

НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
БИБЛИОТЕКА



УЧЕБНИК

ДЕТСКИЕ
БОЛЕЗНИ

5-Е ИЗДАНИЕ

Н. П. ШАБАЛОВ

ТОМ 2



Издательский дом «Питер» создан в 1991 году. Сегодня он входит в десятку крупнейших издательств России и СНГ и является самым крупным в Санкт-Петербурге.

Если вы — профессионал в медицине, психологии, компьютерных технологиях, экономике или стремитесь к этому, — всю необходимую литературу вы найдете у нас. В соответствующих разделах сайта (www.piter.com) показаны не только книги, которые уже можно приобрести, но и те, что только готовятся к выходу в свет.

Отзывы и предложения можно присылать по электронной почте (medicina@piter.com).

Н. П. ШАБАЛОВ

ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ

УЧЕБНИК

Допущен Проблемной комиссией по педиатрии
Министерства здравоохранения РФ в качестве учебника
для студентов педиатрических факультетов
медицинских вузов

Издание пятое,
переработанное и дополненное,
в двух томах

ТОМ 2



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

2002

Н. П. Шабалов
ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ

Учебник

5-е издание, переработанное и дополненное

В двух томах

Том 2

Серия «Национальная медицинская библиотека»

Главный редактор
Заведующий редакцией

Редакторы
Художественный редактор
Корректор
Дизайн и верстка

Е. В. Строганова

П. В. Алесов

Ю. И. Староверов, Т. П. Ульянова

К. Ф. Радзевич

Т. В. Дубраво

В. С. Кучукбаев

Рецензенты:

Л. С. Балева, профессор, доктор медицинских наук, Институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ;

В. А. Таболин, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии
Российского государственного медицинского университета.

ББК 57.3я7 УДК 616-053.2(075)

Шабалов Н. П.

Ш12 Детские болезни: учебник. 5-е изд. В двух томах. Т. 2. — СПб: Питер, 2002. — 736 с. — (Серия «Национальная медицинская библиотека»).

ISBN 5-94723-451-3

ISBN 5-94723-070-4

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

Автор:

Шабалов Николай Павлович, вице-президент Союза педиатров Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии и кафедрой педиатрии с курсом перинатологии и эндокринологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, профессор, член-корреспондент Военно-медицинской академии.

© Н. П. Шабалов, 2002

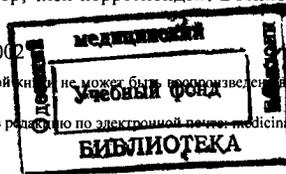
© Издательский дом «Питер», 2002

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

Отзывы и предложения можно присылать в редакцию по электронной почте: medicin@piter.com.

ISBN 5-94723-451-3

ISBN 5-94723-070-4



ООО «Питер Принт», 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 67в.

Лицензия ИД № 05784 от 07.09.01.

Налоговая льгота – общероссийский классификатор продукции ОК 005-93,
том 2; 953005 – литература учебная.

Подписано в печать 01.08.02. Формат 70х100^{1/16}. Усл. п. л. 59,34. Тираж 5000 экз. Заказ № 1036.

Отпечатано с готовых диалозитивов в ФГУП «Печатный двор» им. А. М. Горького

Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 12. Врожденные пороки сердца (К. Ф. Ширяева, Э. К. Цыбульский)	15
Врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения (с артериовенозным шунтом крови)	20
Врожденные пороки сердца с обеднением малого круга кровообращения	29
Врожденные пороки сердца с обеднением большого круга кровообращения	34
Врожденные пороки сердца без нарушения гемодинамики	37
Лечение и диспансерное наблюдение больных с врожденными пороками сердца	38
Глава 13. Приобретенные заболевания сердечно-сосудистой системы (В. В. Юрьев)	43
Поражения миокарда	43
Миокардиты	43
Инфекционный эндокардит	51
Перикардиты	55
Аритмии у детей	59
Функциональные шумы сердца	66
Сердечная недостаточность	67
Дистонии	73
Гипертонические состояния	73
Гипотонические состояния	76
Глава 14. Ревматические болезни (В. В. Юрьев)	78
Ревматизм	78
Ювенильный хронический артрит и диффузные заболевания соединительной ткани	91
Ювенильный хронический артрит (ЮХА)	92
Склеродермия	111
Системная красная волчанка	114
Дерматомиозит	117
Смешанная болезнь соединительной ткани (СБСТ)	119
Системные васкулиты	120

Глава 15. Болезни почек и мочевыводящих путей	122
Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОСГН)	125
IgA-нефропатия (болезнь Берже, идиопатическая возвратная макрогематурия, мезангиопролиферативный гломерулит)	140
Быстро прогрессирующие гломерулонефриты (БПГН)	143
Нефротический синдром (НС)	146
Хронические гломерулонефриты	163
Интерстициальный нефрит (ИН)	170
Дисметаболические нефропатии	174
Оксалатная нефропатия	174
Уратная нефропатия	176
Мочекаменная болезнь (МКБ)	179
Пиелонефрит (ПЕН)	186
Инфекции мочевыводящих путей	207
Цистит	209
Врожденные и наследственные заболевания почек	213
Наследственный нефрит. Синдром Альпорта	218
Тубулопатии (ТП)	219
Острая почечная недостаточность (ОПН)	228
Хроническая почечная недостаточность	238
 Глава 16. Болезни системы крови	 243
Анемии	243
Острая постгеморрагическая анемия (ОПА)	248
Хроническая постгеморрагическая анемия (ХПА)	250
Наследственные апластические анемии	251
Приобретенные гипо- и апластические анемии (ПАА)	254
Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА)	258
Сидеробластные анемии (СА)	259
Мегалобластные анемии (МА)	259
Фолиеводефицитная анемия (ФДА)	260
Витамин-В ₁₂ -дефицитная анемия (В ₁₂ -ДА)	261
Физиологическая анемия младенцев	263
Гемолитические анемии (ГА)	263
Наследственный микросфероцитоз (НС) (гемолитическая анемия Минковского – Шоффара)	264
Наследственные гемоглинопатии	273
Серповидно-клеточные гемоглинопатии	273
Талассемии	276
Лейкозы	278
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	294

Детские гистиоцитозы (ДГ)	298
Лимфогранулематоз (ЛГМ)	302
Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания	309
Наследственные коагулопатии	314
Гемофилия	314
Болезнь Виллебранда	324
Тромбоцитопеническая пурпура	327
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)	328
Тромбоцитопатии	335
Вазопатии	343
Геморрагический васкулит (ГВ)	343
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	351
Глава 17. Эндокринные заболевания (В. Л. Лисс)	357
Сахарный диабет	357
Осложнения инсулинотерапии	375
Ожирение	377
Болезни гипоталамо-гипофизарной системы	384
Гипопитуитаризм (гипофизарный нанизм, гипоталамический нанизм)	384
Несахарный диабет	391
Болезни щитовидной железы	394
Гипотиреоз	394
Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса)	400
Простой зоб (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы, ювенильная струма)	407
Эндемический зоб	407
Аутоиммунный тиреоидит (хронический лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото)	408
Болезни околощитовидных желез	411
Гипопаратиреоз	411
Псевдогипопаратиреоз	414
Заболевания надпочечников	416
Хроническая недостаточность коры надпочечников	416
Острая недостаточность надпочечников (ОНН)	420
Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН, адреногенитальный синдром)	421
Недостаточность 21-гидроксилазы	422
Недостаточность 11-гидроксилазы	423
Заболевания половых желез	426
Преждевременное половое развитие	426
Гипогонадизм	430

Задержка полового развития	435
Крипторхизм	438
Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм)	439
Синдром Шерешевского—Тернера	442
Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY	445
Синдром Клайнфельтера	446
Гермафродитизм	449
Глава 18. Наследственные болезни (хромосомные болезни, генные болезни) (Л. В. Эрман)	454
Хромосомные болезни	456
Синдромы трисомий	458
Хромосомы 21 трисомии синдром	458
Хромосомы 13 трисомии синдром	461
Хромосомы 18 трисомии синдром	462
Аномалии половых хромосом	463
Хромосомы XXУ синдром	463
Хромосомы X моносомии синдром	463
Синдром трисомии X	464
Синдром 47, XYY	464
Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром	465
Генные болезни	466
Нарушения в метаболизме аминокислот	468
Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения)	469
Гистидинемия	475
Нарушения обмена триптофана	477
Болезнь Хартнапа	477
Синдром Кнаппа—Комровера	477
Цистатионинурия	478
Гомоцистинурия	478
Цистинурия	479
Лейциноз	479
Алкаптонурия	480
Цистиноз	480
Наследственные болезни обмена соединительной ткани	482
Синдром Марфана	482
Наследственные болезни обмена углеводов	484
Галактоземия	484
Гликогенозы	486
Фруктоземия	489
Наследственные болезни обмена липидов	491
Гликолипидозы	491
Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипидоз)	491

Инфантильный Gm2-ганглиозидоз (болезнь Тея—Сакса)	492
Сфинголипидоз (болезнь Ниманна—Пика)	494
Наследственные пигментные гепатозы	495
Синдром Криглера—Найяра	495
Синдром Жильбера—Мейленграхта	496
Наследственные болезни накопления	496
Мукополисахаридозы	497
Муковисцидоз	500
Медико-генетическое консультирование	510
Методы массовой (просеивающей) диагностики наследственных заболеваний	515
Генная терапия и медицина XXI века	517
Глава 19. Нейроциркуляторная дисфункция (Ю. В. Серeda, Н. П. Шабалов)	518
Глава 20. Нарушения сна у детей (А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов)	545
Глава 21. Боль и болевой синдром у детей (А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов)	563
Глава 22. Острые отравления у детей (Э. К. Цыбульский)	581
Лечение острых отравлений	591
Глава 23. Иммунодефицитные состояния	610
Клеточные и генетические основы иммунного ответа	611
Иммунитет в антенатальном онтогенезе	621
Первичный иммунный ответ	622
Функции HLA системы	624
Первичные иммунодефициты	627
Комбинированные иммунодефициты (CID)	630
Комбинированные иммунодефициты, связанные с другими крупными дефектами	632
Преимущественно Т-клеточные дефекты	634
Иммунодефициты с преимущественным дефектом синтеза антител	635
Количественные и качественные дефекты фагоцитов	639
Дефекты комплемента	641

