфатическая дисплазия 963
- Лимфатическая система
 - анатомия и функция 962
 - аномалии 963
 - болезнь Ходжкина 997
- Лимфатические узлы
 - под килем трахеи, увеличение 149
 - средостения, увеличение 149
- Лимфедема 963
- Лимфобластная лимфома 1001
- Лимфогенная киста шеи 1043
- Лимфогранулематоз 997
 - диагностика 998, 1000
 - классификация 998, 1000
 - рецидив 1001
 - химиотерапия 999
- Лимфоидная ткань, очаговая гиперплазия 280
- Лимфоидное истощение 998
- Лимфоидное преобладание 998
- Лимфома 997, 1001
 - В-клеточная, при идиопатической килечной лимфангиэктазии 232
 - диагностика 1002
 - ЖКТ 279
 - из мелких клеток с нерасщепленными ядрами 1001
 - классификация 1003
 - крупноклеточная 1001
 - лечение: поздние стадии 1003
 - лечение: ранние стадии 1003
 - лимфобластная 1001
 - средиземноморская 231
 - химиотерапия 1003
- Лимфонодулярный фарингит 458
- Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит 564
- Лимфоциты
 - нормальный уровень 835
- Линолевая кислота
 - рекомендованная суточная норма 48
- Липаза
 - секреция поджелудочной железой 291
 - уровень при остром панкреатите 296
- Липома
 - сердца 792
- Липосаркома 1026
- Ли-Фраумени синдром 1028
- Лихорадка
 - острая ревматическая: перикардит 790
 - при ОРЗ 452
 - при раковых заболеваниях 988
 - при серповидноклеточной анемии 875
 - фарингоконъюнктивальная 458
- Лицевая гемимикросомия 130

- Ложная киста поджелудочной железы 299
- Локализация желудочков, определение 725
- Локализованное обструктивное перерастяжение легкого 506
- Локализованный подростковый пародонтит 134
- Луковичная шелуха, уплотнение надкостницы при саркоме Юинга 1031, 1032
- Лучевая терапия 987
 - при гемангиомах 1043
 - при герминогенных опухолях 1040
 - при герминогенных опухолях ЦНС 1012
 - при лимфогранулематозе 1000
 - при медуллобластоме 1011
 - при метастатических опухолях ЦНС 1014
 - при нейробластоме 1018
 - при опухоли Вильмса 1022
 - при опухолях мозга 1008
 - при опухолях мягких тканей 1026
 - при опухолях сосудистого сплетения 1010
 - при опухолях ствола мозга 1013
 - при остром лимфобластном лейкозе 993
 - при паренхиматозных опухолях шишковидной железы 1012
 - при рабдомиосаркоме 1027
 - при раке носоглотки 1045
 - при раке прямой кишки 1045
 - при ретинобластоме 1038
 - при саркоме Юинга 1032
 - при синдромах гистиоцитоза 1048
 - при эозинофильной гранулемы 1036
 - при эпендиомах 1009
- Лучевые методы исследования
 - при заболеваниях сердечно-сосудистой системы 615
 - при муковисцидозе 546
 - при респираторных заболеваниях 429
- Лямблиоз, вызванная мальабсорбция 223
- Магистральные артерии, транспозиция
 - классификация 725
 - с дефектом межжелудочковой перегородки 713
 - с дефектом межжелудочковой перегородки и стенозом легочной артерии 705
 - типа d 709, 710, 712
 - типа l 714, 715
- Магний
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Магнитно-резонансная ангиография 639
- Магнитно-резонансная спектроскопия 639
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, при панкреатите 299
- Магнитно-резонансная томография
 - при заболеваниях дыхательной системы 429
 - при заболеваниях печени 317
 - при заболеваниях сердца 639
- Мак-Леода синдром 506, 868
- Макродонтия 123
- Макрофагальный колониестимулирующий фактор 825, 827
- Макрофаги 827
- Макрофаги альвеолярные 426
- Максимальная ширина грудной клетки 627
- Максимальная ширина сердца 627
- Малая талассемия 883
- Маленькие дети
 - кормление, см. также Грудное вскармливание; Искусственное вскармливание
 - самостоятельное кормление 68
- Мальабсорбция 215, 216
 - аминокислот 238
 - белка 220, 222
 - витамина В₁₂ 221, 238
 - витаминов и минералов 221
 - вызванная лекарственными препаратами 240
 - глюкозы и галактозы 236
 - диагностические процедуры 221
 - диарея 215, 259
 - желчных кислот 240
 - жиров 217
 - диагностика 217
 - при абеталипопротеидемии 237
 - при заболеваниях печени и желчных путей 223
 - стеаторея 219
 - кальция 240
 - клинические проявления 216, 218
 - лабораторные исследования 217
 - меди 240
 - метионина 238
 - обследование пациентов 216
 - после гастроэнтерита 259
 - при аутоиммунной энтеропатии 233
 - при болезни Вольмана 235
 - при болезни задержки хиломикроннов 238
 - при болезни цитоплазматических включений микроворсинок 233
 - при заболеваниях печени и желчных путей 223
 - при идиопатической кишечной лимфангиэктазии 232
 - при иммунодефиците 224
 - при кишечных инфекциях 223
 - при лямблиозе 221
 - при нарушениях всасывания и транспорта 236
 - при недостаточности дисахаридазы 235
 - при недостаточности лактазы 235
 - при недостаточности сахаразы-изомальтазы 236
 - при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы 232
 - при недостаточности энтерокиназы 235
 - при пучковидной энтеропатии 234
 - при семейной гипобеталипопротеидемии 238
 - при синдроме короткой кишки 225
 - при синдроме слепой петли 225

- при спру 234
- при средиземноморской лимфоме 231
- при ферментной недостаточности 235
- при целиакии 215, 216, 227, 229
- при эндокринных заболеваниях 234
- углеводов 220, 226
- фолиевой кислоты 239
- цинка 239
- Манометр 431
- Манометрия
 - пищевода 144, 146
 - ректальная, при болезни Гиршспрунга 183
- Маразм 76, 222
- Марганец
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Марнье–Куна синдром 535
- Масса тела
 - измерение, диагностика сердечных заболеваний 619
- Мастарда операция 712
- Мастоцитомы, связанная диарея 280
- Материнская идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 955
- Маффуччи синдром 1034
- Мегакариопоз 948
- Мегакариоциты 427, 827
 - предшественники 827
- Мегаколон врожденный 182
- Мегалобластная анемия 845
 - дефицит аденозилкобаламина 851
 - дефицит витамина B₁₂ 847
 - дефицит метилкобаламина 851
 - дефицит фолиевой кислоты 846
 - оротацидурия 850
 - при синдроме Леша–Найхана 850
 - тиамин-чувствительная 850
- Медроксипрогестерон при обструктивном апноэ во сне 471
- Медуллобластома 1010, 1014
- Медулломиобластома 1012
- Медь
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - мальабсорбция при синдроме Менкеса 240
 - накопление в организме, при болезни Вильсона 333
 - рекомендованная суточная норма 48
 - синдром отложения избытка в печени 335
 - содержание в питательных смесях 62
- Межжелудочковая перегородка
 - дефект 660
 - при атрезии ствола легочной артерии 699
 - при тетраде Фалло 691
 - при транспозиции магистральных артерий 713
 - при транспозиции магистральных артерий со стенозом легочной артерии 705
 - интактная: при клапанном стенозе легочной артерии 670
 - образование 604, 606
- Межпредсердная перегородка
 - дефект 652, 671
 - венозного синуса 656
 - легочный стеноз 674
 - по типу ostium secundum 653, 654
 - при тетраде Фалло 695
 - частичное аномальное впадение легочных вен 656
 - образование 604, 606
- Межреберная грыжа 516
- Мезобластическая нефрома, врожденная 1023
- Мезобластный гемопоэз 824
- Мезодиастолический громкий шум 625
- Мезотелиома сердца 792
- Меккеля дивертикул 178, 179, 189
- Мекониевая непроходимость 173
 - лечение 174
 - муковисцидоз 543, 556
- Мексилитен при аритмиях 746
- Меланома 1044
 - при избыточной инсоляции 1044
- Мелена 116
- Мелкоклеточная лимфома 1001
- Менкеса синдром 240
- Меркаптопурин
 - при аутоиммунном гепатите 365
 - при болезни Крона 208
 - при неспецифическом язвенном колите 204
- Мертвое дыхательное пространство 415
- Мерцательная аритмия 755
- Месаламин
 - при болезни Крона 208
 - при неспецифическом язвенном колите 203
- Метаболизм эритроцитов 832
- Метаболическая функция легких 426
- Метаболические заболевания
 - кардиомиопатия 778
- Метаболические расстройства
 - печени и желчных путей 329, 330
- Метастатическая опухоль 1014
- Метгемоглобинемия наследственная 878
 - полицитемия 898
 - с дефицитом НАДФ-цитохром-b5-редуктазы 879
- Метилкобаламина дефицит и мегалобластная анемия 851
- Метилпреднизолон, при идиопатическом легочном кровотечении и гемосидерозе 572
- Метионин, мальабсорбция 238
- Метопролол, при сердечной недостаточности 801
- Метронидазол
 - при болезни Крона 209
 - при синдроме слепой кишки 225
- Механическая взаимосвязь между альвеолами, воздухоносными путями и легочными сосудами 408

- Мешотчатые кисты гортани 489
 Мешотчатый бронхоэктаз 535
 Мешотчатый период морфогенеза легких 399
 Миграция водителя ритма 745
 Миелодисплазия при панцитопении 906
 Миелоидный гемопоэз 826
 Мизопростол, при язвенной болезни 196
 Микроангиопатическая гемолитическая анемия 896, 952
 Микродонтия 123
 Микроцитарная анемия 855
 Миксома сердца 791
 Миксопапиллярная эпендимома 1010
 Микст-тесты 922
 Милринон, при сердечной недостаточности 801
 Миндалины, *см.* также Тонзиллит
 гипертрофия 464
 гипертрофия: обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция 466
 инфекция: острая 463, 464
 инфекция: хроническая 463, 464
 нёбные 463
 новообразования 464
 обструкция дыхательных путей 464
 строение 463
 функция в норме 463
 язычная 463
 Минеральные вещества
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 потребности организма 52
 при муковисцидозе 556
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
 Минимальная талассемия 883
 Миоинозитол
 содержание в питательных смесях 62
 Миокард, заболевания 774
 этиология 775
 Миокардит 783
 бактериальный 785
 вирусный 783
 вызванный доксорубицином 779
 вызванный риккетсиями 785
 грибковый 785
 дифтерийный токсический 785
 невирусные причины 785
 паразитарный 785
 токсический 785
 Митохондриальные гепатопатии 361
 Митральная недостаточность 770
 врожденная 687
 Митральный клапан
 в форме воронки 684
 по типу парашюта 684
 пролапс 688
 с двумя отверстиями 684
 Митральный стеноз 771
 Множественная экзостозная хондродисплазия 1034
 Мобитц блокада 758
 Модифицированного глотка бария проба 146
 Мозг
 кровоизлияние, *см.* Кровоизлияние, в мозг
 опухоли 1004
 анатомическая локализация 1005, 1006
 диагностика 1007
 классификация 1005
 клинические проявления 1005
 лечение 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013
 лечение: продолжительное 1014
 метастатические 1014
 направления будущих исследований 1014
 наследственные синдромы связанные 1005, 1006
 осложнения 1014
 патогенез 1005, 1006
 патогенез 1005
 эпидемиология 1004
 повреждение, *см.* Травмы головы; Энцефалопатия
 Мокрота
 анализ 432
 анализ: при муковисцидозе 549
 при хронических заболеваниях дыхательных путей 475
 Молибден
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
 Молочные зубы 121
 Молочные смеси, *см.* Искусственное вскармливание
 Моногенного наследования ожирения экспериментальные модели 80, 81
 Мононуклеоз инфекционный
 обструкция дыхательных путей 483
 Моноциты
 нормальный уровень 835
 Морганьи–Адамса–Стокса приступ 759
 Морганьи грыжа 395
 Морфогенез сердца 603, 604
 Моторика, нарушения, связанная диареей 112, 113
 Мочеполовая система
 поражение: при муковисцидозе 544
 Мошонка, гидроцеле 282, 283
 Музыкальный пум 626
 Муковисцидоз 293, 537
 аллергический бронхоальвеолярный аспергиллез 554
 ателектаз 553
 билиарный цирроз 542
 бронхиолит 540, 541
 бронхоэктаз 541, 546, 547, 548
 выпадение прямой кишки 557
 гастроэзофагеальный рефлюкс 557
 генетика 538

- гипергликемия 544, 557
дефицит электролитов 544, 558
диагностика 544, 545
задержка роста 558
инвагинация кишки 544, 557
инфекции дыхательной системы 538, 540, 542
инфекции дыхательной системы: обострение 549
инфекции дыхательных путей: антибиотикотерапия 551, 552
инфицирование *Burkholderia cepacia* 540, 542
инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* 540, 546, 551
инфицирование *Staphylococcus aureus* 540
инфицирование атипичными микобактериями 554
клинические проявления 542
кровохарканье 553
лечение 549
 антимикробными препаратами 551, 552
 бронходилататоры 553
 бронходилататоры 550
 бронхоскопия и БАЛ 553
 дыхательная гимнастика 550
 ингаляционная терапия 550
 легочных осложнений 550, 553
 лечебное питание 555
 общие подходы 549
 осложнений со стороны ЖКТ 556
 осложнений со стороны скелета 554
 осложнения 550
 отхаркивающие средства 553
 потери солей 558
 противовоспалительные средства 553
 сердечной недостаточности 555
 современные направления 558
 физиотерапия 550
 хирургические методы 558
лучевые методы исследования 546, 547, 548
меконияльная пробка 543
мекониевая непроходимость 543, 556
микробиологические исследования 546
мутационный анализ 546
нарушения переваривания 544
неонатальное исследование 549
обструкция дыхательных путей 540
осложнения со стороны скелета 554
оценка функции внешнего дыхания 546
оценка функции поджелудочной железы 545
панкреатит 557
патогенез 538, 539
патоморфология 541
первичная цилиарная дискинезия, дифференциальная диагностика 561
пневмоторакс 554
половое развитие 544, 558
поражение дыхательной системы 541, 542
поражение дыхательных путей: лечение 553
поражение ЖКТ 541, 543, 556
поражение мочеполовой системы 544
поражение поджелудочной железы 541, 544
потеря солей 544, 558
потовые железы, состояние 544
пренатальная диагностика 546
прогноз 559
регулятор мембранной проводимости 538, 539
сердечная недостаточность 555
слюнные железы, состояние 542
сопутствующие заболевания зубов 125
сопутствующие заболевания печени 336, 544, 557
шейки матки железы, состояние 542
Мукоцеле 457
Мультикистозная нефробластома 1023
Мутации генов транспортных белков, вызванная диарей 254
Мышечное кровотечение, при гемофилии 927
Мягкие ткани, заболевания, в полости рта 138
- Н**
Надвенозный шум 626
Надгребневый дефект межжелудочковой перегородки 664
Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия 751, 752, 753
 АВ-узловая реципрокная: с отсутствием дополнительных путей проведения 751
 АВ-узловая реципрокная: с участием дополнительных путей проведения 751
 автоматическая предсердная 751
 синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта 753
 у детей младшего возраста 752
 у новорожденных 752
Надклапанный аортальный стеноз 676, 679
Нарушение окислительного фосфорилирования 361
Нарушение перистальтики
 верхнего отдела пищевода и верхнего пищеводного сфинктера 149
 нижнего отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера 150
Нарушения сердечного ритма
 послеоперационные 742
Нарушения структуры сердца
 генетическая основа 648
Наследственная метгемоглобинемия 878
 полицитемия 898
 с дефицитом НАДФ-цитохром-*b5*-редуктазы 879
Наследственная негемолитическая непрямая гипербилирубинемия 330
Наследственная предрасположенность к тромбозу 938, 941
Наследственная прямая гипербилирубинемия 332
Наследственного персистирования фетального гемоглобина синдрома 879
Наследственные нарушения метаболизма белков сурфактанта 567