Лечение иммунодефицитов	643
Вторичные иммунодефициты	648
Глава 24. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-инфекции у детей	663
Приложение 1. Противовирусные медикаменты при не-ВИЧ-инфекциях. Антиретровирусные медикаменты	689
Приложение 2. Антибиотики для новорожденных. Антибактериальные препараты для пациентов детского возраста по окончании периода новорожденности	693
Приложение 3. Содержание основных пищевых ингредиентов в некоторых смесях, применяемых для вскармливания детей первого года жизни	701
Приложение 4. Иммуностимуляторы, разрешенные к медицинскому применению в России. Показания для применения внутривенных иммуноглобулинов	703
Приложение 5. Дозировки наиболее часто используемых бактериофагов	713
Приложение 6. Классификация мукорегуляторных препаратов по механизму действия	714
Предметный указатель	716

Глава 12

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

В странах Европейского континента частота врожденных пороков сердца (ВПС) среди новорожденных составляет 0,8%–1%. В России каждый год в среднем рождается от 40 до 45 тыс. детей с ВПС.

Частота видов врожденных пороков сердца зависит от возрастной группы детей (табл. 123).

Этиология

ВПС в 90% случаев относятся к болезням с полигенно-мультифакториальным наследованием. Тяжесть заболевания зависит от конкретного сочетания неблагоприятных факторов среды и наследственного предрасположения. Неблагоприятными факторами среды являются: ионизирующая радиация; химические вещества (кислоты, спирты, соли, циклические соединения, тяжелые металлы и др.); загрязнение воздуха, воды и почвы мутагенными веществами; лекарственные препараты (акрихин, аминазин, антагонисты фолиевой кислоты, винкристин, брунеомицин и др.).

В 5% случаев ВПС является частью синдрома с множественным поражением органов и систем, обусловленного хромосомными аномалиями, а в 3,5% — мутацией единичных генов. При этих формах ВПС и семейных случаях необходимо обследовать ребенка и его родственников в генетическом центре.

При ВПС с мультифакториальным типом наследования шанс рождения следующего ребенка в семье здоровым — 97%.

Таблица 123

Структура врожденных пороков сердца у новорожденных детей

ВПС	Частота %
Дефект межжелудочковой перегородки	25–30
Открытый аортальный проток	12
Дефект межпредсердной перегородки	10
Стеноз клапана легочной артерии	10
Тетрада Фалло	5–10
Стеноз аортального клапана	5
Коарктация аорты	5
Транспозиция магистральных сосудов	5
Общий артериальный ствол	5

Факторы риска рождения ребенка с ВПС: возраст родителей (мать старше 35 лет, отец старше 45 лет), профессиональные вредности и (или) алкоголизм родителей; особенно опасны в I триместр беременности — тяжелый токсикоз, прием антибиотиков, сульфаниламидных и (или) гормональных препаратов, вирусные заболевания матери (краснуха и др.).

Патогенез

Сердце плода хорошо сформировано уже к концу первого триместра беременности. К 16–18 нед гестации с помощью УЗИ может быть выявлено большинство ВПС. Во втором и третьем триместре беременности диагноз ставят окончательно. Кровообращение плода, для которого характерно смешивание крови, оттекающей от левого и правого желудочков, сходно с тем, что встречается при большинстве ВПС, поэтому внутриутробное развитие плода при этих аномалиях обычно не нарушено. На 6–8-й день после рождения фетальные дополнительные сосудистые коммуникации у ребенка постепенно закрываются. Соппротивление сосудов легких снижается до нормальных величин. Эти изменения кровообращения в данный период могут маскировать признаки и симптомы ВПС, прежде всего ДМЖП (дефекта межжелудочковой перегородки).

Клиническая симптоматика и патофизиология гемодинамических нарушений при ВПС зависят от имеющихся анатомических дефектов: сообщений между правыми и левыми камерами сердца или магистральными сосудами, аномалий клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов.

Цианоз при ВПС наблюдается в случае увеличения количества восстановленного гемоглобина эритроцитов до 50 г/л. На увеличение содержания восстановленного гемоглобина влияют следующие факторы:

- 1) степень оксигенации крови в легких (последнее имеет значение при возникновении препятствия току крови, например, при стенозе легочной артерии, либо при развитии склероза сосудов малого круга);
- 2) увеличение количества венозной крови, поступающей в большой круг кровообращения при наличии сброса крови из правых отделов сердца в левые;
- 3) степень использования кислорода тканями.

Развитие цианоза, как правило, сопровождается изменениями периферической крови — полицитемией и гипергемоглобинемией. Хроническая кислородная недостаточность приводит к изменению ногтевых фаланг в виде барабанных палочек.

Выделяют три **фазы течения ВПС**.

Первая фаза (первичной адаптации) характеризуется приспособлением организма ребенка к нарушениям гемодинамики, вызванным пороком. Реакции адаптации и компенсации у ребенка раннего возраста находятся в состоянии неустойчивого равновесия или относительной слабости.

При небольших нарушениях гемодинамики клинические проявления болезни могут быть мало выражены. При значительных нарушениях гемодинамики возникает нестойкая гиперфункция миокарда, аварийный вариант по В. В. Парину и Ф. З. Меерсону, поэтому легко развивается декомпенсация.

Если дети с ВПС не гибнут в первую фазу болезни, то обычно после 2–3 лет жизни наступает значительное улучшение в их состоянии и развитии. Это улучшение выражено тем отчетливее, чем полнее ребенок компенсирует вызванные пороком нарушения гемодинамики и газообмена. Наступает *вторая фаза — фаза относительной компенсации*. В этот период субъективные жалобы уменьшаются, несмотря на тяжелый недуг. Улучшаются физическое развитие и моторная активность больного.

Вслед за второй фазой, независимо от ее длительности, неизбежно развивается *третья фаза течения порока — терминальная*. Она наступает при исчерпывании компенсаторных возможностей и развитии дистрофических и дегенеративных изменений в сердечной мышце и паренхиматозных органах. Различные заболевания и осложнения приближают развитие этой фазы болезни, которая неизбежно заканчивается смертью больного.

Особенности клинического течения фаз пороков сердца нашли патофизиологическое объяснение в работах Ф. З. Меерсона и соавт. о компенсаторной гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца.

Авторы выделили три *стадии компенсаторной гиперфункции сердца*. *Первая, аварийная стадия* развивается непосредственно после возникновения приобретенного порока и характеризуется увеличением интенсивности функционирования структур миокарда. Эта стадия процесса нередко сопровождается признаками острой сердечной недостаточности: падением максимально достижимой силы и скорости сокращения миокарда, развитием отеков и асцита. Происходит увеличение интенсивности функционирования структур миокарда, что вызывает изменения обмена и гипертрофию.

При *второй стадии*, завершающейся гипертрофией и относительно устойчивой гиперфункцией, отмечается нормальная интенсивность функционирования структур миокарда. В этой стадии гиперфункция органа в целом не сопровождается гиперфункцией образующей его мышечной ткани, так как масса этой ткани резко увеличена и интенсивность функционирования ее структур близка к норме. Гиперфункция относительно устойчива, но исподволь развиваются нарушения обмена, структуры и регуляции сердца.

Третья стадия прогрессирующего кардиосклероза и постепенного истощения выражается снижением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков в гипертрофированном миокарде. Наряду с изнашиванием самого сердца, по-видимому, прогрессирует изнашивание и его регуляторных механизмов.

Дальнейшее изучение патофизиологических особенностей течения ВПС при исследовании сосудов окологлоточного ложа и бульбарной конъюнктивы методом бульбарной биомикроскопии установило, что в фазе гемодинамической адаптации происходит смена централизации микрогемодинамики. В фазе

Классификация врожденных пороков сердца (по Мардеру)

Нарушение гемодинамики	Без цианоза	С цианозом
С обогащением малого круга	Открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, атриовентрикулярная коммуникация	Комплекс Эйзенменгера, транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол
С обеднением малого круга	Изолированный стеноз легочной артерии	Болезнь Фалло, атрезия трехстворчатого клапана, транспозиция магистральных сосудов со стенозом легочной артерии, общий ложный артериальный ствол, болезнь Эбштейна
С обеднением большого круга кровообращения	Изолированный аортальный стеноз, коарктация аорты	
Без нарушений гемодинамики	Истинная и ложная декстрокардия, аномалии положения дуги аорты и ее ветвей, небольшой дефект межжелудочковой перегородки (в мышечной части)	

относительной компенсации постепенно развивается синдром капилляротрофической недостаточности системы гемомикроциркуляции, приводящий к несоответствию транскапиллярного кровотока сердечному выбросу. Впоследствии возникают метаболические расстройства в тканях, а также дистрофические, атрофические и склеротические изменения во внутренних органах, являющихся морфологическим субстратом наиболее часто регистрируемых у детей клинических симптомов болезни.

Внутрисосудистые изменения в системе гемомикроциркуляции характеризуются образованием множественных гиалиновых тромбов в микрососудах большого и малого круга кровообращения и нарушением коагуляции крови. Клинические проявления наиболее выражены при развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания или тромбгеморрагического синдрома [Т. Н. Николаева, А. В. Кораблев, 1996].

Классификация

Клиническое распознавание врожденного порока сердца облегчается при использовании классификации, построенной по патофизиологическому принципу с разделением ВПС по нарушениям гемодинамики в большом и малом круге кровообращения (табл. 124).

Диагноз

При подозрении на ВПС необходимо клинические признаки (цианоз и его реакция на оксигенотерапию, тахипноэ с ретракцией ребер, характер пульса, разница АД — артериального давления — на руках и ногах, кардио- и гепатомегалия, наличие сердечных шумов или их отсутствие на фоне разлитого цианоза) дополнить эхокардиографическим и рентгенологическим исследова-

ниями, записью ЭКГ, ФКГ и клиническим анализом крови. Это в большинстве случаев позволяет распознать анатомический вариант порока без применения специальных методов исследования — ангиографии и зондирования сердца. У большинства больных, попадающих на прием к кардиологу без клинических проявлений ВПС, выявляют только сердечный шум. В старшем возрасте мягкий систолический шум (I–II степени силы) в шестом межреберье, варьирующий по интенсивности после физической нагрузки, при лихорадке и изменении положения тела, имеет, как правило, функциональный характер. Машинообразный шум во втором межреберье слева от грудины (систолюдиастолический), проводящийся на шейные сосуды и в межлопаточное пространство, характерен для открытого артериального протока (ОАП). При ДМЖП и митральной регургитации отмечают пансистолический шум с эпицентром в четвертом–пятом межреберьях слева от грудины. При пролапсе митрального клапана характерен мезосистолический щелчок на основании сердца. Диастолические шумы являются показаниями для дальнейшего дополнительного кардиологического обследования.

Эхокардиография — двухмерная эхокардиография с цветным доплеровским картированием — неинвазивный метод, легко повторяемый у постели больного и дающий детальную информацию о характере сердечных аномалий и внутрисердечной гемодинамике. Он сменил катетеризацию сердца, долгое время бывшую золотым диагностическим стандартом в детской кардиологии.

Метод информативен только в руках опытного специалиста и требует сопоставления с результатами других клинико-инструментальных методов исследования (ЭКГ, ФКГ и т. д.).

Клиническая диагностика врожденного порока сердца имеет следующие этапы:

- 1) утверждение наличия ВПС у ребенка;
- 2) определение основных гемодинамических нарушений, вызванных пороком, то есть распознавание синдромной принадлежности порока;
- 3) уточнение анатомического варианта порока;
- 4) выяснение функционального диагноза, то есть уточнение фазы течения порока;
- 5) выявление имеющихся осложнений.

Клиническая картина

Клиника ВПС весьма многогранна и определяется тремя основными факторами: анатомическими особенностями порока, степенью компенсации и возникающими осложнениями порока.

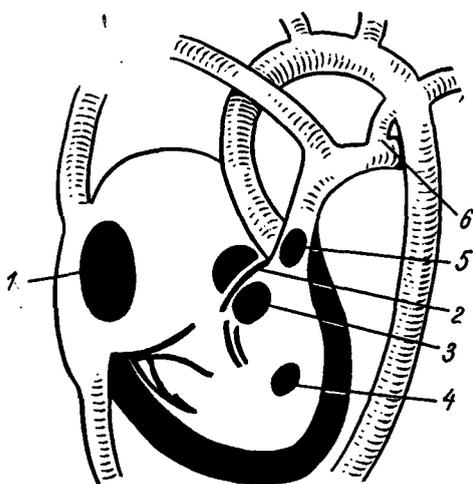
Этим можно объяснить разнообразие в течении одного и того же анатомического порока, когда наблюдают то тяжелое течение с ранними осложнениями и даже гибелью ребенка, то более мягкое, когда порок долго остается нераспознанным и даже при выявлении не вызывает большой тревоги у родителей и

врачей, пока наступающие нарушения сердечной деятельности или тяжелые осложнения не приводят к развитию угрожающего состояния. Поэтому даже точное распознавание формы порока еще не определяет прогноз.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБОГАЩЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ (С АРТЕРИОВЕНОЗНЫМ ШУНТОМ КРОВИ)

Для данной группы пороков (рис. 57) характерны сходные нарушения гемодинамики, когда в малый круг кровообращения поступает большее, чем в норме, количество крови. Клинические особенности при этих нарушениях гемодинамики определяются развитием гиперволемии и гипертензии в малом круге кровообращения. Выделяют три *фазы развития легочной гипертензии*:

1. *гиперволемическая* — когда имеется несоответствие сосудистого русла объему протекающей крови, но не возникает спазм артериол;
2. *смешанная* — в ответ на гиперволемию возникает защитный рефлекс — спазм легочных сосудов, сопровождающийся повышением давления в легочной артерии и увеличением легочного сопротивления, что способствует



- 1 — вторичный дефект межпредсердной перегородки;
- 2 — первичный дефект межпредсердной перегородки;
- 3 — высокий дефект межжелудочковой перегородки;
- 4 — низкий дефект межжелудочковой перегородки;
- 5 — аортопультмональный свищ;
- 6 — открытый артериальный проток.

Рис. 57. Основные врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения (схема).

ет уменьшению лево-правого сброса крови (у детей старше 3 лет развиваются органические обструктивные изменения в легочных сосудах);

3. **склеротическая** — гиперволемиа и длительный спазм легочных сосудов вызывают необратимые склеротические изменения в сосудах легких.

Гиперволемическая фаза приводит к развитию ранней сердечной недостаточности, склонности к затяжным и повторным пневмониям или респираторным инфекциям.

В последние годы подтверждена возможность сочетания врожденного порока сердца с эмбрионально-гипертрофической легочной гипертензией (первичной). У этих детей на первом году жизни развивается легочная гипертензия II–IV стадии по Хиту и Эдвардсу.

Третья фаза течения пороков сопровождается развитием легочной гипертензии с уменьшением сердечного шума, изменением направления шунта крови (право-левый сброс), возникновением цианоза либо хронической сердечной недостаточности.

Открытый артериальный проток (ОАП). Этот проток соединяет начальную часть нисходящей дуги аорты с легочной артерией в области ее бифуркации. У большинства новорожденных артериальный проток прекращает функционировать в первые часы или дни после рождения. Частота открытого артериального протока у новорожденных имеет прямую зависимость от массы тела при рождении и наличия синдрома дыхательных расстройств. При массе тела менее 1200 г ОАП встречается у 50–85% детей. Применение индометацина, обладающего ингибирующим действием на синтез простагландинов, способствует закрытию артериального протока. Сохранение функции протока после периода новорожденности должно рассматриваться как врожденный порок.

Гемодинамические нарушения заключаются в сбросе крови из аорты в легочную артерию, что приводит к переполнению малого круга кровообращения и перегрузке левых камер сердца. Сброс из аорты происходит во время систолы и в период диастолы, так как в обе эти фазы давление в ней выше, чем в легочной артерии. При развитии легочной гипертензии наблюдается перегрузка и правого желудочка.

У большинства детей ОАП клинически проявляется в конце первого года или на втором-третьем годах жизни. Обычно эти дети до появления клинических симптомов порока хорошо развиваются физически и психомоторно, и первая фаза течения заболевания у части из них протекает легко.

Ранние клинические признаки порока возникают при широких протоках (диаметр протока приблизительно равен диаметру аорты) или дефекте аорто-легочной перегородки. Последний представляет собой округлое или овальное отверстие, чаще большее (более 1 см), расположенное внутриперикардially между левой стороной восходящей аорты и правой стенкой ствола легочной

артерии. При этих анатомических вариантах возможно возникновение аневризмы, сопровождающейся развитием сердечной недостаточности.

Деформацию грудной клетки в виде сердечного парастерального горба наблюдают редко. Границы сердца расширены преимущественно влево и вверх. Верхушечный толчок, приподнимающий и разлитой, смещен книзу. Иногда при пальпации у основания сердца слева определяют грубое дрожание. Во втором межреберье слева от грудины выслушивают систолический, а затем систолодиастолический («машинный») шум, проводящийся на шейные сосуды, аорту и в межлопаточное пространство. Над верхушкой сердца может выслушиваться шум недостаточности митрального клапана, свидетельствующий о дилатации левого желудочка. II тон на легочной артерии усилен. Характер шума меняется: при форсированной задержке дыхания ослабевает, на глубоком вдохе усиливается. В дальнейшем течении заболевания шум может ослабевать или исчезнуть совсем, что указывает на развитие легочной гипертензии, когда выравнивается давление в большом и малом кругах кровообращения. Затем, одновременно с появлением одышки и цианоза, вновь возникает систолический шум над областью легочной артерии, указывающий на изменение направления сброса крови и возникновение венозно-артериального шунта крови.

Ослабление шума при ОАП и усиление акцента II тона над легочной артерией являются угрожающими симптомами, свидетельствующими о приближении терминальной фазы порока.

Максимальное артериальное давление при ОАП нормальное или слегка повышено, минимальное — резко снижено. Пульсовое давление высокое.

При рентгенологическом исследовании у детей раннего возраста выявляют увеличение левых отделов сердца и кровенаполнения легких. Во второй фазе течения порока сердце нормальных размеров или слегка увеличено за счет перегрузки левого желудочка. Дуга легочной артерии выбухает из-за расширения основного ствола легочной артерии и ее левой ветви. Отмечают некоторое расширение восходящей части дуги аорты. При развитии легочной гипертензии уменьшается кровенаполнение легких, появляется увеличение правых отделов сердца и значительное выбухание дуги легочной артерии.