- Наследственные синдромы недостаточности костного мозга 902
- Наследственный гемохроматоз 884
- Наследственный дефицит накопительных гранул тромбоцитов 956
- Наследственный панкреатит 298
- Наследственный пиропойкилоцитоз 860
- Наследственный пойкилоцитоз 863, 864
- Наследственный стоматоцитоз 860, 864, 866
- Наследственный сфероцитоз 860, 862, 863, 864
- Наследственный эллиптоцитоз 860, 864, 865
- Натрий
- безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Неалкогольный жировой гепатоз 315, 337, 358
- Нёбно-глочная несостоятельность, нарушения речи 128
- Нёбные миндалины 463
- Нёбо, расщелина 125, 126
- Невинные шумы 626
- Невоспалительная кишечная инфекция с диареей 244, 248
- Неправляемая грыжа 284, 288
- Неврологические расстройства
- после операций на сердце 743
 - после трансплантации сердца 808
- Невыпадение молочных зубов 124
- Недержание кала, при пороках развития прямой кишки и заднего прохода 270
- Недифференцированная саркома 1024
- Недостаток массы тела, связанные стоматологические проблемы 125
- Недостаточное питание 71
- голод 72
 - клинические проявления и лечение 72
 - определение 71
 - оценка 71
 - последствия 72
 - при поражениях печени 314
 - при синдроме короткой кишки 225
 - распространенность 72
 - сопутствующая мальабсорбция 220
 - хроническое: сопутствующая мальабсорбция 222
- Недостаточность клапана легочной артерии 687
- Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы 232
- Незавершенный поворот кишки 169, 175, 176
- и тяжи брюшины 173
- Незидиобластоз 300
- Незиритид, при сердечной недостаточности 800
- Нейробластома 1015
- группы риска 1016
 - диагностика 1016, 1017
 - клинические проявления 1015, 1016
 - лечение 1017
 - метастазы 1015, 1016
 - неврологические нарушения 1016
 - патогенез 1015
 - связанная диарея 280
 - эпидемиология 1015
- Нейромышечная передача, нарушение, связанные стоматологические проблемы 125
- Нейрональная опухоль 1012
- Нейронально-глиальная смешанная опухоль 1012
- Нейропептиды, участие в энергетическом обмене 81, 82
- Нейрофибросаркома 1026
- Нейтропенический энтероколит 224
- Нейтрофилы 826
- нормальный уровень 835
 - переливание 911, 912
 - переливание: новорожденным 912
- Неонатальный гемохроматоз 885
- Неоперабельная нефробластома 1022
- Неопределенный колит 198
- Нервно-мышечные заболевания
- ателектаз 578
 - влияющие на функцию легких 595, 599
 - влияющие на функцию легких: обследование и последующее наблюдение больных 596
 - и хроническая дыхательная недостаточность 600
- Несовершенный дентиногенез 123, 129
- Несовершенный остеогенез 129
- Неспецифическая диарея 255, 259
- Неспецифический язвенный колит 200
- диагностика 202
 - дифференциальная диагностика 201, 202
 - клинические проявления 200
 - лечение 203
 - патогенез 198
 - поражение печени 354
 - прогноз 204
- Нестабильный гемоглобин 877
- Нестероидные противовоспалительные средства
- гастрит вызванный 195
 - язвенная болезнь 195
- Нестероидные противовоспалительные средства при серповидноклеточной анемии 875
- Нефармакологические методы, в лечении гипертонии 819
- Нефробластома 1019
- мультикистозная 1023
- Нефробластоматоз 1023
- Нецианотическая тетрада Фалло 692
- Нецианотические пороки сердца 650
- недостаточность клапанов 687
 - обструктивные 670
 - со сбросом крови слева направо 652
- Ниацин 86, 93
- безопасный максимальный уровень потребления 50
 - недостаточность 93

- рекомендованная суточная норма 48
- содержание в питательных смесях 62
- Нижние дыхательные пути 424, 473
- Нижний пищеводный сфинктер 143
 - дисфункция 150
 - транзиторное расслабление, при гастроэзофагеальном рефлюксе 152
- Нитроглицерин, при портальной гипертензии 382
- Нитропруссид, при сердечной недостаточности 800
- Новорожденные
 - адаптация легких к дыханию атмосферным воздухом 399
 - анемия 843
 - внезапная смерть: причины 761
 - внезапная смерть: профилактика 760
 - гемохроматоз 322, 335
 - гепатит 319, 351
 - идиопатический 318, 321
 - инфекционный 321
 - диарея 233
 - желчнокаменная болезнь 378
 - кормление, см. также Грудное вскармливание; Искусственное вскармливание
 - кровообращение 611
 - лейкоз 996
 - лейкоз: химиотерапия 996
 - матерей с сахарным диабетом: кардиомиопатии 781
 - нарушения свертывания 923, 924
 - недоношенные: анемия 844
 - недоношенные: лечение кортикостероидами и кардиомиопатии 782
 - от матерей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой 955
 - переливание компонентов крови
 - нейтрофилов 912
 - нейтрофилов/гранулоцитов 912
 - свежезамороженной плазмы 913, 914
 - тромбоцитов 910
 - эритроцитов 907, 908
 - свистящее дыхание и хрипы 502
 - синдром внезапной детской смерти 435, 437, 440
 - тетания 103
 - тромбоцитопения 954
 - физиологическая анемия 633
 - холестаз 318, 319, 320, 323, 327
- Нодулярный склероз 998
- Норвуда операция 723
- Нормализация водно-электролитного баланса
 - при диарее 248
 - при стенозе привратника 167
- Норма суточного потребления (НСП) 47, 53
- Нос
 - заболевания: врожденные 445
 - заболевания: приобретенные 447
 - заложенность 446
 - заложенность: при ОРЗ 452
 - защитные механизмы 424
 - инородные тела 447
 - объемные образования 447
 - раздувание крыльев 445
 - рентгенография 429
 - слизистая оболочка 445
 - увлажнение 424
 - физиология 444
 - фильтрация 424
- Носовое кровотечение 448
- Носоглотка
 - рак 1045
- Нунана синдром
 - стеноз легочной артерии 670
- О**
- Облитерация плевры, при пневмотораксе 586
- Облитерирующий бронхит 510
 - после трансплантации легких 810
 - синдром 510
 - с карнификацией 510
- Оборудование для ИВЛ в домашних условиях 601
- Обструктивная эмфизема 506
- Обструктивное апноэ во сне и гиповентиляция 466, 467
- Обструктивное перерастяжение легкого 505
- Обструкция выходного отдела желудка
 - врожденная 168
 - признаки и симптомы 165
 - при удвоении желудка 168
- Обструкция дыхательных путей
 - верхних: во сне 405
 - верхних: острое воспаление 479
 - выявление 430
 - гипертрофия миндалин и аденоидов 464
 - диаметр воздухоносных путей 411
 - инфекция 480, 481, 482
 - и рестриктивные нарушения дыхания 408, 409, 412, 413
 - и эмфизема легких 506
 - клинические признаки 410
 - осложнения 466
 - патофизиология 410, 411
 - при апноэ во сне 405
 - при аспирации инородного тела 490, 491
 - при бактериальном трахеите 487
 - при крупе 481, 482
 - при ларингите 482
 - при муковисцидозе 540
 - при нервно-мышечных заболеваниях 595
 - при подскладочном стенозе 488
 - при эпиглоттите 481, 482
 - стридор 412
 - хрипы 412
- Общая емкость легких
 - оценка 430

- при рестриктивных и обструктивных заболеваниях 409
- Общий аортолегочный ствол 718, 719
- Общий желчный проток 302, 303
- Общий печеночный проток 302
- Объемная скорость дыхания 409, 413
измерение 431
- Объемное образование брюшной полости 109, 116
- Объемное образование в просвете дыхательных путей 483
- Объем и давление в легких, соответствие 407, 408, 409
- Объем расслабления 409
- Объем форсированного вдоха 410
- Объем форсированного выдоха 412, 431
- Овальное окно 610
закрытие 611, 612
- Одди сфинктер 302
- Одиночная киста печени 375
- Односторонняя повышенная прозрачность легкого 506
- Одышка
вызванная внелегочными заболеваниями 598
при тетраде Фалло 692
- Ожирение 78
диагностика 82
клинические проявления 82
лечение 83
задачи 84
медикаментозное 84
хирургическое 84
- неалкогольный жировой гепатоз 358
- определение 78
- осложнения 83
- осложнения со стороны дыхательной системы 599
- патогенез 80
гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система 82
модели полигенного наследования 82
регуляция потребления пищи 81, 82
результаты модификации генов 82, 83
экспериментальные модели моногенного наследования 80, 81
- профилактика 83
- распространенность 78, 79
- эпидемиология 79, 80
- этиология 78, 79
- Ожог пищевода 160
- Окислительное фосфорилирование, нарушения 361
- Окклюзия кровеносных сосудов 940
- Окологлоточный абсцесс 461, 465
- Околокоронковая киста 141
- Околоушные железы, увеличение 140
- Окопный рот 135
- Окрашивание зубов 123
- Окружающая среда
взаимодействие с генетическими факторами и СВДС 441
- и бронхолегочные заболевания 498
- факторы риска внезапной детской смерти 436, 437
- Оксиметазолин, при носовом кровотечении 449
- Октреотид
при болезни цитоплазматических включений микроворсинок 233
при опухолях поджелудочной железы 300
при портальной гипертензии 382
при язвенной болезни 196
- Олбрайта синдром 1036
- Олигодендроглиома 1009
- Ольме болезнь 1034
- Онкоген 971
- Опиаты
при серповидноклеточной анемии 875
- Определение агрегации тромбоцитов 923
- Опсомиоклонус 1016
- Опухоли брюшной полости, дифференциальная диагностика 1020, 1021
- Опухоль
артериальная гипертензия сопутствующая 815
аскина 1031
атипичная тератоидная/рабдоидная 1011
Вильмса 1019
врожденные пороки развития 1019, 1020
выживаемость 1022
двусторонняя 1022
лечение 1021
неоперабельная 1022
определение стадии 1021, 1022
герминогенная 966, 1012
гистологическое строение 979
гормонсекретирующая, связанная диарея 280
гортани 496
гранулезоклеточная 1040
желточного мешка 1040
из клеток Лейдига 1040
из клеток Пуркенье 791
из клеток Сертоли 1040
карциноидная 279, 280
костей: доброкачественная 1033
костей: злокачественная 1027
легкого 426, 579
лечение 980
лечение: комплексное 981, 982
метастатическая 1014
миндалины 464
мозговых оболочек 1012
нейрональная 1012
нейронально-глиальная смешанная 1012
носа 447
перикардит сопутствующий 790
пищеварительного тракта 275, 276
пищевода, при гастроэзофагеальном рефлюксе 155
поджелудочной железы 300
почек 1019

- примитивная нейроэктодермальная 1010
 периферическая 1031
 супратенториальная 1011
 связанная полицитемия 899
 сердца 791
 синдром распада 987
 сосудистого сплетения 1010
 стадии 979, 980
 ствола мозга 1013
 трахеи 496
 ЦНС 1004
 челюсти 141
 шишковидной железы: паренхиматозная 1012
 щитовидной железы 1044
 эмбриональная 966, 1010
 эпендимальная 1009
 Ортодромное проведение 751, 753
 Ортопантограмма 141
 Осельтамивир, при ОРЗ 452
 Ослера–Вебера–Рандю болезнь 732
 Осмотическая диарея 112, 113, 253
 Оссифицирующая фиброма челюсти 141
 Остановка синусового узла 758
 Остаточный объем легких 409
 оценка 430
 Остеобластома 1035
 Остеогенез несовершенный 129
 Остеогенная саркома 1028
 паростальная 1030
 периостальная 1030
 телеангиэктатическая 1029
 Остеоид-остеома 1034
 Остеомиелит лобной кости 457
 Остеохондрома 1033
 Острая дыхательная недостаточность 418
 Острое респираторное заболевание 450, 451
 сходные заболевания 452
 Острый грудной синдром, при серповидноклеточной
 анемии 871
 Острый доброкачественный перикардит 789
 Острый интерстициальный пневмонит 564
 Острый лимфобластный лейкоз 990, 991, 992
 Острый миелоидный лейкоз 994
 Острый миеломоноцитарный лейкоз 996
 Острый некалькулезный холецистит 377
 Острый одонтогенный периостит 139
 Острый панкреатит 294, 295, 297
 Острый перикоронит 135
 Отек
 гортани: острый, аллергического генеза 485
 легких 517
 клинические проявления 519
 лечение 519
 патофизиология 517
 этиология 518
 Отеки, при белково-энергетической недостаточности 76
 Отит средний как осложнение ОРЗ 453
 Отклонение оси сердца вправо, у новорожденных 629
 Открытый прикус 125
 Относительное шунтирование 416
 Отрицательная обратная связь системы регуляции
 дыхания и дыхательного центра головного мозга 402
 Отсутствие появления зуба 121
 Отхаркивающие средства, при муковисцидозе 553
 Отхождение аорты и легочной артерии от правого
 желудочка 691
 без стеноза легочного ствола 715
 со стенозом легочного ствола 705
 с транспозицией магистральных сосудов 716
 Очаговая гиперплазия лимфоидной ткани 280
- П**
- Пазух решетчатого лабиринта полипы 450
 Пальмарная эритема 311
 Пальпация, обследование сердечно-сосудистой сис-
 темы 622
 Панколит 200, 203
 Панкреатит
 наследственный 298
 острый 294, 295, 297
 при кистах общего желчного протока 290
 при муковисцидозе 557
 хронический 298
 Панкреатобластома 300
 Пансистолический шум 625
 Пантотеновая кислота
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
 Панцитопения 900
 амегкариоцитарная тромбоцитопения 900, 902
 вызванная замещением костного мозга 906
 иммуносупрессивная терапия 905
 конституциональная 900
 приобретенная 903, 904
 Папиллома
 сердца 792
 сосудистого сплетения 1010
 Папилломатоз гортани 495
 Паравerteбральная грыжа 516
 Парагеофилия 933
 Парадоксальный пульс 409, 788
 Паразитарные инфекции
 миокардит 785
 Паразитарный гастроэнтерит 245, 246
 Паразиты
 энтеропатогенные 245, 246
 Паракват, поражение легких при отравлении 527
 Паралитическая кишечная непроходимость 186
 Паралич
 голосовых складок 488
 диафрагмы 697

- Парапроктит 273
при болезни Крона 206
- Парастеральная грыжа 516
- Параэзофагеальная грыжа 151, 395
- Парентеральное питание
заболевания печени 355
при синдроме короткой кишки 226
при хронической псевдообструкции кишечника 180
- Паренхиматозная опухоль шишковидной железы 1012
- Парестезия, при кишечных инфекциях, передаваемых водным и пищевым путем 249, 250
- Парино синдром 1007
- Пародонт 134
болезни 134
повреждения 137
- Пародонтит
локализованный подростковый 134
препубертатного возраста 134
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 860, 867
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия 893, 896
- Пароксизмальные цианотические приступы 692
- Паростальная остеогенная саркома 1030
- Паротит
гнойный 140
рецидивирующий 140
- Парулис 139
- Патология скелета, влияющая на функцию легких 591
- Паукообразная гемангиома, при заболеваниях печени 311
- Паховая грыжа 281, 283
косая 282
- Пейтца–Егерса синдром, полипы 276, 278
- Пеллагра 93
- Пеницилламин, при болезни Вильсона 334
- Пенициллин
при наследственном сфероцитозе 865
при серповидноклеточной анемии 875
при спленэктомии 962
при стрептококковом фарингите 459
- Пентобарбитал, при синдроме Рейе 360
- Пепсин, секреция 163
- Первичная цилиарная дискинезия 560
- Переваривание в желудочно-кишечном тракте 163
- Перегородка сердца, образование 604, 605
- Переднезаднее укорочение полости левого желудочка 635
- Передний анус 270
- Переедание 66
- Переключение артерий
при транспозиции магистральных артерий 712, 713
синдром слабости синусового узла 759
- Переключение предсердий
при транспозиции магистральных артерий 712
- Перекрестный прикус 125
- Переливание
гранулоцитов 911, 912
криопреципитата, при болезнях печени 945
крови 906
крови: при серповидноклеточной анемии 875
крови: при талассемии 882
нейтрофилов 911, 912
свежезамороженной плазмы 913
новорожденным 913, 914
при дефиците антиплазмина или ингибитора активатора плазминогена 934
при дефиците протеина С 939
при дефиците протромбина 933
при дефиците фактора V 933
при дефиците фактора X 932
при дефиците фактора XI 932
при дефиците фактора XIII 934
при дефиците фибриногена 933
тромбоцитов 909, 910
эритроцитов 907
при врожденной гипопластической анемии 839
при дефиците пируваткиназы 888
при железодефицитной анемии 855
при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии 894
при серповидноклеточной анемии 875
при физиологической анемии младенцев 845
- Переливание жидкостей, см. Инфузионная терапия
- Переливание крови
риск осложнений 914
- Перепончатый стеноз гортани 489
- Перерастяжение трех долей правого легкого 506
- Переходное кровообращение 611
- Перианальный свищ 273
при болезни Крона 206
- Перикардит 787
вирусный 789
гнойный 789
диагностика 788
клинические проявления 788
констриктивный 790
новообразования 790
острый доброкачественные 789
патофизиология 787, 790
посткардиотомный синдром 790
при острой ревматической лихорадке 790
уремический 790
- Перикоронит острый 135
- Периодонтальная связка 132
сотрясение 137
- Периорбитальная флегмона 456
- Периостальная остеогенная саркома 1030
- Перистальтика желудка, волна, при стенозе привратника 166
- Перитонзиллярный абсцесс (флегмона) 462, 465
- Перитонит 388
вторичный 389
локализованный 390

- острый 388, 389
- первичный 388
- у новорожденных 388
- Периферические сосуды, заболевания 811
- Периферический артериовенозный свищ 812
- Перстнеглоточная ахалазия 149
- Перстнеглоточное нарушение координации 149
- Перфорация пищевода 157
- Петехиальные кровоизлияния, при СВДС 436
- Петехии, см. Кровоизлияние(я)
- Петля потокобъем 412, 413, 431
- Петля сердечная, образование 604, 605
- Печеночная тупость 309
- Печеночноклеточный рак 1041
- Печеночный гемопоэз 824
- Печень
 - абсцесс 353
 - артериовенозный свищ 812
 - биопсия 316
 - биотрансформация 306
 - заболевания
 - асцит 313
 - биохимические исследования 314
 - веноокклюзионная болезнь, после трансплантации костного мозга 357
 - воспаление 308
 - врожденный фиброз 374
 - желтуха 309, 311
 - зуд 310
 - и бактериальный сепсис 355
 - и воспалительные заболевания кишечника 354
 - и гемоглобинопатии 355
 - и диффузные болезни соединительной ткани 358
 - и заболевания сердца 355
 - и муковисцидоз 336, 544, 557
 - и системные болезни 354
 - и трансплантация костного мозга 357
 - кистозные 373
 - кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода 313
 - ксантома 312
 - метаболические 329, 330
 - митохондриальные гепатопатии 361
 - обследование пациента 314
 - осложнения со стороны дыхательной системы 599
 - пальмарная эритема 311
 - паукообразная гемангиома 311
 - поражение легких 314
 - поражение почек 313
 - портальная гипертензия 312
 - при полном парентеральном питании 355
 - проявления 308
 - реакция трансплантат против хозяина 357
 - связанная анемия 861, 896
 - связанные заболевания крови 945
 - синдром Рейе 359
 - сопутствующая мальабсорбция 223
 - токсическое и лекарственное поражение 366, 368
 - эндокринные нарушения 313
 - энцефалопатия 313
 - энцефалопатия: лечение 371
 - энцефалопатия: при фульминантной печеночной недостаточности 369
 - энцефалопатия: стадии 371
 - лучевые методы исследования 316
 - метаболизм белков 305
 - метаболизм липидов 306
 - метаболизм углеводов 304
 - метаболические функции 304
 - недостаточность, фульминантная 369
 - развитие 301, 302, 303
 - секреция желчных кислот 303
 - секреция жирных кислот 306
 - синдром отложения избытка меди 335
 - трансплантация 384
 - показания 384
 - при портальной гипертензии 383
 - при синдроме Криглера–Найяра 331
 - при фульминантной печеночной недостаточности 372
 - при холестазе новорожденных 322
 - увеличение 309, 310
 - ультраструктура 304, 305
 - цирроз, см. также Цирроз
 - экскреторная функция 306
- Пигментные камни в желчном пузыре 378
- Пилоротомия по Рамшtedту, при стенозе привратника 168
- Пинеобластома 1012
- Пиридоксин 87, 94
 - недостаточность 95
- Пиропойкилоцитоз наследственный 860
- Пирсона синдром 254, 293, 839, 856
- Пируваткиназа, дефицит, гемолитическая анемия 887
- Пируэтная желудочковая тахикардия 757
- Питание 47
 - дополнительное
 - при белково-энергетической недостаточности 77
 - при болезни Крона 209
 - при хронической псевдообструкции кишечника 180
 - калорийность
 - при бронхолегочной дисплазии 590
 - при сердечной недостаточности 796
 - ребенка, находящегося на ИВЛ 602
 - нарушения: кардиомиопатия 778
 - парентеральное
 - заболевания печени 355
 - полное: заболевания печени 355
 - при синдроме короткой кишки 226

- при хронической псевдообструкции кишечника 180
- регуляция, при ожирении 81, 82
- энтеральное: при болезни Крона 209
- энтеральное: при синдроме короткой кишки 226
- Питательные вещества
 - восполнение дефицита при болезни Крона 209
 - недостаток, *см.* Истощение
 - потребление
 - безопасный максимальный уровень 49, 50
 - потребности и рекомендованные нормы 47
 - рекомендованные нормы 47, 48
 - потребности детей от 0 до 6 мес. 49
 - потребности детей от 6 до 12 мес. 53
 - потребности детей старше 1 года 53
 - потребность 107
 - содержание в искусственных смесях 62, 64
- Пищевая аллергия 212
 - диагностика 213
 - клинические проявления 212
 - лечение и прогноз 214
 - провокационные пробы 213
 - реакции, не опосредованные IgE 213
 - реакции немедленного типа 212
 - смешанные реакции 212
- Пищевая энтеропатия 213
- Пищевод 142
 - аденокарцинома 155
 - анатомия 143
 - атрезия 146, 147
 - ахалазия 150
 - варикозное расширение вен 158
 - кровотечение: при заболеваниях печени 313
 - кровотечение: при портальной гипертензии 158, 379
 - грыжа 151
 - дисфункция, *см.* также Дисфагия
 - врожденная 146
 - в результате отравления едкими веществами 160
 - диагностика 145
 - клинические проявления 145
 - нарушение моторики 148, 150
 - обструкция 148
 - дубликационная киста 148
 - инородные тела 158, 159
 - кровотечение 145
 - манометрия 144, 146
 - ожоги 160
 - перистальтика 143, 144
 - перистальтика: нарушения 149, 150
 - перфорация 157
 - рефлюкс, *см.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 - сдавление 148
 - стриктура 155
 - сужение 149
 - сфинктеры 143
 - функция 143
 - эзофагоспазм 151
 - эмбриология 142
- Пищевой энтероколит 213
- Пищевые инфекции 249
- Плевра
 - облитерация, при пневмотораксе 586
 - Плевральная пункция, *см.* Торакоцентез
 - Плевральный выпот, при туберкулезе 434
 - Плеврит 580
 - серозно-фибринозный 581
 - сухой 580
 - эмпиема 582
- Плевродез химический, при пневмотораксе 586
- Плеоморфная саркома 1024
- Плечеголовной ствол aberrантный 493
- Плод
 - гемоглобин 829
 - гранулоцитопоз 826
 - кровообращение 609, 610
 - и врожденные пороки сердца 645
 - переход к системе кровообращения новорожденного 609, 610
 - показатели клеток крови 826
 - развитие дыхательной системы 397
 - регуляция гемопоэза 824
 - секреция жидкости легкими 400
 - тромбоцитопоз 827
 - эритропоз 828
 - эхокардиография 637
- Пломбирование зубов 132
 - ✦ для предотвращения кариеса 134
- Плотных гранул дефицит 956
- Пневмокониоз заготовителей силоса 526
- Пневмомедиастинум 586
- Пневмонит интерстициальный, *см.* также Пневмония, интерстициальная
 - лимфоцитарный 564
 - острый 564
- Пневмония 529
 - диагностика 531, 532
 - дифференциальная диагностика с неинфекционными заболеваниями 534
 - затяжная 533
 - интерстициальная 563
 - интерстициальная: десквамативная 564
 - клинические проявления 530
 - лечение 532
 - осложнения 533
 - патогенез 530
 - связь с облитерирующим бронхолитом 510
 - стафилококковая, сопутствующий пневмоторакс 584
 - факторы риска 529
 - эозинофильная 527

- эпидемиология 529
этиология 529
- Пневмоперитонеум 119, 171
развитие 430
- Пневмоторакс 409, 584
вторичный 584
катамениальный 584
клинические проявления 585
лечение 585
напряженный 585
развитие 430
спонтанный 584
этиология 584
ятрогенный 584
- Подвздошная инвагинация 187
- Подвздошная кишка, атрезия 173, 174
- Подвздошно-ободочная инвагинация 187
- Подвздошно-подвздошно-ободочная инвагинация 187
- Подвывих зуба 137
- Поджелудочная железа
агенезия 290
анатомия 289
киста 300
кольцевидная 172, 173, 290
ложная киста 299
недостаточность 292
 диагностические тесты 219
 изолированная недостаточность ферментов 293
 лечение 294
 мальабсорбция 232
 муковисцидоз 293
 при муковисцидозе 541, 545
 связанные синдромы 293
 синдром Пирсона 293
 синдром Швахмана–Даймонда 293
 стеаторея 219
опухоли 300
оценка функции 292
поражение: при муковисцидозе 544
развитие 163
раздвоенная 290
рак 300
ферменты
 заместительная терапия 294
 заместительная терапия при муковисцидозе 556
 недостаточность 293
 секреция 291
- экзокринная часть
заболевания 292
 пороки развития 290
 физиология 291
эктопические фрагменты 290
эмбриология 289
- Подклапанный аортальный стеноз 676
- Подкожная эмфизема 508
- Поднижнечелюстные железы, увеличение 140
- Подростки
дефицит железа 851
серповидноклеточная анемия 873
сколиоз идиопатический 593
- Подскладочная гемангиома, врожденная 495
- Подскладочный стеноз, врожденный 488
- Пойкилоцитоз наследственный 863, 864
- Поисковый рефлекс 59
- Полигенного наследования ожирения модели 82
- Поликистоз почек
с аутосомно-доминантным типом наследования:
сопутствующие кисты печени 375
с аутосомно-рецессивным типом наследования:
сопутствующие кисты печени 375
- Полиморфная глиобластома 1009
- Полинейронная иннервация мышечных волокон, у новорожденных 404
- Полипоз семейный, синдромы 275, 276
- Полипы
антрохоанальные 449, 450
носа 449
пазух решетчатого лабиринта 450
ретроназальные 450
- Полиспленизм врожденный 960
- Полисплении синдром 725, 726
- Политопная предсердная тахикардия 754
- Полицитемия
вторичная 898
 гипоксическая 898
 при дефектах сердечно-сосудистой системы 898
 при легочных заболеваниях 898
 при частичной обструкции почечной артерии 898
дифференциальная диагностика 899
истинная 898
истинная: диагностика 898
опухоли 899
первичная 897
последовательное определение 899
при пороках сердца 634
- Полное парентеральное питание и заболевания печени 355
- Полное смешение крови 718, 722
- Половое развитие при муковисцидозе 544, 558
- Положение тела, изменение, при гастроэзофагеальном рефлюксе 154
- Полость рта 121
аллергическая реакция 212
гигиена 134
заболевания
 мягких тканей 138
 связанные синдромы 129
 сопутствующие заболевания 124, 125
кандидоз 138
- Помпе болезнь 782
- Понос
натриевого типа, врожденный 239