На ЭКГ электрическая ось сердца расположена нормально или отклонена влево. Имеются признаки гипертрофии левого желудочка, из которых самым ранним является увеличение амплитуды зубца R и появление глубокого зубца Q в отведениях V_5-V_6 . Отклонение электрической оси вправо и признаки гипертрофии обоих желудочков с преобладанием правого появляются при развитии легочной гипертензии. Систолический показатель часто бывает увеличен.

Эхокардиография обычно не позволяет определить специфические признаки ОАП. Косвенными признаками являются увеличение полости левого желудочка и изменение отношения размера левого предсердия к диаметру аорты. В норме размер левого предсердия равен диаметру аорты или несколько меньше. Проявлением объемной перегрузки левого желудочка является уве-

личение скорости движения передней створки митрального клапана в период диастолы.

У новорожденных ОАП диагностируют методом контрастной эхокардиографии: при введении контраста в пупочную артерию визуализируется его поступление из аорты в легочную артерию.

Дифференциальный диагноз проводят с функциональным систоло-диастолическим шумом «волчка» на сосудах шеи, дефектом аортолегочной перегородки, легочной артериовенозной фистулой.

Прогноз при ОАП не может считаться благоприятным, так как 20% детей умирают без оперативного лечения в первой фазе заболевания от сердечной недостаточности. Средняя продолжительность жизни 40 лет. Показанием к операции служит выявление ОАП даже при хорошем самочувствии ребенка.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Это один из наиболее распространенных ВПС. Анатомически различают:

- 1) вторичные дефекты перегородки (*Ostium secundum*), которые могут быть расположены центрально в области овального окна, у устья нижней полой вены, быть множественными вплоть до полного отсутствия межпредсердной перегородки;
- 2) первичный дефект (*Ostium primum*) — по эмбриологическому признаку можно объединить в группу пороков развития атриовентрикулярного канала. Дефект располагается в нижней трети перегородки над атриовентрикулярными клапанами, сочетается с расщеплением створок атриовентрикулярных клапанов (чаще митрального).

Нарушения гемодинамики при этом пороке определяются сбросом артериальной крови слева направо, что приводит к увеличению минутного объема малого круга кровообращения. В образовании шунта имеют значение разница давления между левым и правым предсердиями, более высокое положение левого предсердия, сопротивление и объем сосудистого ложа легкого и функциональное состояние правого желудочка. У детей раннего возраста имеющаяся гипертрофия правого желудочка и повышенное сопротивление в сосудах малого круга кровообращения определяют небольшой сброс крови. Поэтому порок сердца чаще распознают после 2-го года жизни. Более тяжелое течение порока наблюдается при сочетании ДМПП с аномальным дренажем легочных вен, впадающих в полые вены или правое предсердие. Порок распознают при рождении или в течение первого года жизни у 40% больных.

Клиническая картина. При вторичном ДМПП дети ведут нормальный образ жизни. В анамнезе этих больных отмечают склонность к повторным респираторным заболеваниям и пневмониям в первые годы жизни. Как правило, имеются жалобы на утомляемость, одышку при физической нагрузке, иногда боли в области сердца. Деформация грудной клетки бывает редко. Границы сердца расширены в поперечнике и вправо. Характерно расширение сосудистого пучка влево за счет увеличения основного ствола и левой ветви

легочной артерии. Выслушивают негрубый систолический шум во втором-третьем межреберье слева от грудины. II тон на легочной артерии усилен и расщеплен. Систолический шум возникает в результате относительного стеноза легочной артерии по отношению к увеличенной полости правого желудочка. В дальнейшем появляются усиленный I тон в области трехстворчатого клапана и короткий мезодиастолический шум Грехема — Стилла за счет развития недостаточности клапана легочной артерии. Артериальное давление остается нормальным, либо умеренно снижается систолическое давление.

Рентгенологическое исследование. Тени легочных сосудов расширены, увеличена амплитуда пульсации легочной артерии и ее ветвей. Поперечник тени сердца увеличен за счет правых отделов и легочной артерии. При увеличении правого предсердия правый кардиовазальный угол смещен кверху. При аномальном дренаже легочных вен сердечная тень в виде «снежной бабы».

ЭКГ. Электрическая ось сердца расположена вертикально или смещена вправо. Имеются признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка, часто встречается неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса). Реже обнаруживают замедление атриовентрикулярной проводимости и полную блокаду правой ножки пучка Гиса. Нередко возникают нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия, мерцание или трепетание предсердий, предсердная экстрасистолия).

Эхокардиография подтверждает вторичные ДМПП по наличию перерыва эхосигнала в отдаленной от атриовентрикулярных клапанов части межпредсердной перегородки. Вторичные дефекты в области Fossa ovale, где перегородка в норме истончена, выявляются при помощи контрастной или доплер-эхокардиографии, позволяющими визуализировать сброс крови. У детей довольно часто можно встретить незаращение овального отверстия без каких-либо гемодинамических нарушений, которое не следует рассматривать как ВПС.

Дифференциальный диагноз проводят с функциональным шумом на легочной артерии, появляющимся у детей в периоды интенсивной прибавки роста, с изолированным (небольшим) стенозом легочной артерии или идиопатическим расширением ее основного ствола.

Прогноз порока зависит от величины дефекта и тяжести гемодинамических нарушений. Неблагоприятен прогноз при развитии ранней сердечной недостаточности. Возможно спонтанное закрытие вторичного ДМПП к 5–6-му году жизни. Средняя продолжительность жизни составляет 35–40 лет.

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Это один из наиболее часто встречающихся ВПС. На его долю приходится от 17% до 30% случаев сердечных аномалий. Он может располагаться в мембранозной или мышечной части перегородки в виде овального, круглого или конусовидного отверстия. Последняя форма встречается при дефектах в мышечной части перегородки. Диаметр отверстия бывает от 1 до 30 мм. Большим считают дефект, если его величина равна диаметру аорты.

Гемодинамика при этом пороке определяется сбросом крови из левого желудочка в правый, переполнением малого круга кровообращения и перегрузкой обоих желудочков. Величина шунта зависит от размеров дефекта, соотношения сопротивления большого и малого кругов кровообращения и компенсаторной гипертрофии сердца. Нарушения гемодинамики проявляются у детей в возрасте 2–4 мес, когда снижается легочное сосудистое сопротивление.

Клиническая картина. ДМЖП, благодаря выраженным аускультативным изменениям, обычно распознают в раннем возрасте.

Более благоприятными по клиническому течению являются дефекты в мышечной части межжелудочковой перегородки, имеющие овальную или конусовидную форму, обращенную основанием в сторону одного из желудочков. Во время сердечных сокращений мышечная часть межжелудочковой перегородки активно участвует в механической работе сердца. Таким образом, дефекты, расположенные в мышечной части, во время систолы уменьшаются в размере, что способствует уменьшению величины шунта.

Небольшие дефекты в мышечной части межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова—Роже) часто протекают без нарушений гемодинамики. Развитие этих детей такое же, как и здоровых. Только наличие аускультативных данных — грубый скребущий систолический шум с эпицентром в четвертом—пятом межреберье слева от грудины или на груди, имеющий малую зону проводимости, позволяет поставить диагноз ВПС. При рентгенологическом и электрокардиографическом исследовании патологических изменений не выявляют.

У детей с высоким ДМЖП имеются жалобы на затруднение при грудном вскармливании, одышку, кашель, непостоянный цианоз при крике, свидетельствующий об изменении направления шунта крови, слабость, утомляемость; наблюдаются также прогрессирующая гипотрофия, частые легочные инфекции. Отставание в физическом развитии значительно выражено в раннем возрасте. После 3 лет (во II фазу течения порока) состояние детей улучшается, так как размер дефекта уменьшается по отношению к увеличенному объему сердца. Иногда дефект перекрывается створкой трикуспидального или аортального клапана. У детей часто развивается сердечный горб. Границы сердца расширены в поперечном размере и вверх. Определяется разлитой, приподнимающийся и смещенный вниз верхушечный толчок. При перегрузке правого желудочка имеется отчетливая эпигастральная пульсация. Пальпаторно, в третьем—четвертом межреберье слева от грудины определяют систолическое дрожание. При аускультации здесь же выслушивают продолжительный систолический шум, проводящийся над всей сердечной областью и на спину. Иногда на верхушке выслушивается короткий диастолический шум наполнения левого желудочка; II тон на легочной артерии усилен и расщеплен. В ряде случаев определяют трехчленный ритм галопа. В легких, в задненижних отделах, чаще слева, выслушивают застойные мелкопузырчатые хрипы. Левый нижнедолевой бронх может быть сдавлен увеличенным левым желудочком, что

способствует развитию хронического бронхолегочного процесса. В первой фазе течения легко развиваются симптомы недостаточности кровообращения II–III степени. Систолическое артериальное давление снижено при нормальном диастолическом давлении.

Симптомокомплекс Эйзенменгера. При высоких ДМЖП рано прогрессирующая легочная гипертензия с развитием ее склеротической фазы приводит к высокому давлению в правом желудочке и возникновению венозно-артериального сброса. У ребенка появляется вначале малиновый, а затем синий или фиолетовый цианоз щек, губ, ногтевых фаланг с развитием «барабанных палочек». Систолический шум уменьшается, а затем исчезает, но усиливается акцент II тона на легочной артерии, иногда с протодиастолическим шумом недостаточности клапанов легочной артерии. Нарастают одышка и ограничение физической активности ребенка. Могут быть носовые кровотечения, боли в области сердца.