- Поражение клапана легочной артерии 774
- Поражение трехстворчатого клапана 773
- Портальная гипертензия 379
- диагностика 381
 - заболевания печени 312
 - клинические проявления 381
 - кровотечение из вен пищевода 158, 379
 - лечение 382
 - определение 158
 - патофизиология 380
 - прогноз 383
 - установка шунта 380, 383
 - этиология 379
- Портокавальное шунтирование, при портальной гипертензии 380
- Посев содержимого пазухи носа, диагностика синусита 455
- Послеоперационная грыжа 396
- Послеоперационное лечение, при операциях на сердце 739, 740
- Посткардиотомный синдром 743
- перикардит 790
- Постнагрузка, снижающие препараты, при сердечной недостаточности 800
- Постнагрузка и ударный объем 803
- Пот
- исследование, при муковисцидозе 544
- Потовые железы
- поражение: при муковисцидозе 544
- Потта опухоль, при синусите 457
- Почечная анемия 841
- Почечноклеточный рак 1023
- Почки
- артериальная гипертензия 815
 - заболевания: связанная анемия 896
 - новообразования 1019
 - патология: при заболеваниях печени 313
 - поликистоз: с аутосомно-доминантным типом наследования: сопутствующие кисты печени 375
 - поликистоз: с аутосомно-рецессивным типом наследования: сопутствующие кисты печени 375
 - поражение: после операций на сердце 743
 - поражение: после трансплантации сердца 807
- Правая коронарная артерия
- аномальное отхождение от легочного ствола 731
- Правосторонняя дуга аорты 728
- при тетраде Фалло 691
- Правый желудочек
- гипертрофия: электрокардиография 630, 631, 632
 - двухкамерный 673
 - обструкция выходного отдела
 - при клапанном стенозе легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой 670, 671
 - при периферическом стенозе легочной артерии 675
 - при стенозе артериального конуса 674
- отхождение аорты и легочной артерии 691
- без стеноза легочного ствола 715
 - со стенозом легочного ствола 705
 - с транспозицией магистральных сосудов 716
- приобретенная полная атрезия выносящего тракта 700
- стеноз артериального конуса 673
- Преддверие влагалища, свищ 268
- Преднизолон
- при врожденной гипопластической анемии 838
 - при врожденной подскладочной гемангиоме 495
 - при гематурии 929
 - при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии 894
 - при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 951
 - при пароксизмальной ночной гемоглобинурии 867
- Преднизон
- при аутоиммунном гепатите 365
 - при болезни Крона 208
 - при идиопатическом легочном кровотечении и гемосидерозе 571
 - при неспецифическом язвенном колите 204
- Предсердия
- переключение: при транспозиции магистральных артерий 712
 - фибрилляция 755, 756
 - фибрилляция: при митральном стенозе 772
- Предсердная тахикардия
- политопная 754
 - эктопическая 754
- Предсердная экстрасистола 745, 750
- Предшественники мегакариоцитов 827
- Прекордиальная пульсация
- гипердинамическая 623
 - отсутствие 623
- Пренатальная диагностика муковисцидоза 546
- Пренатальный фиброэластоз 785
- Преобладание правых отделов сердца 629
- Прерванная дуга аорты 680, 684
- Приапизм, при серповидноклеточной анемии 873
- Привратник
- атрезия 168
 - стеноз 165
 - стеноз: гипертрофический 165, 167
- Придаточные пазухи носа
- анатомия 445
 - состояние при муковисцидозе 541
- Прикус
- закрытый 126
 - нарушение 124, 126
 - открытый 125
 - перекрестный 125
 - угловая классификация 125, 126
- Примитивная нейроэктодермальная опухоль 1010

- периферическая 1031
- супратенториальная 1011
- Приобретенные тромботические нарушения 940
 - лечение 942
- Приобретенный стеноз гортани и трахеи 491
- Приступообразная рвота 111
- Пробы с физической нагрузкой
 - при респираторных заболеваниях 432
 - при сердечно-сосудистых заболеваниях 638
- Проводимость дыхательных путей 431
- Провокационные пробы, при пищевой аллергии 213
- Проволочные спирали, при инвазивной катетеризации сердца 643
- Прогнатия 125, 126
- Прогрессирующая облитерирующая холангиопатия 324
- Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 324
- Продольные подногтевые кровоизлияния 764
- Продукты
 - группы 53, 54
 - нормы потребления 53, 54, 69, 70
 - пищевая пирамида 69
- Прокаинамид
 - при аритмиях 746
- Прокинетики, при гастроэзофагеальном рефлюксе 155
- Проклятия Ундины синдром 422, 599
- Проктит язвенный 200, 202
- Проктоколит аллергический 213
- Пролапса митрального клапана синдром 689
- Пролапс митрального клапана 688
- Промежностный свищ 268, 269, 270
- Промежуточная талассемия 883
- Пропранолол при аритмиях 748
- Прорезывание зубов 121, 122, 134
 - интранатальное 124
 - позднее 124, 129
- Простагландин E1, инфузия
 - при аномальном впадении легочных вен 718
 - при атрезии легочного ствола 701
 - при атрезии ствола легочной артерии 699
 - при атрезии трехстворчатого клапана 703
 - при коарктации аорты 682
 - при тетраде Фалло 696
 - при транспозиции магистральных сосудов 711
 - при транспозиции магистральных сосудов: с дефектом межжелудочковой перегородки 706
- Протеин С
 - активация: при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 947
 - активация: резистентность 923, 939
 - функции 917, 919, 920
- Протеин S
 - дефицит 939
 - функции 917, 920
- Протеин С
 - гомозиготный дефицит 939
- Противовоспалительные средства
 - при муковисцидозе 553
- Проток
 - артериальный 610
 - закрытие 612
 - открытый 611
 - венозный 610
 - венозный: закрытие 611
- Протоонкоген 971
- Протриптилин при обструктивном апноэ во сне 472
- Протромбин
 - дефицит 933
 - функции 917, 919
- Протромбиназный комплекс 917, 919
- Протромбиновое время 922
- Протромбиновый ген, мутация 923, 939
- Протромбиновый комплекс
 - концентрат 932
- Профилактика травм зуба 138
- Прямая кишка
 - атрезия 268
 - выпадение 274
 - выпадение: при муковисцидозе 557
 - инородные тела 191
 - пороки развития 267
 - рак 1045
 - эмбриология 267
- Прямое исследование газообмена 428
- Прямокишечно-влагалищный свищ 269
 - при болезни Крона 206
- Прямокишечно-мочепузырный свищ 268
- Прямокишечно-уретральный свищ 268
- Псевдожелезистый период морфогенеза легких 398
- Псевдоспленомегалия 959
- Психологическая помощь
 - при болезни Крона 210
 - при неспецифическом язвенном колите 204
- Псоас-абсцесс 206, 391
- Пузатости признак у мышей, связь с ожирением 80
- Пузырный проток 302
- Пульпа 132
- Пулпит 132, 133
- Пульс
 - в яремной вене 622
 - парадоксальный 409, 788
 - частота 619
 - частота: в покое 620
- Пуркенье клетки, опухоль 791
- Пучковидная энтеропатия 234
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор
 - миокардит 785
- Р**
- Рабдомиома 791
- Рабдомиосаркома 1024
 - альвеолярная 1024

- ботриоидная 1024
- недифференцированная 1024
- плеоморфная 1024
- эмбриональная 1024, 1025
- Радиоаллергосорбентный тест, при пищевой аллергии 214
- Радиочастотная абляция дополнительного пути проведения, при аритмии 754
- Раздвоенная поджелудочная железа 290
- Раздражительность, при железодефицитной анемии 852
- Раздувание крыльев носа 445
- Разрыв альвеол, при пневмомедиастинуме 587
- Рак
 - бронхогенный 496
 - вирусные факторы 975
 - геномный импринтинг 975
 - гистологическое строение 979
 - диагностика 976
 - желудка 278
 - заболеваемость в зависимости от возраста 966, 967, 968
 - кишечника 200, 278
 - клинические проявления в зависимости от возраста 978
 - костей 1027, 1028
 - крови, см. Лейкоз; Лимфома
 - легкого 579
 - лечение 980
 - комплексное 981, 982
 - лучевая терапия 987, см. также Лучевая терапия
 - паллиативное 989
 - побочные эффекты 986
 - поздние побочные эффекты 988
 - ранних побочных эффектов 987
 - химиотерапия 983, 984, 985, см. также Химиотерапия
 - хирургическое 987
 - медулярный, связанная диарея 280
 - молекулярная и клеточная биология 971
 - надпочечников 1045
 - носоглотки 1045
 - обучение детей и родителей 980
 - онкогенез 971
 - онкогенез: двухэтапная модель Кнудсона 972
 - осложнения со стороны дыхательной системы 599
 - печени 1041
 - печеночноклеточный 1041
 - поджелудочной железы 300
 - поздние побочные эффекты 966, 988
 - после трансплантации сердца 808
 - почечноклеточный 1023
 - прямой кишки 1045
 - ранние побочные эффекты 987
 - ранняя диагностика 979
 - симптомы и признаки 976
 - симптомы и признаки: редкие 976
 - синдромы с повышенным риском новообразований 972, 973
 - смертность 981
 - стадии опухоли 979, 980
 - теломераза 975
 - толстой кишки 1045
 - факторы риска 969, 970
 - физикальное обследование 977, 978
 - щитовидной железы 1044
 - эпидемиология 966, 967, 968
 - яичка 1038
 - яичника 1038
- Ранитидин, при язвенной болезни желудка 196
- Ранний детский кариес 131, 132
- Распада опухоли синдром 987
- Растворы для оральной регидратации, при диарее 248
- Растворы для перорального введения, см. также Инфузионная терапия; Регидратация
- Растелли операция 705
- Расчетная средняя потребность (РСП) 47, 53
- Расширение межреберных промежутков 413
- Расщелина
 - гортани, задняя 489
 - гортанотрахеопищеводная 489
 - грудины 592
- Расщелина губы и нёба 125, 126
- Расщелины ларинготрахеопищеводные 148
- Рахит 99, 100, 101, 102
 - витамин D-зависимый: нарушение всасывания кальция 239
 - витамин D-зависимый: стоматологические проблемы 125
 - при абеталипопротеидемии 237
- Рахитические четки 101, 102
- Рашкинда операция, при транспозиции магистральных артерий 711, 712
- Рвота
 - без примеси желчи: диагностика 165
 - без примеси желчи: при стенозе привратника 165
 - дифференциальная диагностика 110
 - кровавая 116
 - обусловленная обструкцией ЖКТ 109, 111, 112
 - приступообразная 111
 - при болезни Вольмана 235
 - при остром панкреатите 296
 - при употреблении инфицированной пищи и воды 249, 250
 - при язвенной болезни 193
 - связанная диарея 247
 - у детей первого года жизни 66
 - этиология 109, 111, 112
- Реактивность дыхательной системы, различия у детей и взрослых 404
- Реберно-грудинные сочленения, утолщение
 - при рахите 101, 102
 - при цинге 97

- Ребра, врожденные аномалии 594
- Ревматические пороки сердца 770
- Ревматический кардит
кардиомиопатия 778
- Регидратация
при белково-энергетической недостаточности 77
при диарее 248
- Региональный газообмен, измерение 431
- Регионарный лимфаденит 964, 965
- Регулятор мембранной проводимости 538, 539
- Регуляция дыхания 401
и дыхательный центр головного мозга, отрицательная обратная связь 402
- Регуляция потребления пищи при ожирении 81, 82
- Резистентность дыхательных путей 408
- Резистентность к активированному протеину С 923, 939
- Рейе синдром 358
дифференциальная диагностика 359
классический 359
- Ректальная манометрия, при болезни Гиршспрунга 183
- Релаксация диафрагмы 395
- Ремиссия при раковых заболеваниях
индукция 993
поддержание 993
- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, стимуляция 815
- Рентгенография
верхних дыхательных путей 429
грудной клетки 429
после трансплантации сердца 806
при аномалии Тауссиг-Бинга 716
при аномалии Эбштейна 708
при аномальном начале коронарных артерий 730
при аортальной недостаточности 773
при аортальном стенозе 677
при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
при атрезии ствола легочной артерии 699
при атрезии трехстворчатого клапана 703
при болезни Помпе 782
при врожденной митральной недостаточности 688
при врожденном митральном стенозе 685
при гипертрофической кардиомиопатии 781
при дефектах межпредсердной перегородки по типу ostium secundum 654
при дефектах предсердно-желудочковой перегородки 658
при дефекте межжелудочковой перегородки 662
при дивертикуле левого желудочка 733
при дилатационной кардиомиопатии 777
при заболеваниях перикарда 788, 789
при заболеваниях сердца 627
при клапанном стенозе легочной артерии 672
при коарктации аорты 681
при легочной венозной гипертензии 685
при легочной гипертензии 734
при митральной недостаточности 771
при митральном стенозе 772
при общем аортолегочном стволе 720
при открытом артериальном протоке 667
при периферическом стенозе легочной артерии 675
при полном аномальном впадении вен 717, 718
при пролапсе митрального клапана 688
при сердечной недостаточности 795
при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
при синдроме Эйзенменгера 736
при тетраде Фалло 693
при транспозиции магистральных артерий 706, 711, 714, 715
при единственном желудочке 721
- диагностика цинги 98
интраоральная 142
панорамная 141
пищевода 145
полости носа и придаточных пазух 429
при болезни Гиршспрунга 184
при болезни Крона 207
при гистиоцитозе 1047, 1048
при диафрагмальной грыже 392, 393
при заболеваниях зубов 141
при заболеваниях печени 316
при инвагинации кишки 188
при кишечной непроходимости 171
при лимфогранулематозе 998, 999
при лимфомах 1002
при мальабсорбции: живота в прямой проекции 222
при мальабсорбции: с барием 222
при нейробластоме 1015
при новообразованиях гонад и герминогенных опухолях 1040
при новообразованиях костей 1028, 1033
при новообразованиях печени 1041
при обструкции двенадцатиперстной кишки 172
при онкологических заболеваниях 978
при опухолях почек 1020
при опухолях щитовидной железы 1044
при остром лимфобластном лейкозе 993
при остром панкреатите 296
при раке носоглотки 1045
при ретинобластоме 1038
при стенозе привратника 166, 167
с барием 145, 429
с барием: при гастроэзофагеальном рефлюксе 153
цефалометрическая 141
- Рентгеноконтрастные исследования, при респираторных заболеваниях 429
- Рентгеноскопия
при респираторных заболеваниях 429
при сердечно-сосудистых заболеваниях 641