Рентгенологическое исследование выявляет усиление сосудистого рисунка легких по артериальному типу. Возможно присоединение признаков венозного застоя. При развитии легочной гипертензии наблюдается увеличение основного ствола и прикорневых ветвей легочной артерии при обедненном сосудистом рисунке на периферии.

Размеры сердца могут быть увеличены в разной степени с преобладанием увеличения левых отделов обоих желудочков или только правого. Легочная артерия чаще увеличена, аорта в восходящем отделе гипоплазирована.

ЭКГ регистрирует преобладающую перегрузку и гипертрофию левого желудочка, обоих желудочков или преобладающую гипертрофию правого желудочка, что всегда указывает на прогрессирование легочной гипертензии. Иногда находят замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

При **эхокардиографии** проводят прямое определение размеров и расположения дефекта. Легочная гипертензия характеризуется пролабированием створок клапана легочной артерии в выводной тракт правого желудочка, выраженной легочной и трикуспидальной регургитацией.

При комплексе Эйзенменгера определяют умеренное увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров приносящего и выводного отделов правого желудочка. Уменьшение размеров левого желудочка пропорционально снижению минутного объема большого круга кровообращения.

Дифференциальный диагноз болезни Толочинова—Роже проводят с функциональным шумом, вызванным аномалией хорд или трабекул левого желудочка, пролапсом митрального клапана; при высоких дефектах — с атриовентрикулярной коммуникацией.

Прогноз при небольших дефектах, не сопровождающихся нарушением гемодинамики, благоприятен. У 20–40% детей в возрасте от 9 мес до 5–6 лет наблюдается спонтанное закрытие ДМЖП, локализующегося в мышечной части межжелудочковой перегородки. При высоких дефектах средняя продолжительность жизни около 40 лет. Прогрессирующая легочная гипертензия неблагоприятна.

Открытый атриовентрикулярный канал (АВК). При этом пороке нарушается развитие нижнего отдела межпредсердной перегородки, мембранозной части межжелудочковой перегородки и медиальных створок митрального и (или) трикуспидального клапанов. Выделяют неполную форму АВК — первичный дефект межпредсердной перегородки и полную форму — единый канал, при котором имеется сообщение четырех полостей сердца и в результате сформировано единое атриовентрикулярное отверстие.

Гемодинамические нарушения проявляются большим лево-правым шунтом на уровне предсердий и желудочков в сочетании с недостаточностью митрального клапана. При полной форме рано развивается высокая легочная гипертензия.

Клиническая картина идентична высокому ДМЖП. Аускультативно определяют два эпицентра систолического шума: в третьем — четвертом межреберье слева от грудины и на груди (шум ДМЖП) и на верхушке сердца (шум митральной недостаточности). II тон на легочной артерии усилен и расщеплен.

Рентгенологическое исследование выявляет усиление легочного рисунка не только по артериальному, но и по венозному руслу (признак левожелудочковой недостаточности при выраженной митральной регургитации). Сердце увеличено за счет желудочков и, в меньшей степени, предсердий. При легочной гипертензии увеличиваются преимущественно правые полости сердца.

ЭКГ показывает выраженное смещение электрической оси сердца влево от 0 до -150° , высокий вольтаж комплексов QRS, признаки перегрузки обоих предсердий и желудочков, замедление атриовентрикулярной проводимости, блокаду правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография в проекции четырех камер с верхушки сердца выявляет дефект нижней части межпредсердной перегородки в области ее соединения с атриовентрикулярными клапанами, наличие двух или одного (общего) атриовентрикулярного канала и аномалии створок.

Дифференциальный диагноз проводят с первичным ДМПП, изолированным ДМЖП, кардиомиопатией, ОАП со вторичной митральной недостаточностью и легочной гипертензией.

Прогноз неблагоприятный — 50% детей погибают в первую фазу течения порока от ранней сердечной недостаточности. При высоком ДМЖП и АВК в 40% наблюдений прогрессирует легочная гипертензия, а у 30% больных формируется стеноз выходного отдела правого желудочка. При формировании вторичного стеноза сохраняется возможность оперативной коррекции порока.

Полная транспозиция магистральных сосудов (ТМС). Это наиболее тяжело протекающий порок с обогащением малого круга кровообращения. При этом пороке аорта выходит из правого желудочка, а легочная артерия — из левого.

Гемодинамика. Без компенсирующих коммуникаций (ОАП, ДМПП, ДМЖП) порок несовместим с жизнью, так как имеются два разобщенных кру-

га кровообращения, что, однако, не влияет на развитие плода, поскольку внутриутробно малый круг почти не принимает участия в кровообращении.

После рождения решающим фактором является степень смешения венозной и артериальной крови. При свободном смешивании крови имеется переменное направление шунта, что создает условия для осуществления газообмена.

Клиническая картина имеет характерные признаки — одышку и цианоз, появляющиеся сразу после рождения. Порок встречается чаще у мальчиков. С момента рождения состояние тяжелое, сохраняется постоянный цианоз, вскармливание затруднено, прогрессирует гипотрофия. Границы сердца расширены в поперечнике, реже вверх. Аускультативная картина не имеет характерных черт, так как определяется компенсирующими коммуникациями. Если порок компенсируется ОАП либо ДМПП, то шум может отсутствовать. Систолический шум в третьем–четвертом межреберье слева определяют при ДМЖП. Рано развивается легочная гипертензия. Артериальное давление снижено. Гипоксемические приступы у детей с ТМС возникают при резкой гипоксемии и протекают тяжело.

У большинства детей симптомы недостаточности сердца возникают с конца первого — начала второго месяца жизни, чему способствует и плохое питание миокарда в результате поступления в коронарные сосуды малооксигенированной крови.

Рентгенологически определяют усиление сосудистого рисунка по артериальному типу, после 10-го дня жизни выявляют венозный застой. Прогрессирующе увеличиваются размеры сердца, которое имеет форму яйца, лежащего на боку. Сосудистый пучок бывает узким в переднезадней проекции и расширен в боковой проекции. При параллельном расположении сосудов он расширен в переднезаднем отделе и оттесняет верхнюю полую вену вправо.

ЭКГ. Ось сердца смещена вправо, имеются признаки гипертрофии правых отделов сердца. Реже наблюдается гипертрофия обоих желудочков. Возможно нарушение внутрижелудочковой проводимости.

При **эхокардиографии** в парастернальной проекции по короткой оси на уровне основания сердца аорта видна спереди и справа (D-транспозиция) или спереди и слева (L-транспозиция) от легочной артерии. В проекции длинной оси левого желудочка видна параллельная ориентация выводных трактов обоих желудочков и обоих магистральных сосудов; причем, легочная артерия отходит от левого желудочка и имеет митрально-полулунное продолжение.

Прогноз неблагоприятный — 85% детей умирают в течение первого года жизни.

Общий артериальный ствол (ОАС). При этом пороке один крупный сосуд (тункус) отходит от основания сердца, большой ДМЖП расположен под полулунными клапанами тункуса. Легочные артерии отходят от восходящей части артериального ствола. Возможны изменения хода коронарных сосудов.

Гемодинамические нарушения характеризуются смешением венозной и артериальной крови на уровне желудочков. Развиваются гиперволемиа ма-

лого круга кровообращения и рано прогрессирующая легочная гипертензия, так как давление в легочных артериях равно системному.

Клиническая картина напоминает большой ДМЖП. С первых дней жизни появляется одышка, и рано развивается сердечная недостаточность. Цианоз может быть непостоянным или быстро прогрессирующим. Сердце увеличено в поперечном размере. Тоны сердца громкие, II тон на легочной артерии усилен, но не расщеплен, выслушивают типичный шум ДМЖП.

Рентгенологическое исследование выявляет значительное усиление легочного рисунка. Сердце увеличено за счет обоих желудочков, сосудистый пучок узкий или значительно расширен. Часто имеется праворасположенная дуга аорты.

ЭКГ. Электрическая ось сердца расположена нормально или отклонена вправо. Имеются признаки гипертрофии правого предсердия и желудочка или обоих желудочков.

Эхокардиографическое обследование в проекции длинной оси левого желудочка определяет широкий магистральный сосуд, пересекающий («верхом сидящий») межжелудочковую перегородку с высоким ДМЖП. В проекции по короткой оси на уровне основания сердца выводной тракт правого желудочка и клапан легочной артерии не выявляют. Из супрастернального доступа в ряде случаев можно определить место отхождения легочной артерии или ее ветвей от тункуса.

Дифференциальный диагноз проводят с ДМЖП и транспозицией магистральных сосудов.

Прогноз неблагоприятный — 80% детей умирают в первые месяцы жизни.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБЕДНЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Обеднение малого круга кровообращения — результат препятствия на пути оттока крови из правого желудочка. Для наступающих изменений гемодинамики при таких пороках важен не столько характер, сколько степень сужения. Лишь изолированный стеноз легочной артерии протекает без цианоза. Обычно этот порок сочетается с другими аномалиями, определяющими заброс крови из правого желудочка сердца в левый отдел, то есть смешение венозной и артериальной крови и тем самым уменьшение артериализации крови, поступающей в ткани.

Основными жалобами являются одышка и прогрессирующий цианоз. В раннем возрасте наблюдают гипоксемические приступы, сопровождающиеся усилением одышки, цианозом, иногда потерей сознания. Приступы возникают при некомпенсированной кислородной недостаточности ЦНС. Обычно усиление приступов отмечают при развитии у ребенка гипохромной железодефицитной анемии. Часто развиваются нарушения мозгового кровообращения.

Терминальная фаза порока характеризуется прогрессирующей кислородной недостаточностью с развитием кровоточивости слизистых оболочек и внутрисосудистых кровотечений в результате нарушений в системе гемодинамики. Хроническая сердечная недостаточность с присоединением коллаптоидных состояний развивается реже.