- Рептилазное время 922
- Реснички дыхательных путей, характеристика 560
- Респиратор
- боксовый 601
 - кирасный 601
- Респираторные заболевания, см. Дыхательная система, заболевания
- Респираторный синцитиальный вирус, возбудитель бронхиолита 499
- Рестриктивные нарушения дыхания 408, 409
- дифференциальная диагностика 412, 413
 - клинические признаки 410
- Ретикулоциты
- нормальный уровень 835
 - созревание 858
- Ретинобластома 1037
- трилатеральная 1038
 - экзофитная 1037
 - эндофитная 1037
- Ретрогнатия 125, 126
- Ретроназальные полипы 450
- Рефлекс
- глотательный 59
 - изгнания молока 59
 - поисковый 59
 - сосательный 59
- Рефлюкс-ларингит 156
- Рефлюкс-эзофагит 152
- бронхолегочная дисплазия 590
- Рецидивирующая грыжа 288
- Рецидивирующая инвагинация 188
- Рецидивирующий паротит 140
- Рецидивирующий фарингит 460
- Речь, дефекты
- из-за небно-глоточной несостоятельности 128
 - из-за расщелины губы и неба 128
- Рибавирин, при бронхиолите 501
- Рибавирин, при гепатите С 346
- Рибофлавин 86, 92
- безопасный максимальный уровень потребления 50
 - недостаточность 92
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Риделя доля 309
- Рид-Штернберга клетки 998
- Ринит
- вирусный 450
 - лекарственный 453
- Ринорея, при ОРЗ 453
- Риносинусит 450
- Ритм
- галопа
 - после трансплантации сердца 806
 - при аномальном начале коронарных артерий 730
 - при аускультации 623
 - при дилатационной кардиомиопатии 779
 - при легочной гипертензии 734
 - при миокардите 783
 - при полном аномальном впадении легочных вен 717
 - при сердечной недостаточности 795
 - дыхания 413, 428
 - дыхания: регуляция 402
 - сердечный: АВ-узловой, ускоренный 755
 - сердечный: миграция водителя 745
 - сердца: нарушения, см. Аритмии
 - сердца: послеоперационные нарушения 742
 - сердца: электрокардиография 631
- Ритуксимаб
- при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии 895
- Робена синдром 129
- Розенталя волокна 1008
- Романо-Уорда синдром 757
- Росса операция 679
- Рост
- задержка: после трансплантации сердца 807
 - задержка: при муковисцидозе 558
 - задержка: при тетраде Фалло 693
 - измерение, диагностика сердечных заболеваний 619
- Рот
- нормальное анатомическое строение 106
 - окопный 135
- Ротавирус, вакцинирование и риск инвагинации 187
- Ротмунда-Томсона синдром 1028
- Ротоглоточная дисфагия 108
- Ротора синдром 332
- Рубцовая стриктура, сужение пищевода 149
- С**
- Саливография 523
- Сальник, пороки развития 387
- Самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением через маску
- при обструктивном апноэ во сне 471
 - при отеке легких 519
- Сантмейера рефлекс 144
- Саркома
- ботриоидная 1025
 - гранулоцитарная 994
 - мягких тканей 1024
 - мягких тканей: характерные признаки 1026
 - остеогенная 1028
 - сердца 792
 - Юинга 1028, 1031
 - Юинга: семейство опухолей 1031
- Саркоплазматической ретикулум 608
- Сахаразы-изомальтазы недостаточность, сопутствующая мальабсорбция 236
- Сахароза и образование кариеса 130, 131, 134

Сброс крови

- внутрисердечный, с легочным стенозом 674
- послеоперационные осложнения 697
- слева направо
 - при дефектах АВ-перегородки 657, 658
 - при дефекте аортолегочной перегородки 668
 - при дефекте межжелудочковой перегородки 660, 661
 - при дефекте по типу ostium secundum 653
 - при надгребневом дефекте межжелудочковой перегородки с недостаточностью аортального клапана
 - при открытом артериальном протоке 666
 - при открытом овальном окне 650, 653
 - при разрыве аневризмы синуса Вальсальвы 669
 - при частичном аномальном впадении легочных вен 656
- справа налево 651
 - при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
 - при атрезии трехстворчатого клапана 702
 - при дефектах АВ-перегородки 657
 - при клапанном стенозе легочной артерии 671
 - при коарктации аорты 680
 - при первичной легочной гипертензии 734
 - при полном аномальном впадении легочных вен 717
 - при при аномалии Эбштейна 708
 - при сердечной недостаточности 800
 - при синдроме Эйзенменгера 735
 - при тетраде Фалло 691
 - через овальное окно 671

Свежезамороженная плазма, переливание 913

- новорожденным 913, 914
- при дефиците антиплазмина или ингибитора активатора плазминогена 934
- при дефиците протейна С 939
- при дефиците протромбина 933
- при дефиците фактора V 933
- при дефиците фактора X 932
- при дефиците фактора XI 932
- при дефиците фактора XIII 934
- при дефиците фибриногена 933

Свертывание

- диссеминированное внутрисосудистое 941, 947
- каскад 917
- нарушения
 - анамнез 920
 - дефицит факторов, см. Фактор свертывания, дефицит
 - переливание свежемороженой плазмы 913
 - переливание тромбоцитов 909, 910
 - при заболеваниях печени 945
 - у новорожденных 923, 924
 - физикальное обследование 920
 - оценка 921, 924

приобретенные ингибиторы 946

факторы 916, 919

физиология 915, 916, 917

Светолечение, при синдроме Криглера–Найяра 331

Свистящее дыхание, см. также Хрипы

вызванное внелегочными заболеваниями 598

при аномалиях трахеи и бронхов 493

при бронхолите, рецидивы 500

рецидивирующее или упорное 476

при муковисцидозе 542

у грудных детей 502

Свищ

артериовенозный 811

внутричерепной 811

коронарный 669

легочный 731

периферический 812

печени 812

бронхиобилиарный 517

кишечно-пузырный, при болезни Крона 206

между прямой кишкой и влагалищем, при болезни Крона 206

между прямой кишкой и мочевым пузырем 268

между прямой кишкой и мочеиспускательным каналом 268

между сегментами тонкой кишки, при болезни Крона 206

между тонкой и толстой кишкой, при болезни Крона 206

перианальный 206, 273

преддверия влагалища 268

промежности 268, 269, 270

прямокишечно-влагалищный 269

тонкокишечный, на передней брюшной стенке при болезни Крона 206

трахеопищеводный 146, 147, 398

Сдавление пищевода извне 148

Сегмент ST

депрессия 633

патология 633

Секвестрация крови в селезенке

и тромбоцитопения 953

при серповидноклеточной анемии 873

Секвестрация легких 514

Секреторная диарея 112, 113, 253

при гормонсекретирующих опухолях 280

Секреция в кишечнике 254

Секреция в кишке 252

Селезенка

анатомия 958

врожденное отсутствие 960

гиперфункция 959

гипофункция 960

добавочная 960

инфаркт, при серповидноклеточной анемии 871

киста 960

- обследование 959
- поражение, при серповидноклеточной анемии 873
- развитие 958
- разрыв 960, 961
- спленэктомия 961
- травма 961
- увеличенная 959
- функция 959
- Селен
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Семейная гипобеталипопротеидемия 238
- Семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз 1046
- Семейство опухолей саркомы Юинга 1031
- Семенной канатик, гидроцеле 282, 283
- Семинома 1040
- Сеннинга операция 712
- Сепсис бактериальный и заболевания печени 355
- Сердечная недостаточность 793
 - диагностика 619, 795
 - инфекции 743
 - клинические проявления 794
 - лечение 796
 - агонисты - и -адренорецепторов 801
 - бета-блокаторы 801
 - дигитализация 797
 - диета 796
 - диуретики 799
 - дозы препаратов 798
 - ингибиторы АПФ 800
 - ингибиторы фосфодиэстеразы 801
 - общие мероприятия 796
 - препараты, снижающие постнагрузку 800
 - неврологические расстройства 743
 - поражение почек 743
 - послеоперационная 742
 - послеоперационная: при тетраде Фалло 697
 - при врожденных пороках сердца 650
 - при дилатационной кардиомиопатии 777
 - при миокардите 783
 - при муковисцидозе 555
 - при общем аортолегочном стволе 719
 - при открытом артериальном протоке 668
 - при тетраде Фалло 695
 - при фиброзластозе эндокарда 786
 - при эндокардите 764
 - сердечный выброс 793
 - с высоким сердечным выбросом 794
 - этиология 795
- Сердечная перегорodka, образование 604, 605
- Сердечная петля, образование 604, 605
- Сердечная функция
 - диагностика в М-режиме 635
 - изменения в процессе развития 608
- Сердечно-легочная система
 - функции: после трансплантации легких и комплекса сердцелегкие 810
- Сердечно-сосудистая система
 - заболевания, связанная полицитемия 898
 - обследование 613
 - гематологические исследования 633
 - изотопная вентрикулография 639
 - катетеризация 640, 641, 642, 643
 - компьютерная томография 639, 640
 - магнитно-резонансная томография 639
 - нагрузочные тесты 638
 - радионуклидная ангиография 639
 - рентгенография 627, 628
 - сбор анамнеза 614
 - сцинтиграфия с таллием 639
 - физикальное 619, 622
 - электрокардиография 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634
 - эхокардиография 634, 635, 636, 637
 - перестройка кровообращения от системы плода к системе новорожденного 609, 610
 - развитие 603, 604, 607
- Сердечный выброс
 - высокий 794
 - новорожденного 611
 - оценка методом термодилуции 641
 - плода 611
 - при кардиогенном шоке 802
 - при сердечной недостаточности 793
 - при физической нагрузке 638
- Сердечный горб 623
- Сердечный цикл 623
- Сердце
 - аномальное положение 725, 726
 - аускультация 623
 - блокада
 - врожденная 758, 759
 - послеоперационная 759
 - послеоперационная: при врожденных пороках сердца 739
 - послеоперационная: при тетраде Фалло 698
 - врожденные пороки 645
 - аритмии 648
 - беременность 647
 - генетическая консультация 647
 - генетическая основа 646, 648
 - диагностика 613, см. также Сердечно-сосудистая система, обследование
 - другие аномалии 728
 - и кровообращение плода 645
 - кардиомиопатии 648
 - классификация 649
 - лечение 738, 740
 - нецианотические 650
 - нецианотические: обструктивные 670

- нецианотические: сердечная недостаточность 650
нецианотические: со сбросом крови слева направо 652
нецианотические: с недостаточностью клапанов 651, 687
нецианотические: с увеличенной нагрузкой давлением 651
нецианотические: с увеличенной нагрузкой объемом 650
обследование 649
полицитемия 634
половые различия 647
послеоперационный уход 739, 740
распространенность 645, 646
связанные врожденные аномалии 615
синдром САТСН22 646, 648
структурные 648
с коарктацией аорты 684
цианотические 651
цианотические: внесердечные осложнения 737
цианотические: дифференциальная диагностика 690
цианотические: обследование 689
цианотические: со сниженным легочным кровотоком 652, 690
цианотические: с увеличенным легочным кровотоком 652, 709
этиология 646
- дифференцировка 608
единственный желудочек 720
заболевания
 врожденные: цианотические: и заболевания печени 355
 и заболевания печени 355
 сердечная недостаточность: и заболевания печени 355
- катетеризация 640, 641, 642, 643
максимальная ширина 627
морфогенез 603
опухоли 791
поражение: при системных заболеваниях 617
пороки развития: поражение дыхательных путей 493
- приобретенные заболевания 762
 диагностика 613, *см. также* Сердечно-сосудистая система, обследование
 ревматические пороки 770
 эндокардит 763
- развитие 603, 604, 607
размер: рентгенологическое исследование 627, 628
размер: физикальное обследование 623
синдром гипоплазии левых отделов 722, 724
сотрясение, внезапная смерть 760
тампонада 787
тоны: аускультация 623
тоны: описание 623
трансплантация 804
трансплантация: комплекса сердце-легкие 809
трансплантация: при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
увеличение 623, 627, 628
физикальное обследование 619
шумы, *см. также* Шумы сердца
шумы: аускультация 625
шумы: описание 625
эктопия 732
- Серозно-фибринозный плеврит 581
Серповидноклеточная анемия
 гемолитическая анемия 870
 гомозиготность по гемоглобину S 870
 диагностика 874, 875
 дифференциальная диагностика 874
 и заболевания печени 355
 клинические проявления 871
 лабораторные исследования 872, 874
 лечение 875
 носительство 877
 осложнения 870, 871
 острый грудной синдром 871
 патофизиология 870
 приступы острой боли 871
 синдром ладонь—стопа 871
 эпидемиология 869
- Серповидноклеточные синдромы 876
Сертоли клетки, опухоль 1040
Серых тромбоцитов синдром 956
Сигнальный белок агути, при ожирении 81, 82
Сидеробластная анемия 855
 врожденная 855
- Синоатриальная блокада 758
Синовиальная саркома 1026
Синусит
 внутричерепные осложнения 456
 острый бактериальный 454
 при ОРЗ 454
 хронический 455
- Синусовая аритмия 744, 745
Синусовая брадикардия 745
Синхронизированная электрическая кардиоверсия, при наджелудочковой тахикардии 753
Системного воспалительного ответа синдром, при остром панкреатите 296
Систолическая перегрузка 632
Систолический шум 625
 при тетраде Фалло 693
 сочетание с диастолическим 625
- Систолодиастолический шум 625
Сифонное дренирование плевральной полости, подвздоное, при пневмотораксе 586
Скарлатина 458
Складчатый язык 140

- Склероз эндокардиальный 785
 Склерозирующий холангит 354
 первичный 354
 Сколиоз 593
 Скользящая грыжа 151
 Скорость выдоха, определение 412, 413, 430
 Слабости синусового узла синдром 759
 Слепой петли синдром, сопутствующая мальабсорбция 225
 Слепоободочная инвагинация 187
 Слизистая оболочка носа 445
 Слюнные железы
 заболевания 140
 увеличение 140
 Слюнные железы, состояние при муковисцидозе 542
 Смерть
 после трансплантации сердца 806, 807
 Смерть, внезапная
 новорожденных 435, 437, 440
 причины 760, 761
 профилактика 760
 Смешанная глиома 1009
 Смешанно-клеточный лимфогранулематоз 998
 Совместный сон ребенка с родителями и синдром внезапной детской смерти 438
 Согревание воздуха в дыхательных путях 424
 Солитарная костная киста 1035
 Солнечные протуберанцы, разрастание костной ткани 1030
 Соль, потеря при муковисцидозе 544, 558
 Соматостатинома, связанная диарея 280
 Сомнография, при обструктивном апноэ во сне и гиповентиляции 470
 Сон, условия, и риск развития СВДС 438
 Сопротивление дыхательных путей
 определение 431
 Сорбитол, вызванная диарея 253
 Сосание пальца, влияние на прикус 126
 Сосательный рефлекс 59
 Сосудистого сплетения опухоль 1010
 Сосудистое кольцо 493
 Сосудистые аномалии
 сдавление пищевода 149
 Сосудистые аномалии гортани 496
 Сосудистые заболевания
 легочное кровотечение 570
 Сосудистые нарушения 957
 приобретенные 957
 Сосудосуживающие средства
 интраназально, при ОРЗ 452
 Сотрясение зуба 137
 Сотрясение сердца 760
 Социально-экономический статус и риск развития СВДС 437
 Спайки тонкой кишки и непроходимость 186
 Спектроскопия, при заболеваниях сердца 639
 Спинной мозг, фиксация, и пороки развития прямой кишки и заднего прохода 270
 Спирометр 431
 Спиринолактон
 лечение асцита при холестазах у новорожденных 327
 Спиринолактон, при сердечной недостаточности 799
 Спланхноплевра 397
 Спленомегалия 959, 960
 застойная 960
 при наследственном сфероцитозе 864
 Спленэктомия 961
 показания 961
 послеоперационная антибиотикопрофилактика 961
 послеоперационные инфекции 961
 при врожденной гипопластической анемии 839
 при гиперспленизме 960
 при дефиците пируваткиназы 888
 при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии 895
 при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 951
 при наследственном сфероцитозе 864, 865
 при наследственном эллиптоцитозе 866
 при нестабильном гемоглобине 878
 при промежуточной талассемии 883
 частичная 962
 Спонтанный пневмоторакс 584
 Спру, сопутствующая мальабсорбция 234
 Срастание зубов 123
 Средиземноморская лимфома 231
 Средней доли правого легкого синдром 535
 Средний объем клетки (MCV)
 норма 835
 определение 826
 фетальный 826
 Срыгивание
 в норме 106
 у детей первого года жизни 62, 66
 этиология 110
 Стандарты диеты 48, 49, 53
 Старлинга принцип сопротивления, описание обструктивного апноэ во сне 467
 Старнса операция 708
 Стафилококковая пневмония, сопутствующий пневмоторакс 584
 Стафилококковый эндокардит 763, 767
 Стволовой клетки фактор 825, 827
 Стеаторея
 болезни Вольмана 235
 диагностика 217
 при абеталипопротеидемии 237
 при болезни задержки хиломикронов 238
 при заболеваниях печени и желчных путей 223
 при кишечной лимфангиэктазии 232
 при недостаточности поджелудочной железы 219

- при семейной гипобеталипопротеидемии 238
 при синдроме короткой кишки 226
 при эндокринных заболеваниях 234
- Стеноз**
 аортальный
 клапанный 676
 критический 676
 надклапанный 676, 679
 подклапанный 676
 аорты: критический 651
 артериального конуса правого желудочка 673
 врожденный подскладочный 488
 гортани 491
 гортани, перепончатый 489
 гортани и трахеи, приобретенный 491
 грушевидной (передней носовой) апертуры 447
 легочного ствола: с отхождением аорты и легочного
 ствола от правого желудочка 705
 легочной артерии
 критический 651
 периферический 675
 при транспозиции магистральных артерий с де-
 фектом межжелудочковой перегородки 705
 с внутрисердечным сбросом крови 674
 митральный 771
 митральный, врожденный 684
 субаортальный 678
 трахеи 491, 493
- Стеноз привратника** 165, 166, 167
 гипертрофический 165, 167
- Стенты внутрисосудистые** 643
- Стимуляция сердца, при АВ-блокаде** 759
- Стоматит, см. также Гингивит**
 афтозный 139
 Венсана 135
 герпетический 138, 139
 кандидозный 138
- Стоматоцитоз наследственный** 860, 864, 866
- Стрептококковый фарингит** 458
- Стрептококковый эндокардит** 763, 767
- Стридор**
 обструкция дыхательных путей 412
 определение 428
 при врожденном подскладочном стенозе 488
 при гастроэзофагеальном рефлюксе 156
 при ларингомалиции 488
 при обструкции верхних дыхательных путей 480
 при параличе голосовых связок 488
 рецидивирующий или упорный 477
- Стриктура пищевода** 155
- Структурные аномалии носа** 445
- Стул**
 в норме 107
 по типу смородинового желе 188
 увеличение объема при диарее 251
 у детей: вскармливаемых грудью 66
 у детей: вскармливаемых искусственно 66
 у детей: мягкий или понос 66
- Суайра–Джеймса синдром** 506
- Субаортальный стеноз** 678
- Субстанция Р и синдром внезапной детской смерти** 436
- Субстернальная пульсация** 623
- Судороги, витамин В₆-зависимые** 95
- Судороги, связанные стоматологические проблемы** 125
- Сужение пищевода изнутри** 149
- Сукральфат, при язвенной болезни** 196
- Сульфасалазин**
 при болезни Крона 208
 при неспецифическом язвенном колите 203
- Сурфактант** 399, 408, 427
 SP-B дефицит 567
 SP-C дефицит 568
 накопление, при легочном альвеолярном протеино-
 зе 565
 наследственные нарушения метаболизма белков 567
- Суставное кровотечение, при гемофилии** 926
- Сухие хрипы** 428
- Сухой плеврит** 580
- Сфероцитоз наследственный** 860, 862, 863, 864
- Сфинктер**
 Одди 302
 пищевода 143, см. также Верхний пищеводный
 сфинктер; Нижний пищеводный сфинктер
- Схваткообразная боль в животе при употреблении ин-
 фицированной пищи или воды** 249, 250
- Сцинтиграфия**
 легких 430
 печени 317
 пищевода 146
- Т**
- Талассемия** 880
 S0 870
 альфа 853, 884
 большая 853, 880
 гемоглобинопатия H 884
 гомозиготная 853, 880
 и заболевания печени 355
 классификация 881
 клинические проявления 880, 882
 лабораторные исследования 882
 лечение 882
 малая 883
 минимальная 883
 носительство 853, 883
 патофизиология 880
 промежуточная 883
 эпидемиология 880
- Тампонада сердца** 787
- Таурин**
 содержание в питательных смесях 62

- Тауссиг–Бинга аномалия 716
- Тахикардия
внутрипредсердная реципродная 755
диагностика 757
желудочковая 756
желудочковая: пируэтная 757
наджелудочковая пароксизмальная 751
предсердная: политопная 754
предсердная: эктопическая 754
- Тахипноэ
при бронхиолите 500
при пневмонии 531
- Телеангиэктатическая остеогенная саркома 1029
- Теломераза, роль в возникновении новообразований 975
- Тератома 1040
- Термическая (тепловая) амплитуда 895
- Термическая травма
связанная анемия 896
- Термодиллюции метод, оценка сердечного выброса 641
- Терморегуляция и синдром внезапной детской смерти 442
- Тестикулярная феминизация, при паховой грыже 285
- Тетания гипокальциемическая
обструкция дыхательных путей 483
- Тетания новорожденных 103
- Тетрада Фалло 690
диагностика 693
клинические проявления 692
нецианотическая 692
патофизиология 691
розовая 692
- Тиамин 86, 91
безопасный максимальный уровень потребления 50
зависимость 91
недостаточность 91
рекомендованная суточная норма 48
содержание в питательных смесях 62
- Тсбрамицин, при муковисцидозе 551
- Токсический зоб
диффузный, см. Грейвса болезнь
- Токсический миокардит 785
- Толстая кишка
полипы
аденоматозные 277
ювенильные 275
ювенильные: множественные 276
развитие 162, 165
рак 278, 1045
рак: при неспецифическом язвенном колите 200
удвоение 177
фиброзное поражение, после лечения недостаточности поджелудочной железы 294
функции 165
- Тонзиллит
осложнения 465
острый 463, 464
перитонзиллярная инфекция 465
хронический 463, 464, 465
- Тонзиллэктомия 464
осложнения 466
при обструктивном апноэ во сне 471
фарингит 460
- Тонкая кишка
непроходимость 173, 174
непроходимость: при муковисцидозе 556
непроходимость: спайки 186
переваривание и всасывание 163
развитие 162
- Тонкое мембранозное кольцо, сужение пищевода 149
- Тонкокишечный свищ на передней брюшной стенке, при болезни Крона 206
- Тоны сердца
изгнания 623
описание 623
- Торакоскопия 434
- Торакотомия, при пневмотораксе 586
- Торакцентез 434
диагностика плеврита 581
- Тощая кишка, атрезия 173
- Травма
зуба 136
зуба: профилактика 138
структур пародонта 137
- Транзиторная эритробластопения детей 840
- Транзиторное расслабление нижнего сфинктера пищевода 152
- Трансгенные модели ожирения 82, 83
- Трансмуральное давление 411
- Трансплантация
костного мозга, см. Костный мозг, трансплантация
при конституциональной панцитопении 903
при лейкозах у детей грудного возраста 996
при серповидноклеточной анемии 876
при талассемии 883
легких и комплекса сердце–легкие 809
выживаемость 809
иммуносупрессия 809
облитерирующий бронхолит 810
отторжение трансплантата 809
сердца 804
выживаемость 804
осложнения иммуносупрессии: задержка роста 807
осложнения иммуносупрессии: инфекции 806
осложнения иммуносупрессии: неврологические 808
осложнения иммуносупрессии: опухоли 808
осложнения иммуносупрессии: поражение почек 807
отбор реципиентов и доноров 804
отбор реципиентов и доноров: противопоказания 805

- отторжение трансплантата: острое 805
- отторжение трансплантата: хроническое 808
- показания 804
- при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723, 725
- реабилитация 808
- ход операции 805
- Трансплантация костного мозга и поражение печени 357
- Трансплантация печени 384
- Трансплантация стволовых клеток крови, см. Трансплантация костного мозга
- Транспозиция магистральных артерий
 - корригированная 714, 715
 - простая (изолированная) 710
 - с дефектом межжелудочковой перегородки 713
 - с дефектом межжелудочковой перегородки и стенозом легочной артерии 705
 - с отхождением аорты и легочной артерии от правого желудочка 716
 - типа d 709, 710
 - типа d: без дефекта межжелудочковой перегородки 710, 712
 - типа l 714, 715
- Трансудат 434
- Трансферрин
 - синтез печени 306
- Трансферрин, врожденное отсутствие, анемия 856, 885
- Трансфузионная терапия, см. Переливание
- Трансьюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, при портальной гипертензии 383
- Трахеит бактериальный 483, 487
- Трахеобронхиальный секрет, анализ 432
- Трахеобронхит, острый 497
- Трахеобронхомаляция 411
- Трахеомалация 493
 - вторичная 493
 - первичная 494
 - при хронической дыхательной недостаточности 600
- Трахеопищеводный свищ 146, 147, 398
- Трахеотомия
 - при ларинготрахеобронхите 485
 - при эпиглоттите 485
- Трахея
 - атрезия 493
 - врожденные аномалии 492
 - защитные механизмы 424
 - инородные тела 490
 - интубация: при ларинготрахеобронхите 485
 - интубация: при эпиглоттите 485
 - интубация: стеноз гортани и трахеи связанный 491
 - новообразования 496
 - стеноз 493
 - стеноз: приобретенный 491
- Трахеобронхиальный секрет, анализ
 - при хронической рецидивирующей аспирации 523
- Трентин (ТЕТА), при болезни Вильсона 334
- Трехстворчатый клапан
 - атрезия 702
- Трещина анальная 272
- Тригеминия 750
- Трикуспидальная недостаточность 689, 773
- Трилатеральная ретинобластома 1038
- Триозофосфатизомераз, дефицит или недостаточная активность, гемолитическая анемия 888
- Трипсин, секреция поджелудочной железой 291
- Трипсиноген, сывороточный уровень при недостаточности поджелудочной железы 219
- Триптофан, мальабсорбция 238
- Трихобезоары 191
- Тричера–Коллинза синдром 130
- Тромбастения Гланцмана 956
- Тромбин, функции 917, 918
- Тромбиновое время 922
- Тромбоз
 - артериальный: лечение 942
 - венозный: лечение 942
 - наследственная предрасположенность 938, 941
- Тромболитическая терапия 944
- Тромбопоэтин 825, 828
 - и количество тромбоцитов 949
- Тромботическая микроангиопатия 952
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 952
- Тромботические заболевания крови 915
 - обследование: анамнез 920
 - обследование: лабораторные исследования 921
 - обследование: физикальное 920
 - приобретенные 940
 - приобретенные: лечение 942
 - тесты на предрасположенность 923
- Тромбофлебит
 - лечение 942
- Тромбоцитарная болезнь Виллебранда 935, 938
- Тромбоцитарные нарушения 948
- Тромбоцитопеническая пурпура
 - аллоиммунная, новорожденных 954
 - идиопатическая 949
 - материнская 955
 - хроническая 951
 - тромботическая 952
- Тромбоцитопенические синдромы, врожденные 953
- Тромбоцитопения
 - X-сцепленная 953
 - амегакариоцитарная, при панцитопении 900, 902
 - врожденная амегакариоцитарная 953
 - вызванная лекарственными препаратами 952
 - неиммунная 952
 - новорожденных 954
 - переливание тромбоцитов 910
 - причины 949
 - при аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуре новорожденных 954

- при гемолитико-уремическом синдроме 952
- при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 949
- при нарушениях функции костного мозга 955
- при нарушениях функции тромбоцитов 955
- при раковых заболеваниях 987
- при секвестрации крови в селезенке 953
- при синдроме Казабаха–Мерритт 953
- при тромботической тромбоцитопенической пурпуре 952
- синдром Вискотта–Олдрича 953
- с отсутствием лучевой кости 953
- Тромбоцитопоз 827
- Тромбоциты
 - агрегация 917, 918, 949, 955
 - агрегация: определение 923
 - дефицит плотных гранул 956
 - наследственный дефицит накопительных гранул 956
 - неиммунное разрушение 952
 - переливание 909, 910
 - переливание: новорожденным 910
 - подсчет 949
 - продукция 949
 - серые, синдром 956
 - фетальные: концентрация 826
 - функции 921, 924
 - анализатор 921, 955
 - нарушения 955, 956
 - врожденные 956
 - лечение 957
 - приобретенные 955
- Тромбоэмболия легочной артерии 572
- и тромбоз глубоких вен 572
- Туберозный склероз 791
- Тучная мутация у мышшей, связь с ожирением 80
- Тюрко синдром
 - кишечный полипоз 276, 277
- Тяжелый острый панкреатит 296
- Тяжи брюшины, врожденные 387
- У**
- Увеличение лимфатических узлов средостения 149
- Увеличение сердца 623, 627, 628
- Увеличенный интервал Q–T
 - синдром внезапной детской смерти 442
- Увлажнение воздуха в дыхательных путях 424
- Увулопалатофарингопластика при обструктивном апноэ во сне 472
- Углеводдефицитного гликопротеида синдром 240
- Углеводороды, аспирация 520
- Углеводы
 - мальабсорбция 216
 - мальабсорбция: диагностика 220
 - мальабсорбция: при синдроме короткой кишки 226
 - метаболизм в печени 304
 - потребности организма 49
 - расщепление и всасывание 164
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62, 64
- Углерода монооксид, диффузионная способность 431
- Удаление зуба 137
- Удвоение
 - желудка 168
 - кишечника 177
 - толстой кишки 177
- Узелки
 - голосовых складок 494
 - Ослера 764
- Узелковый ларингит 494
- Уилки синдром 185
- Уильямса–Кэмпбелла синдром 535
- Ультразвуковое исследование
 - при заболеваниях печени 317
 - при инвагинации кишки 189
 - при мальабсорбции 222
 - при остром аппендиците 264
 - при остром панкреатите 297
 - при стенозе привратника 166, 167
- Уменьшение поверхности слизистой оболочки кишечника, вызванная диарея 254
- Уменьшения количества митохондрий синдром 361
- Уреазная проба, при инфицировании *H. pylori* 194
- Уремическая анемия 896
- Уремический перикардит 790
- Урсодезоксихолевая кислота, против зуда при холестазе у новорожденных 327
- Ускоренный АВ-узловой ритм 755
- Условия сна ребенка и риск развития СВДС 438
- Утолщение слизистой оболочки носа на снимке, синусит 455
- Ущемление грыжи 284
- повреждение выносящих протоков 288
- Ф**
- Фагоцитоз, легочный 426
- Факторы комплемента, синтез печенью 306
- Факторы риска СДВС
 - изменяемые 437
 - неизменяемые 437
- Факторы транскрипции
 - ядерные 608
- Фактор II, см. Протромбин
- Фактор IX
 - дефицит: при гемофилии 926, 929
 - рекомбинантный 929
 - функция 916, 917, 919
- Фактор V
 - дефицит 933
 - дефицит: сочетанный с дефицитом фактора VIII 933
 - функция 917
- Фактор V, при заболеваниях печени 315