Изолированный стеноз легочной артерии (ИСЛА). Неразделенные створки клапана приводят к сужению клапанного отверстия, клапанное кольцо гиперплазировано. Возможна дисплазия створок клапана легочной артерии, последние ригидны, утолщены, имеются отложения кальция. Ствол легочной артерии в начальной части имеет постстенотическое расширение. Встречаются также инфундибулярная и надклапанная формы стеноза. Миокард правого желудочка гипертрофирован, рано развивается кардиосклероз из-за дилатации правого желудочка и недостаточности коронарного кровотока.

Гемодинамику характеризует уменьшение поступления крови в малый круг кровообращения. При значительном градиенте давления между правым желудочком и легочной артерией компенсация происходит за счет удлинения фазы изгнания правого желудочка. При развитии трикуспидальной недостаточности значительно увеличивается полость правого предсердия.

Клиническая картина зависит от степени стеноза. При умеренном стенозе ребенок хорошо развивается, беспокоит лишь одышка при физической нагрузке. Границы сердца расширены в поперечном размере. Во втором межреберье слева от грудины выслушивают грубый систолический шум. II тон на легочной артерии ослаблен. I тон на верхушке усилен. При трикуспидальной недостаточности появляются систолический шум в пятом межреберье слева от грудины и эпигастральная пульсация. Артериальное давление не изменено. Цианоз появляется только в третьей фазе болезни при развитии хронической сердечной недостаточности. Возникают боли в области сердца.

Рентгенологически определяют увеличение правых отделов сердца и, обычно, легочной артерии (постстенотическое расширение) с обеднением легочного сосудистого рисунка.

На **ЭКГ** отмечают смещение электрической оси сердца вправо, гипертрофию правого желудочка и предсердия, блокаду правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография в проекции короткой оси на уровне магистральных сосудов выявляет нарушенное открытие створок клапана легочной артерии. Во время систолы створки дугообразно выбухают в ее просвет. Импульсная доплер-эхокардиография определяет высокоскоростное турбулентное течение крови в области клапана. Имеется гипертрофия правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Дифференциальный диагноз проводят с ДМПП, триадой Фалло, болезнью Эбштейна.

Прогноз порока неблагоприятный при прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности.

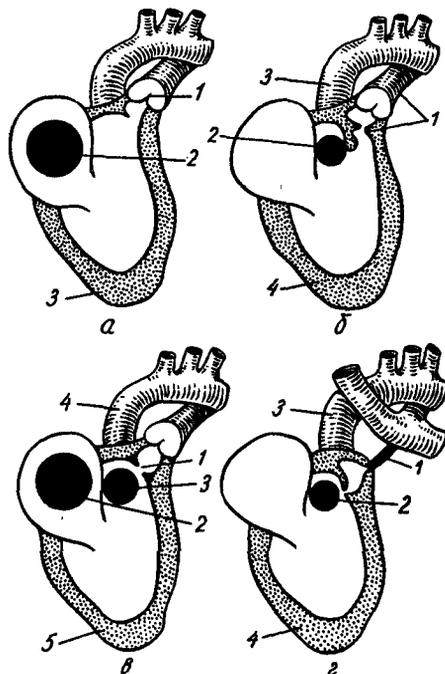


Рис. 58. Четыре варианта болезни Фалло (Брок).

а — триада: 1 — клапанный стеноз легочной артерии, 2 — дефект межпредсердной перегородки, 3 — гипертрофия стенки правого желудочка; **б** — тетрада: 1 — инфундибулярный стеноз, 2 — дефект межжелудочковой перегородки, 3 — «верхом сидящая аорта», 4 — гипертрофия стенки правого желудочка; **в** — пентада: 1 — инфундибулярный стеноз, 2 — дефект межпредсердной перегородки, 3 — дефект межжелудочковой перегородки, 4 — «верхом сидящая аорта», 5 — гипертрофия стенки правого желудочка; **г** — общий артериальный ствол: 1 — атрезия легочной артерии, 2 — дефект межжелудочковой перегородки, 3 — «верхом сидящая аорта», 4 — гипертрофия стенки правого желудочка.

Болезнь Фалло (триада, тетрада, пентада) (рис. 58). Это один из самых частых пороков, протекающих с цианозом. Наиболее распространенной формой является тетрада Фалло (стеноз легочной артерии, высокий ДМЖП, транспозиция аорты вправо, гипертрофия правого желудочка). Стеноз легочной артерии может быть инфундибулярным, клапанным, стволовым, чаще сочетанным.

Гемодинамические нарушения. При этом пороке в малый круг поступает недостаточное количество крови (стеноз легочной артерии), а в большой круг через ДМЖП и смещенную вправо аорту сбрасывается венозная кровь. Кроме того, наблюдается сочетание этих пороков с ДМПП. Такой вариант порока получил название пентады Фалло. Если при сужении путей оттока из правого желудочка ДМЖП нет, а имеется овальное окно или ДМПП, порок назы-

вается триадой Фалло. При атрезии легочной артерии широкая аорта, расположенная над ДМЖП, образует ложный общий артериальный ствол. Кровообращение легких осуществляется через бронхиальные артерии, отходящие от нисходящей аорты.

Клиническая картина проявляется в первые дни жизни при наиболее тяжелых формах болезни Фалло — выраженном стенозе легочной артерии и крайней степени транспозиции аорты вправо. В этих случаях определяют одышку, цианоз и систолический шум во втором—четвертом межреберье слева от грудины. Эпицентр систолического шума зависит от локализации стеноза легочной артерии и ДМЖП. Чаще цианоз появляется позже, на первом году жизни. Дети отстают в физическом развитии, у них отмечают одышку при кормлении или движении. При осмотре ребенка выявляют деформацию пальцев рук и ног в виде барабанных палочек. Чрезвычайно часто наблюдается тяжелое плоскостопие. Деформации грудной клетки не отмечают. Границы сердца остаются нормальными или незначительно расширены влево. Вдоль левого края грудины выслушивают грубый систолический шум. II тон на легочной артерии ослаблен или отсутствует. Снижено максимальное и регистрируют малое пульсовое артериальное давление.

Особенно тревожит родителей появление гипоксемических приступов, которые развиваются внезапно. У ребенка возникает возбуждение, учащается дыхание, усиливается цианоз, нередко наступает обморочное состояние (потеря сознания). Приступы длятся от нескольких минут до 10–12 ч. Высказывают предположение, что в генезе гипоксемических приступов имеет значение спазм инфундибулярного отдела правого желудочка, в результате чего большая часть венозной крови поступает в аорту и усиливает гипоксию ЦНС. Частота и тяжесть приступов, по нашим наблюдениям, увеличивается при развитии железodefицитной анемии. После 2 лет частота приступов становится меньше, или они прекращаются с одновременным усилением цианоза. При утомлении и в момент приступа ребенок принимает типичное положение — присаживается на корточки.

Транспозиция магистральных сосудов со стенозом легочной артерии по клиническим проявлениям сходна с болезнью Фалло.

Рентгенологически сосудистый рисунок легких обеднен, сердце небольших размеров, часто в форме сапожка с выраженной талией и приподнятой верхушкой. ЭКГ выявляет смещение электрической оси сердца вправо, гипертрофию правого предсердия и правого желудочка.

Эхокардиография. В проекции длинной оси сердца из парастернального доступа определяют дилатированную аорту, располагающуюся «верхом» над большим ДМЖП, и митрально-аортальное продолжение. В проекции короткой оси из левого парастернального доступа на уровне магистральных сосудов выявляют гипоплазированный выводной тракт правого желудочка, уменьшенный клапан легочной артерии с нормальными или суженными ее ветвями и бифуркацией. Стеноз легочной артерии подтверждают доплер-эхокардиографией.

Дифференциальный диагноз при болезни Фалло следует проводить между четырьмя анатомическими вариантами порока, транспозицией магистральных сосудов со стенозом легочной артерии, общим артериальным стволом, атрезией трехстворчатого клапана.

Атрезия трехстворчатого клапана (АТК). При этом пороке нет сообщения между правым предсердием и правым желудочком, последний резко уменьшен. Всегда имеется ДМПП. Митральный клапан не изменен, но расширен, полость левого желудочка увеличена. Компенсирующими коммуникациями являются ДМЖП или ОАП.

Гемодинамика. Из правого предсердия венозная кровь через ДМПП поступает в левое предсердие, левый желудочек и аорту. Поступление крови в малый круг осуществляется через ДМЖП, правый желудочек и гипоплазированную легочную артерию либо из аорты через ОАП.

Клиническая картина порока идентична болезни Фалло.

Рентгенологически легочный рисунок обеднен. Размеры сердца нормальные или несколько увеличены влево. Значительно увеличено правое предсердие и левый желудочек. Имеется западение дуги легочной артерии.

ЭКГ показывает отклонение электрической оси сердца влево (от 0 до -90°), признаки гипертрофии правого предсердия и левого желудочка.

Эхокардиография выявляет отсутствие эхосигнала от трехстворчатого клапана, небольшой правый желудочек, большую полость левого желудочка, расширенную аорту и разной степени гипоплазию ствола или стеноз легочной артерии. Предсердия увеличены, имеется вторичный ДМПП или открытое овальное окно, возможен ДМЖП.

Болезнь Эбштейна (БЭ). Это порок развития трехстворчатого клапана, который смещен в полость правого желудочка. Створки клапана деформированы и утолщены. Полость правого предсердия увеличена, желудочка — уменьшена, легочная артерия гипоплазирована, имеется ДМПП.