- Фактор VI, дефицит 932
Фактор VIIa, концентрат 932
Фактор VIII
 дефицит: при болезни Виллебранда 936
 дефицит: при гемофилии 926, 929
 дефицит: сочетанный с дефицитом фактора V 933
 рекомбинантный 928, 929
 функция 916, 917, 919
Фактор V Лейден 923, 939
Фактор X
 дефицит 932
 функция 916, 917, 919
Фактор XI
 функция 919
Фактор XI, дефицит, при гемофилии 931
Фактор XII
 дефицит 932
 функция 919
Фактор XIII
 дефицит 934
 функция 917, 919
Фактор Виллебранда
 дефицит 935
 замещение 938
 функции 916, 917, 918
Фактор колониестимулирующий
 гранулоцитарный 825, 827
 гранулоцитарный: при панцитопении 903
 гранулоцитарный макрофагальный 825, 827
 при нейтропении 913
 при панцитопении 903
 макрофагальный 825, 827
Фактор роста
 характеристики 825
Фактор свертывания 919
 анализ 922
 взаимодействие 916
 витамин К-зависимый 945
 дефицит 919, 925
 дефицит: определение 927
 ингибиторы 946
 клиническая и лабораторная оценка 918, 920, 924
 нормальный уровень 924
Фактор стволовой клетки 825, 827
Фактор хемотаксиса нейтрофилов, отсутствие, связанные стоматологические проблемы 125
Фалло тетрада, см. Тетрада Фалло
Фанкони анемия 900, 902
Фарингит 457
 аденовирусный 458
 вирусный 458
 и тонзиллит: осложнения 465
 лимфодулярный 458
 рецидивирующий 460
 стрептококковый 458
 стрептококковый: рецидивирующий 460
Фарингоконъюнктивальная лихорадка 458
Фатерова ампула 302
Фенилэфрин, при носовом кровотечении 449
Фенитоин
 гипертрофия десен вызванная 135
 при аритмиях 746
Фенобарбитал, при синдроме Криглера–Найяра 331, 332
Феноксиметилпенициллин, при стрептококковом фарингите 459
Феохромоцитома 815
 связанная диареей 280
Ферментопатия 887
Ферменты, недостаточность
 мальабсорбция 235
Ферменты гексозомонофосфатного пути, дефицит, гемолитическая анемия 889
Ферменты гликолитические, дефицит, гемолитическая анемия 887
Фетальный гемоглобин 826, 830
 гемоглобинопатии 832
 постнатальное падение уровня 832
 при талассемии 880
 синдромы наследственного персистирования 879
Фетальный эндокардит 785
Фибрилляция
 желудочков 756
 предсердий 755, 756
 предсердий: при митральном стенозе 772
Фибриноген, см. Фактор I
Фибринолитическая система
 тесты 923
Фиброзная остеодисплазия 1036
Фиброзное поражение толстой кишки, после лечения недостаточности поджелудочной железы 294
Фиброз печени, врожденный 374
Фиброма 1035
 сердца 791
 хондромиксоидная 1034
Фибросаркома 1026
Фиброэластоз
 пренатальный 785
 эндокарда 677, 785, 786
Физикальное обследование
 при заболеваниях дыхательной системы 428
 при заболеваниях крови 920
 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы 619
 при новообразованиях 977, 978
 при хроническом кашле 474
 сердечно-сосудистой системы 622
Физиологическая анемия 633
Физиологическая анемия младенцев 843
 недоношенных 844
Физическая нагрузка
 непереносимость, вызванная внелегочными заболеваниями 598

- непереносимость при сердечной недостаточности 614
 после трансплантации легких и комплекса сердце-
 легкие 810
 пробы: при аортальном стенозе 677
 пробы: при респираторных заболеваниях 432
 пробы: при сердечно-сосудистых заболеваниях 638
- Фиксация спинного мозга и пороки развития прямой
 кишки и заднего прохода 270
- Филадельфийская хромосома 972, 995
- Фистулотомия, при перианальном свище 274
- Фитобезоары 191
- Флегмона
 глазницы, при синусите 456
 периорбитальная, при синусите 456
 перитонзиллярная 462, 465
- Флюороз 123
- Фолат
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Фолаты
 аномалии обмена, вызванные лекарственными сред-
 ствами 847
 врожденные аномалии обмена 847
 нарушение всасывания 846
 недостаточное поступление с продуктами питания
 846
- Фолацин 86
- Фолиевая кислота 96, см. также Фолаты
 врожденное нарушение всасывания 239
 дефицит: мегалобластная анемия 846
 дополнительное введение
 во время беременности 846
 при мегалобластной анемии 847
 при наследственном сфероцитозе 865
 при наследственном эллиптоцитозе 866
- Фоликулярный бронхит 511
- Фонтена операция 721
- Фонтена операция, модифицированная 704
- Фордайса болезнь 139
- Фосфоглицераткиназа, дефицит, гемолитическая ане-
 мия 889
- Фосфодиэстеразы ингибиторы, при сердечной недоста-
 точности 801
- Фосфор
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Фосфофруктокиназа, дефицит, гемолитическая анемия
 888
- Фрагментированный гемолиз 864, 896
- Франка–Старлинга кривая 793
- Франца опухоль 300
- Франческетти синдром 130
- Фридрейха атаксия
 кардиомиопатия 778
- Фронтит 456
- Фтор
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 для профилактики кариеса 133
 дополнительное введение при грудном вскармлива-
 нии 56
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Фульминантная печеночная недостаточность 369
- Функциональная остаточная емкость 409
- Функциональный гипоспленизм 960
- Функциональный запор 180
- Функция внешнего дыхания
 дифференциальная диагностика обструктивных и
 рестриктивных нарушений дыхания 409, 412, 413
 оценка 430
 клинические вопросы 431
 практические вопросы 431
 при интерстициальных заболеваниях легких 564
 при муковисцидозе 546
- Функция сердца
 диагностика в М-режиме 635
 изменения в процессе развития 608
- Фуросемид
 при сердечной недостаточности 799
- Х**
- Характер дыхания
 и афферентная импульсация 402
- Харрисона борозда 102
- Хартнупа болезнь 238
- Хейлит 140
- Хейнера синдром 213, 570
- Хенда–Шюллера–Крисчена болезнь 1046
- Хилезный асцит 388
- Хилоторакс 588, 697
- Химерный ген 972
- Химиотерапия 983, 984, 985
 побочные эффекты 986
 при астроцитомах 1008
 при гепатобластоме 1041
 при герминогенных опухолях 1040
 при герминогенных опухолях ЦНС 1012
 при лейкозах у детей грудного возраста 996
 при лимфогранулематозе 999
 при медуллобластоме 1011
 при меланоме 1045
 при нейробластоме 1018
 при неходжкинских лимфомах 1003
 при опухоли Вильмса 1021
 при опухоли Вильмса: резервные схемы 1023
 при опухоли ствола мозга 1013
 при опухолях гонад 1040
 при опухолях мозга 1008
 при опухолях мягких тканей 1026
 при опухолях сосудистого сплетения 1010

- при остеогенной саркоме 1030
- при остром лимфобластном лейкозе 992
- при остром миелоидном лейкозе 994
- при паренхиматозных опухолях шишковидной железы 1012
- при печеночноклеточном раке 1042
- при примитивных нейроэктодермальных опухолях 1011
- при рабдомиосаркоме 1026
- при раке надпочечников 1046
- при раке носоглотки 1045
- при раке прямой и толстой кишки 1045
- при ретинобластоме 1038
- при саркоме Юинга 1032
- при синдромах гистиоцитоза 1047, 1048
- при эпендимомах 1009
- Химотрипсин 291
- Хинидина глюконат при аритмиях 746
- Хинидина сульфат
 - при аритмиях 746
- Хирургическое лечение
 - неходжкинской лимфомы 1003
 - новообразований 987
 - при астроцитомах 1008
 - при гемангиоме 1043
 - при гепатобластоме 1041
 - при доброкачественных опухолях костей 1033
 - при корригированной транспозиции магистральных артерий 715
 - при лимфангиомах и лимфогенных кистах шеи 1044
 - при медуллобластоме 1010
 - при меланоме 1045
 - при нейробластоме 1018
 - при новообразованиях гонад и герминогенных опухолях 1040
 - при новообразованиях почек 1023
 - при опухолях мозга 1008
 - при опухолях мягких тканей 1026
 - при опухолях сосудистого сплетения 1010
 - при опухолях щитовидной железы 1044
 - при остеогенной саркоме 1030
 - при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза 716
 - при паренхиматозных опухолях шишковидной железы 1012
 - при рабдомиосаркоме 1026
 - при раке надпочечников 1046
 - при раке прямой и толстой кишки 1045
 - при сердечных заболеваниях: послеоперационный период 739, 740
 - при транспозиции магистральных артерий 714
 - при эпендимомах 1009
- Хита—Эдвардса классификация 735
- Хлорид
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Хлоридорей 239
- Хлорома 994
- Хлортиазид, при сердечной недостаточности 799
- Хоан атрезия 446
- Ходжкина болезнь 997
- Холангиография 317
- Холангиопатия прогрессирующая облитерирующая 324
- Холангит рецидивирующий 314
- Холедохоцеле 373
 - панкреатит сопутствующий 290
- Холера панкреатическая 300
- Холестаз 308
 - внепеченочный 319
 - внутрипеченочный 318, 319, 321, 323
 - внутрипеченочный: прогрессирующий 322
 - внутрипеченочный: прогрессирующий семейный 324
 - дифференциальная диагностика 312
 - новорожденных 318, 319
 - атрезия желчных путей, дифференциальная диагностика 324
 - лечение 326, 327
 - механизмы 318
 - обследование 320
 - определение 318
 - обусловленный полным парентеральным питанием 355
 - у детей старшего возраста 328
- Холестериновые камни в желчном пузыре 378
- Холецистит 378
 - острый некалькулезный 377
 - хронический калькулезный 378
- Холецистэктомия, при желчнокаменной болезни 378
- Холин
 - безопасный максимальный уровень потребления 50
 - рекомендованная суточная норма 48
 - содержание в питательных смесях 62
- Холодовых агглютининов синдром 895
- Холт—Орама синдром 655
- Хондробластома 1034
- Хондродисплазия
 - множественная экзостозная 1034
- Хондромалиция трахеи и бронха 493
- Хондромиксоидная фиброма 1034
- Хориокарцинома 1040
- Храп
 - при обструктивном апноэ во сне и гиповентиляции 468
- Хрипы, см. также Свистящее дыхание
 - влажные 428
 - вызванные внелегочными заболеваниями 598
 - дифференциальная диагностика 502
 - клинические проявления 504
 - лабораторные исследования 504
 - лечение 504

- обструкция дыхательных путей 412
 патофизиология 503
 при аномалиях трахеи и бронхов 493
 при хондромалии трахеи и бронха 494
 прогноз 505
 рецидивирующие или упорные 476
 сухие 428
 у грудных детей 502
- Хром**
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Хроническая болезнь легких недоношенных** 589
Хроническая диарея 248, 251
Хроническая дыхательная недостаточность 420, 599
Хроническая инвагинация 188
Хроническая псевдообструкция кишки 179
Хронический миелобластоз 995
 ювенильный 996
Хронический панкреатит 298
Хронический синусит 455
- Ц**
Целиакия 213, 215, 216, 217, 218, 227, 229
Цельвегера синдром
 при внутрипеченочном холестазае 322
Цемент 132
Центральная гигантоклеточная гранулема челюсти 141
Центральная нервная система, см. также Мозг
 опухоли 1004
Центральная нервная система, заболевания
 осложнения со стороны дыхательной системы 599
Центральное апноэ 599
Центральное венозное давление 622
Центральной гиповентиляции синдром 422, 599
Центральный шунт, см. Аортолегочный шунт
Церулоплазмин
 при болезни Вильсона 333
 синтез печенью 306
- Цефалометрическая рентгенография** 141
- Цианоз**
 атипичный 619
 вызванный внелегочными заболеваниями 598
 и аномальные гемоглобины 878
 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы 614, 619
 при наследственной метгемоглобинемии с дефицитом НАДФ-цитохром-*b5*-редуктазы 879
- Цианокобаламин** 87
 дефицит: мегалобластная анемия 847
 дефицит: проба Шиллинга 850
 дополнительное введение: при мегалобластной анемии 850
 дополнительное введение: при ювенильной пернициозной анемии 848
 нарушение всасывания 848
 недостаточное поступление с продуктами питания 848
 отсутствие внутреннего фактора 848
 отсутствие транспортного белка 849
- Цианотические пороки сердца**
 внесердечные осложнения 737
 дифференциальная диагностика 690
 обследование 651, 689
 патология других органов 740
 со сниженным легочным кровотоком 652, 690
 с повышением легочного кровотока 652, 709
- Цианотический порок сердца**
 и заболевания печени 355
- Циклоспорин**
 гипертрофия десен вызванная 135
 при неспецифическом язвенном колите 204
- Цилиарная дискинезия первичная** 560
Цилиндрический бронхоэктаз 535
Циметидин, при язвенной болезни желудка 196
Цинга 97, 98, 957
Цинготные четки 97
- Цинк**
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 нарушение всасывания 239
 при болезни Вильсона 334
 при ОРЗ 453
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62
- Цирроз** 308, см. также Печень, заболевания
 вторичный билиарный, при муковисцидозе 542
 индийский детский 335
- Цистатионурия, витамин В₆-зависимая** 95
Цистинурия 238
Цитомегаловирусная инфекция, передача с грудным молоком 57
Цитоплазматических включений микроворсинок болезнь, сопутствующая мальабсорбция 233
- Ч**
Частичная обструкция почечной артерии, полицистемия 898
Частота дыхания 428
Частота сердечных сокращений
 в покое 620
 нарушения, см. Аритмии новорожденных 619
 при тахикардиях 757
 электрокардиография 631
- Челюстно-лицевой дизостоз, поражение полости рта** 130
Челюсть, опухоли 141
Черджа–Строс синдром 528
Чреспищеводная эхокардиография 637
- Ш**
Швахмана–Даймонда синдром 293
 связанная анемия 902

- Швахмана синдром 254
- Шейки матки железы, состояние при муковисцидозе 542
- Шейная грыжа 516
- Шиллинга проба 850
- Шиллинга тест 221
- Шок кардиогенный 802, 803
- Шона синдром 679
- Шумы сердца
- аортальный 623
 - вибрирующий 626
 - голосистолический 625
 - диастолический 625
 - диастолический: убывающий 625
 - изгнания 625
 - мезодиастолический громкий 625
 - музыкальный 626
 - над венами 626
 - невинный 626
 - описание 625
 - пансистолический 625
 - при аномалии Тауссиг–Бинга 716
 - при аномалии Эбштейна 708
 - при аномальном начале коронарных артерий 730
 - при аортальном стенозе 677
 - при атрезии ствола легочной артерии 699
 - при атрезии трехстворчатого клапана 703
 - при дефектах предсердно-желудочковой перегородки 658
 - при дефекте межжелудочковой перегородки 662
 - при дефекте межпредсердной перегородки по типу ostium secundum 654
 - при дилатационной кардиомиопатии 779
 - при единственном желудочке 721
 - при коарктации аорты 681
 - при легочной гипертензии 734
 - при легочных артериовенозных анастомозах 732
 - при надгребневом дефекте перегородки 665
 - при общем аортолегочном стволе 719
 - при открытом артериальном протоке 666
 - при полном аномальном впадении легочных вен 717
 - при пролапсе митрального клапана 688
 - при сердечной недостаточности 795
 - при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
 - при стенозе легочной артерии 671
 - при тетраде Фалло 693
 - при транспозиции магистральных артерий 711, 713
 - систолический 625
 - систолический: при тетраде Фалло 693
 - систолический в сочетании с диастолическим 625
 - систолюдиастолический 625
- Шунт
- аортолегочный (центральный)
 - при атрезии легочного ствола: без дефекта межжелудочковой перегородки 701
 - при атрезии легочного ствола: с дефектом межжелудочковой перегородки 700
 - при тетраде Фалло 697
 - внутрисердечный, см. Сброс крови
 - Гленна 704, 721, 732
 - портокавальный, при портальной гипертензии 380
 - трансюгулярный внутривенный, при портальной гипертензии 383
- Щ**
- Щелочная фосфатаза, заболевания печени 315
- Щелочные ожоги пищевода 160
- Щитовидная железа, опухоли 1044
- Э**
- Эбштейна аномалия 689, 707
- Эзофагит 145
- инфекционный 157
 - лекарственный 157
 - при рефлюксе 155
 - рефлюкс 152
 - синдром Барретта 155
 - эозинофильный 156
 - эозинофильный: аллергический 212
- Эзофагоспазм 151
- Эйзенменгера синдром 735
- внесердечные осложнения 737
- Экзогенный аллергический альвеолит 525
- Экзокринная секреция поджелудочной железы 291
- Экзостоз 1033
- множественная хондродисплазия 1034
- Экзофитные опухоли 1037
- Эксудат 434
- Экстракардиальная патология 614
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- при диафрагмальной грыже 392
 - при дыхательной недостаточности 422
- Эктодермальная дисплазия 129
- Эктопическая предсердная тахикардия 754
- Эктопические фрагменты поджелудочной железы 290
- Эктопическое начало коронарной артерии из аорты с aberrантным направлением проксимальной части 731
- Эктопия сердца 732
- Эктопия яичек 282
- Эктрасистола 745
- желудочковая 750
 - предсердная 745, 750
- Экхимоз, см. Кровоизлияние(я)
- Эланаприл, при сердечной недостаточности 800
- Эластичность легочной ткани 407
- Электрические батареи, опасность при введении в полость носа 448
- Электрокардиография 628, 629, 630, 631
- блокада ножек пучка Гиса 632
 - возрастные изменения 628, 629, 630
 - диастолическая перегрузка 632

- зубец *T* 633, 634
 зубцы *P* 631
 интервал *P-R* 633
 интервал *Q-T* 633
 комплекс *QRS* 631, 632
 отклонение оси сердца вправо 629
 под нагрузкой 638
 после трансплантации сердца 806
 преобладание правых отделов сердца 629
 при аномалии Тауссиг–Бинга 716
 при аномалии Эбштейна 708
 при аномальном начале коронарной артерии 730
 при аномальном расположении сердца и синдромах гетеротаксии 727
 при аортальной недостаточности 773
 при аортальном стенозе 677
 при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
 при атрезии ствола легочной артерии 699
 при атрезии трехстворчатого клапана 703
 при болезни Помпе 782
 при врожденной митральной недостаточности 688
 при врожденном митральном стенозе 685
 при гиперкалиемии 631, 633, 634
 при гипертрофии желудочков 630
 при гипертрофии левого желудочка 630, 632
 при гипертрофии правого желудочка 630, 631, 632
 при гипертрофии предсердия 631
 при гипертрофической кардиомиопатии 781
 при гипокалиемии 633
 при дефектах АВ-перегородки 658
 при дефектах межпредсердной перегородки по типу *ostium secundum* 654
 при дефекте межжелудочковой перегородки 662
 при дивертикуле левого желудочка 733
 при дилатационной кардиомиопатии 777
 при единственном желудочке 721
 при клапанном стенозе легочной артерии 671, 672
 при коарктации аорты 681
 при легочной венозной гипертензии 685
 при легочной гипертензии 734
 при митральной недостаточности 771
 при митральном стенозе 772
 при общем аортолегочном стволе 720
 при открытом артериальном протоке 667
 при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза 715
 при перикардите 788
 при полном аномальном впадении вен 717
 при пролапсе митрального клапана 688
 при сердечной недостаточности 795
 при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
 при синдроме Эйзенменгера 736
 при тетраде Фалло 694
 при транспозиции магистральных артерий 706, 711, 714, 715
- сегмент *ST* 633
 систолическая перегрузка 632
 суточный мониторинг по Холтеру, при тахикардии 754
 ЧСС и ритм сердца 631
- Электрокардиостимуляция, при АВ-блокаде 759
- Электролиты
 безопасный максимальный уровень потребления 50
 дефицит: при муковисцидозе 544, 558
 потребности организма 52
 рекомендованная суточная норма 48
 содержание в питательных смесях 62, 64
- Элерса–Данло синдром 957
- Эллиптоцитоз наследственный 860, 864, 865
- Эмаль 132
 аномалия развития 123
 повреждение 136
 пятнистое поражение 123
- Эмболизация через катетер 812
- Эмболия, см. Тромбоз
 легочная: лечение 942
- Эмбриональная карцинома 1040
- Эмбриональная опухоль 966
- Эмбриональная саркома 1024
- Эмбриональные опухоли 1010
- Эмбриональный гемоглобин 830, 869
- Эмбриональный гемопоэз 824
- Эмбриональный гемостаз 923
- Эмбриональный период морфогенеза легких 397
- Эмпиема плевры 582
- Эмфизема 505
 буллезная 507
 врожденная долевая 506, 507
 и дефицит α_1 -антитрипсина 508
 обструктивная 506
 подкожная 508
- Эндартериит
 инфекционный: при открытом артериальном протоке 668
- Эндокардиальная перегородка, дефект 658, 659
- Эндокардиальная подушка, дефект 657
- Эндокардиальный склероз 785
- Эндокардиальный фиброз 677, 785, 786
- Эндокардит
 бактериальный 762, 763
 бактериальный: пороки сердца с высоким риском развития и связанные стоматологические проблемы 125
 бактериальный: при тетраде Фалло 695
 бактериемия 764
 грибковый 770
 диагностика 764
 инфекционный 762, 765
 клинические проявления 764, 765
 лечение 766, 767
 осложнения 766

- прогноз 766
- профилактика 768, 769, 770
- стафилококковый 763, 767
- стрептококковый 763, 767
- фетальный 785
- эпидемиология 763
- этиология 763
- Эндокринные заболевания
 - стеаторея связанная 234
- Эндокринные нарушения
 - при заболеваниях печени 313
- Эндокринные опухоли поджелудочной железы 300
- Эндокринные расстройства
 - артериальная гипертония 815
 - кардиомиопатия 778
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
 - при заболеваниях печени 318
 - при заболеваниях поджелудочной железы 299
 - при мальабсорбции 222
- Эндоскопическое исследование
 - при муковисцидозе 553
 - при эзофагите 146
 - при язвенной болезни 193
- Эндофитные опухоли 1037
- Энергетический баланс организма, влияние нейротептидов 81, 82
- Энергия 62
 - потребности организма 48, 49
 - потребности организма: ребенка, находящегося на ИВЛ 602
- Энтеральное питание
 - при болезни Крона 209
 - при синдроме короткой кишки 226
- Энтерокиназа
 - недостаточность 235
 - секреция поджелудочной железой 291
- Энтероколит
 - инвагинация кишки 189
 - нейтропенический 224
 - пищевой 213
- Энтеропатический акродерматит 239
- Энтеропатия
 - аутоиммунная 233
 - пищевая 213
 - пучковидная 234
- Энтеропатогенные бактерии 246
- Энтеропатогенные вирусы 245
- Энтеропатогенные паразиты 245, 246
- Энхондрома 1034
- Энцефалопатия
 - печеночная 313
 - лечение 371
 - при фульминантной печеночной недостаточности 369
 - стадии 371
 - Энцефалоцеле 447
- Эозинофилия
 - инфильтрат легких 527
 - мокроты 475
- Эозинофилы, нормальный уровень 835
- Эозинофильная гранулема 1036
- Эозинофильная пневмония 527
- Эозинофильный гастрит, аллергический 212
- Эозинофильный гастроэнтерит 214
- Эозинофильный гастроэнтерит, аллергический 213
- Эозинофильный эзофагит 156
 - аллергический 212
- Эпендимальная опухоль 1009
- Эпендиобластома 1012
- Эпендимома 1009
 - анапластическая 1010
 - миксопапиллярная 1010
- Эпигастральная грыжа 395
- Эпиглоттит
 - дифференциальная диагностика 483
 - клинические проявления 481, 482
 - лечение 484
 - осложнения 483
 - прогноз 486
 - увеличение надгортанника 482
 - этиология 480
- Эпителиальная карцинома 1040
- Эпителиальный копчиковый ход 275
- Эпителий легких 427
- Эритема пальмарная, при заболеваниях печени 311
- Эритроидная гиперплазия 858
- Эритромицин при стрептококковом фарингите 459
- Эритропоэз 828
 - неэффективный: анемия 834
- Эритропоэтин
 - дефицит 843
 - лечение 907
 - лечение: недоношенных 908
 - продуцирование плодом 828
 - у недоношенных младенцев 844
 - характеристика 825
- Эритроциты
 - аплазия, связанная с иммунодефицитом 841
 - аплазия, связанная с хроническим гемолизом 840
 - время жизни 833
 - метаболизм 832
 - морфологические нарушения 835, 836
 - при акантоцитозе 864, 868
 - при врожденных дизэритропоэтических анемиях 842
 - при железодефицитной анемии 836, 853
 - при мегалобластных анемиях 845
 - при наследственном пойкилоцитозе 864
 - при наследственном стоматоцитозе 864, 866
 - при наследственном сфероцитозе 862, 864
 - при наследственном эллиптоцитозе 864, 865

- при приобретенной панцитопении 905
 - при серповидноклеточной анемии 872
 - при сидеробластной анемии 855
 - при фрагментированном гемолизе 864
 - переливание 907
 - новорожденным 907, 908
 - при анемии 907
 - при врожденной гипопластической анемии 839
 - при дефиците пируваткиназы 888
 - при железодефицитной анемии 855
 - при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии 894
 - при серповидноклеточной анемии 875
 - при транзиторной эритробластопении детей 840
 - разрушение: иммуноопосредованное 893
 - разрушение: при гемолитической анемии 859, 887
 - фетальные 826
 - фетальные: концентрация 826
 - Эстрена–Дамешка анемия 901
 - Эхинацея 453
 - Эхокардиография 634
 - двухмерная 635, 636, 637
 - коарктации аорты 681
 - при аномальном начале коронарной артерии 730
 - при атрезии легочного ствола без дефекта межжелудочковой перегородки 701
 - при атрезии трехстворчатого клапана 703
 - при дефекте межжелудочковой перегородки 662
 - при клапанном стенозе легочной артерии 671, 672
 - при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка со стенозом 705
 - при тетраде Фалло 694
 - при транспозиции магистральных артерий 706, 711
 - при цианотических врожденных пороках сердца 690
 - доплеровская 636, 637
 - волновая 636
 - пульсирующая 636
 - цветная 637
 - М-режим 635
 - плода 635, 637
 - после трансплантации сердца 806
 - при аномалии Эбштейна 708
 - при аномальном расположении сердца и синдромах гетеротаксии 725, 726, 727
 - при аортальной недостаточности 773
 - при аортальном стенозе 677
 - при атрезии ствола легочной артерии 699
 - при врожденной митральной недостаточности 688
 - при врожденном митральном стенозе 685
 - при гипертрофической кардиомиопатии 781
 - при дефектах АВ-перегородки 659
 - при дефектах межпредсердной перегородки по типу ostium secundum 654
 - при дилатационной кардиомиопатии 777
 - при единственном желудочке 721
 - при клапанном стенозе легочной артерии 672
 - при легочной венозной гипертензии 685
 - при миокардите 784
 - при митральной недостаточности 771
 - при митральном стенозе 772
 - при общем аортолегочном стволе 720
 - при открытом артериальном протоке 667
 - при отхождении аорты и легочного ствола от правого желудочка без стеноза 715
 - при перикардите 788
 - при полном аномальном впадении легочных вен 717
 - при пролапсе митрального клапана 688
 - при сердечной недостаточности 796
 - при синдроме гипоплазии левых отделов сердца 723
 - при синдроме Эйзенменгера 736
 - при тетраде Фалло 694
 - при транспозиции магистральных артерий 714
 - чреспищеводная 635, 637
 - Ювенильная ангиофиброма носоглотки 449
 - Ювенильная пернициозная анемия 848
 - Ювенильная пилоцитарная астроцитома 1007
 - Ювенильные полипы толстой кишки 275, 276
 - множественные 276
 - Ювенильный гемохроматоз 885
 - Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз 996
 - Ювенильный ревматоидный артрит 790
 - Южно-азиатский овалцитоз 866
 - Юинга саркома 1028, 1031
 - семейство опухолей 1031
- Я**
- Ядерные факторы транскрипции 608
 - Язва
 - Курлинга 195
 - Кушинга 195
 - лекарственная 195
 - полости рта, дифференциальная диагностика 139
 - Язвенная болезнь 192
 - вторичная 195
 - лекарственная 195
 - первичная 192, 195
 - при синдроме Золлингера–Эллисона 196
 - стрессовая 195
 - Язвенно-некротический гингивит 135
 - Язвенный проктит 200, 202
 - Язвы афтозные 139
 - Язык
 - географический 140
 - складчатый 140
 - укорочение уздечки 140
 - Язычная миндалина 463
 - Яички
 - эктопия 282
 - Ятагана синдром 656
 - Ятрогенный пневмоторакс 584

Учебное издание

Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

Том 4

Санитарно-эпидемиологическое заключение
77.99.60.953.Д. 003962.04.08 от 22.04.2008 г.

Подписано в печать 04.06.09. Формат 84×108¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Petersburg.
Объем 69,5 печ. л. Тираж 2520 экз. Заказ № 1285

Издательство ООО «Рид Элсивер»
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1 стр. 5
Тел./факс: (495) 937-68-61;
www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:
ООО «Медицинское информационное агентство»
Тел./факс: (499) 245-67-75
E-mail: miarubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-91713-020-0



9 785917 130200