Гемодинамические нарушения определяют уменьшение кровотока через правый желудочек и легочную артерию, повышение давления в правом предсердии и венозно-артериальный шунт крови через ДМПП.

Клиническая картина порока характеризуется цианозом, который возникает в первые месяцы жизни. Границы сердца увеличены вправо, при аускультации выслушивают систолический, пресистолический или мезодиастолический шум в пятом межреберье у левого края грудины, связанный с деформацией трехстворчатого клапана; иногда шум может отсутствовать. II тон на легочной артерии расщеплен, и в сочетании с IV тоном возникает ритм галопа. Формируется правостернальный сердечный горб. Сердечная недостаточность развивается по правожелудочковому типу. При значительном увеличении правого предсердия возникают нарушения ритма: мерцание или трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия.

Рентгенологически легочный рисунок нормальный или обеднен. Сердце имеет шаровидную конфигурацию за счет резкого увеличения правого предсердия. Сосудистый пучок узкий.

ЭКГ. Электрическая ось сердца отклонена вправо, выражена гипертрофия правого предсердия. Выявляют замедление атриовентрикулярной проводимости, неполную или полную блокаду правой ветви пучка Гиса, нарушения ритма.

При *эхокардиографии* определяется большая подвижная передняя створка и аномальное прикрепление септальной створки трикуспидального клапана, ДМПП, большое правое предсердие. Степень смещения трикуспидального клапана в полость правого желудочка оценивают в проекции 4 камер с верхушки. В некоторых случаях необходима контрастная эхография.

Дифференциальный диагноз проводят с триадой Фалло, изолированным стенозом легочной артерии, большим ДМПП, фиброэластозом эндокарда правого сердца.

Прогноз болезни Фалло и АТК неблагоприятный — 75% детей умирают в возрасте до 2 лет, до 20 лет доживают 8% больных. При болезни Эбштейна 25% больных погибают в первые 10 лет жизни.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБЕДНЕНИЕМ БОЛЬШОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для пороков данной группы характерно неблагоприятное течение первой фазы с ранней сердечной недостаточностью. Терминальная фаза протекает с развитием хронической левожелудочковой недостаточности, часто с нарушением мозгового кровообращения (кровоизлияния в мозг при коарктации аорты) либо с коронарной недостаточностью.

Стеноз аорты (СА). Это врожденный порок сердца, при котором чаще всего (80%) имеется сужение клапанного отверстия (с деформацией створок) либо надклапанный или подклапанный стеноз. Иногда пороку сопутствует фиброэластоз левого желудочка.

Гемодинамические нарушения возникают рано, в аорту поступает мало крови. Развивается гипертрофия левого желудочка, повышается давление в левом предсердии, легочных венах, легочной артерии. Возможно постстенотическое расширение восходящей аорты.

Клиническая картина определяется степенью стеноза. При диаметре отверстия менее 0,5 см критическое состояние развивается в первые шесть месяцев жизни. Наблюдается бледность кожных покровов, одышка, приступы беспокойства ребенка, необратимая застойная недостаточность сердца. Чаще дети развиваются удовлетворительно. Границы сердца нормальные. При аускультации определяют грубый систолический шум во втором межреберье справа, здесь же определяют систолическое дрожание (при клапанном и над-

клапанном стенозе). При подклапанном стенозе шум выслушивают в третьем–четвертом межреберье слева от грудины. I тон сердца всегда усилен. Артериальное давление на нижней границе нормы или снижено систолическое. В старшем возрасте появляются жалобы на боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и приступы кратковременной потери сознания (приступы синкопе, которые возникают в результате сниженного объема крови, поступающего в большой круг кровообращения).

При *рентгенологическом исследовании* легочный рисунок чаще нормальный, неблагоприятно его усиление по венозному типу. Размеры сердца несколько увеличены влево, талия резко выражена, верхушка приподнята и закруглена. Восходящая аорта расширена.

ЭКГ. Электрическая ось сердца расположена нормально или отклонена влево, имеются признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия, нарушения ритма, а при тяжелом стенозе и признаки нарушения коронарного кровотока в зоне левой коронарной артерии.

Эхокардиография определяет деформированные створки аортального клапана, выбухающие в просвет аорты. Допплер-эхокардиография регистрирует высокоскоростной турбулентный поток крови на уровне клапана.

Дифференциальный диагноз проводят между врожденным и приобретенным СА, ДМЖП, коарктацией аорты, ИСЛА.

Прогноз при критическом течении неблагоприятный, необходима экстренная хирургическая помощь. Средняя продолжительность жизни 35–40 лет.

Коарктация аорты (КА). Это врожденное сужение аорты на ограниченном участке, ниже устья левой подключичной артерии. Степень сужения и протяженность могут быть различными. КА может быть изолированной, но иногда — сочетается с ОАП. Проток может находиться выше или ниже сужения (пре- или постдуктальная коарктация, рис. 59). В связи с сужением аорты повышается нагрузка на левый желудочек, что приводит к его перегрузке и соответствующим изменениям сердечной мышцы (гипертрофия, дегенерация, склероз).

Гемодинамика. При изолированной КА возникает гипертензия выше места сужения, которая распространяется на сосуды головы, плечевого пояса, верхние конечности. Сосуды нижней половины тела получают мало крови. Эта гипотензия приводит к нарушению функции почек, утомляемости при ходьбе, ишемическим болям в животе.

При сочетании коарктации с ОАП, особенно если коарктация находится ниже протока (постдуктальный тип), большой поток крови направляется в легочную артерию, формируя тяжелую легочную гипертензию. При преддуктальном варианте сброс крови через ОАП зависит от разницы давления между легочной артерией и нисходящей аортой ниже места коарктации; сброс крови может быть артериовенозным и венозно-артериальным.

Клинические признаки порока у детей раннего возраста нередко сопровождаются явлениями легочно-сердечной недостаточности: бледностью,



Рис. 59. Схема коарктации аорты.

I — взрослый тип; II — постдуктальный тип коарктации; III — преддуктальный тип коарктации. 1 — место сужения (коарктация аорты); 2 — открытый артериальный проток.

одышкой, застойными хрипами в легких. В старшем возрасте больные жалуются на головные боли, носовые кровотечения. Границы сердца расширены влево. Аускультативная картина неопределенна: может быть выслушан систолический шум в области II–III грудного позвонка в межлопаточном пространстве, систолодиастолический шум при ОАП либо шум относительной митральной недостаточности. II тон на аорте усилен. Подозрение на КА возникает при выявлении повышенного артериального давления на верхних конечностях и пониженного или нормального — на нижних, а также при отсутствии или ослаблении пульса на ногах. При преддуктальной КА с венозно-артериальным сбросом пульс на ногах определяют, но появляется отчетливый цианоз нижних конечностей. В распознавании порока помогает запись сфигмограммы с лучевой и бедренной артерией.

Рентгенологически определяют увеличение левых отделов сердца, узурь в задних отделах II–VIII ребер. При развитии относительной митральной недостаточности возникает усиление венозного наполнения в малом круге. При постдуктальной коарктации легочный рисунок усилен по артериальному типу. Сердце имеет шаровидную конфигурацию за счет увеличения обоих желудочков.

ЭКГ выявляет горизонтальную или смещенную влево электрическую ось сердца, гипертрофию левого или обоих желудочков.

При *эхокардиографии* из супрастернального доступа в области КА обнаруживают яркие эхосигналы в просвете аорты, возможна сегментарная коарктация или полное закрытие сосуда. Допплер-эхокардиография выявляет турбулентный ускоренный поток крови за местом стеноза.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ

Не сопровождаются нарушением гемодинамики аномальные расположения сердца, а также дефект в мышечной части межжелудочковой перегородки. Наличие такого порока сердца не отражается на развитии и самочувствии ребенка.

Аномалии расположения сердца могут быть следствием как неправильного развития самого сердца, так и результатом влияния экстракардиальных причин. Нормальным является правосформированное леворасположенное сердце. Возможно правостороннее расположение правильно сформированного сердца, а также право-, срединно- и левосторонняя локализация сердца левосформированного сердца, для которого характерно «зеркальное» расположение его отделов. Аномалия расположения сердца и его отделов может сочетаться как с обычным, так и с инвертированным расположением органов брюшной полости. Выделяют следующие варианты аномалий положения сердца и соседних органов:

- *правосформированное праворасположенное* сердце (с нормальным расположением органов брюшной полости) — *декстрроверсия*;
- *правосформированное срединнорасположенное* сердце (с нормальным расположением органов брюшной полости);
- *правосформированное леворасположенное* сердце (с обратным расположением органов брюшной полости);
- *левосформированное* (с «зеркальным» расположением отделов сердца) *леворасположенное* сердце (с обратным расположением органов брюшной полости);
- *левосформированное праворасположенное* сердце (с обратным расположением органов брюшной полости) — *истинная декстрокардия* с «зеркальным» расположением отделов сердца;
- *неопределенно сформированное лево-, срединно- или праворасположенное* сердце (с абдоминальной гетеротаксией).

Локализацию и расположение сердца и соседних органов устанавливают путем перкуссии границ сердечной тупости, пальпации верхушки сердца и

брюшной полости, эхокардиографии и рентгенографии, ангиокардиографии. Обследование больных с аномальным расположением сердца имеет ряд особенностей. Об аномальном расположении сердца судят по атипичной конфигурации ЭКГ. При проведении ЭКГ у детей с декстрокардией используют правые грудные дополнительные отведения ($V_{3R}-V_{6R}$). При левосформированном сердце применяют «зеркальное» наложение электродов.

Дефект в мышечной части межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова—Роже). Во время систолы желудочков в связи с сокращением мышечной части перегородки размер дефекта уменьшается. Сброс крови через дефект (слева направо) минимален и не имеет гемодинамического значения. С ростом ребенка по мере увеличения мышечной массы перегородки дефект может спонтанно уменьшаться в размере и закрыться. Диагностируют этот вид порока на основании наличия грубого органического систолического шума при отсутствии признаков перегрузки и гипертрофии миокарда правого желудочка. Подтверждают диагноз данные ЭКГ и эхокардиографии.

ЛЕЧЕНИЕ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Выявление ВПС у ребенка всегда вызывает тревогу у родителей и близких родственников. Ребенок с раннего возраста развивается в атмосфере неадекватного воспитания — гиперопеки.

При выявленном ВПС ребенок должен быть взят на учет врачом-кардиологом с обязательным осмотром каждые 3 мес или чаще в первые 2–3 года жизни (в первой фазе течения), а в последующем — 2 раза в год и после перенесенных заболеваний с систематическим лабораторным и инструментальным обследованием. При диспансерном наблюдении необходимы плановые обследования ЛОР-специалистом, стоматологом, окулистом с осмотром глазного дна, а при необходимости — исследованием бульбарной конъюнктивы методом биомикроскопии, и психоневрологом. Неврологические нарушения при ВПС обусловлены:

- 1) аномалиями развития мозга — сочетанными кардиоцеребральными эмбриопатиями;
- 2) вторичными изменениями, вызванными хронической гипоксией мозга;
- 3) острыми расстройствами мозгового кровообращения.

При всех ВПС наиболее часто встречаются нейроциркуляторная дисфункция и психопатологические синдромы во II и особенно III фазу течения порока (Бадоян Л. О.).

Для ребенка с ВПС необходимо создание индивидуального *режима питания и ухода* с максимальным пребыванием на свежем воздухе, сильными

физическими упражнениями. Необходимо закалять ребенка, стремиться к повышению иммунитета и оберегать его от инфекций.

Консервативное лечение детей с ВПС преследует выполнение трех задач:

- 1) оказание неотложной помощи при катастрофических состояниях;
- 2) лечение больных с различными осложнениями и сопутствующими заболеваниями;
- 3) своевременное направление ребенка на консультацию к кардиохирургу.

Первое место среди катастрофических состояний занимает острая и подострая сердечная недостаточность, которая наиболее часто развивается у детей с пороками, сопровождающимися артериовенозным шунтом крови или препятствием к выбросу крови из желудочков. Острая сердечная декомпенсация при врожденных пороках сердца нуждается в экстренной педиатрической помощи, может быть двух разновидностей.

При ВПС, сопровождающихся перегрузкой малого круга кровообращения (так называемые «белые» пороки сердца, фиброэластоз миокарда), острые интеркуррентные заболевания могут вызвать *левожелудочковую сердечную недостаточность*, при которой преобладает не столько снижение сердечного выброса, сколько перегрузка малого круга кровообращения. У ребенка нарастают одышка (первоначально экспираторная, затем смешанная), тахикардия, появляются цианоз, обилие влажных хрипов в легких. В диагностике помогают данные анамнеза (родители обычно знают о пороке сердца) и признаки хронической гипоксии, проявляющиеся в отставании физического и моторного развития, частых заболеваниях ребенка.

Терапия этого вида сердечной недостаточности должна основываться прежде всего на использовании салуретиков (лазикс) и оксигенотерапии с самостоятельным дыханием под постоянным положительным давлением. При отсутствии эффекта лечение проводят по аналогии с терапией отека легких. Тактическое решение зависит от степени тяжести сердечной недостаточности и от характера интеркуррентного заболевания. Госпитализации подлежат все дети с пневмонией и признаками дыхательной недостаточности любой степени. При ОДН II–III степени детей необходимо направлять в реанимационное отделение. В других случаях, если проводимое лечение купировало обострение сердечной недостаточности, ребенок может быть оставлен дома.

При ВПС с обеднением малого круга кровообращения на фоне стеноза легочной артерии («синие» пороки сердца типа тетрады Фалло) декомпенсация может проявиться *синюшечно-одышечным приступом*. На фоне обычного акроцианоза у больного возникает приступ одышки, тахикардии и усиления цианоза. Вначале ребенок возбужден, а затем может впасть в гипоксическую кому, сопровождающуюся судорогами. При физикальном обследовании такого больного отмечают: расширение границы сердца, грубый, проводящийся на все точки систолический шум и «сухие» легкие. В патогенезе синюшечно-одышечных приступов основное значение, по-видимому, принадлежит спаз-

му выходного отдела правого желудочка и стенозированной легочной артерии. Это приводит к полному шунтированию кровотока в аорту.

Основу терапии этого осложнения «синих» пороков сердца составляют оксигенотерапия, коррекция метаболического ацидоза и лекарственное воздействие на спазм начальных отделов легочной артерии. Лечение ацидоза в данной ситуации оправдано, так как он поддерживает легочную гипертензию. Применяют 4% раствор натрия гидрокарбоната: первоначально вводят 5 мл/кг (200 мг/кг) внутривенно медленно в течение 5 мин, затем повторяют эту дозу, но уже разделив ее на две равные части: одну половину назначают в первые 30 мин, вторую — в течение последующих 4 ч.

Лекарственную терапию начинают с подкожного или внутривенного введения морфина (менее эффективно — промедола) — 0,1–0,2 мг/кг. При отсутствии эффекта используют (осторожно!) внутривенно обзидан. Дозу препарата 0,1–0,2 мг/кг вводят медленно (1 мл/мин) в 10 мл 20% раствора глюкозы. Желательна оксигенотерапия с постоянным положительным давлением на выдохе, равным 6–8 см вод. ст. При судорогах в этих случаях применяют натрия оксибутират, одновременно являющийся и антигипоксантом.

При лечении синюшечно-одышечных приступов противопоказаны сердечные гликозиды и диуретики. Первые, увеличивая сердечный выброс, будут усиливать шунт справа-налево и провоцировать приступ. Вторые — на фоне полицитемии, типичной для этих пороков сердца, еще больше увеличат сгущение крови. Дети с синюшечно-одышечным приступом подлежат госпитализации только при неэффективности терапии. При успехе мероприятий первой помощи больной может быть оставлен дома с рекомендацией последующего применения обзидана в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки.

Осложнения со стороны мозга в виде гемипарезов или параличей могут развиваться на фоне гипоксемического приступа (стаз в мозговых сосудах) либо в результате парадоксальной эмболии, возникающей при шунте крови справа налево. Лечение таких больных проводят с участием педиатра-невропатолога.

Для предупреждения мозговых осложнений ребенок с «синим» ВПС не должен быть ограничен в жидкости. У детей в терминальной фазе болезни при развитии этих осложнений необходимо провести исследование свертывающей и антисвертывающей систем крови для решения вопроса о патогенезе нарушений (тромбоз, кровоизлияние) и проведения соответствующей терапии.

Во II фазу течения ВПС проводят систематическую санацию очаговой инфекции ротовой полости и ЛОР-органов (консервативную и оперативную) с целью профилактики бактериального эндокардита, абсцессов мозга, хронической пневмонии. Эта фаза является *оптимальной для хирургической коррекции* аномалий сердца.

При ВПС с хронической гипоксемией в третьей фазе течения развиваются коллаптоидные состояния, которые лечат назначением инотропов быстрого действия (добутрекс, допамин) с постепенной их заменой путем медленного насыщения сердечными гликозидами.

Показаны β -адреноблокаторы и кардиотрофные средства (рибоксин, панангин, оротат калия, витамины B_6 , E, B_{12}).

Единственный способ лечения ребенка с ВПС — операция. Достижения кардиохирургии, анестезиологии и кардиореанимации позволяют успешно лечить 98–100% таких ВПС, как ДМЖП, болезнь Толочинова—Роже, ОАП, тетрада Фалло. Остается проблемой лечение таких заболеваний, как общий желудочек, синдром гипоплазии левого желудочка. Эти состояния первоначально нуждаются в применении паллиативных хирургических процедур в качестве подготовки к последующему более дифференцированному вмешательству (например, шунтирование и операция Norwood как подготовительное вмешательство при синдроме гипоплазии левого сердца). Летальность после таких предварительных вмешательств достигает 30%. Выжившим детям в последующем проводят операцию Fontan (пересадка верхней и нижней полых вен в легочную артерию), летальность при которой менее 5%.

В последнее десятилетие широко применяют катетеризацию сердца с последующим введением соответствующих инструментов, позволяющих затем провести транссосудистую ангиопластику (закрытие дефектов перегородок сердца, ОАП) или ликвидацию стенозов легочной артерии либо аорты. Успех этих вмешательств обусловлен их относительно малой инвазивностью и низкой летальностью.

При неблагоприятном течении первой фазы, то есть развитию сердечной недостаточности, прогрессирующей легочной гипертензии или тяжелых гипоксемических приступов, не поддающихся консервативному лечению, показана операция в раннем возрасте.

В терминальной фазе оперативное устранение порока не приносит излечения, так как наблюдаются дистрофические и дегенеративные изменения в сердечной мышце, легких, печени, почках.

Показания к хирургическому лечению ВПС могут быть экстренными в первую фазу или плановыми во вторую фазу течения.

Экстренные операции у детей с ВПС и обогащением малого круга кровообращения (ДМЖП, АВК, ОАС) производят при прогрессирующей сердечной недостаточности и (или) легочной гипертензии, рецидивирующей бронхолегочной инфекции, гипотрофии II–III степени при безуспешности консервативной терапии. В этих случаях проводят операцию Мюллера—Альберта, заключающуюся в сужении основного ствола легочной артерии (создание искусственного стеноза). Опируют радикально детей с ОАП, а в некоторых клиниках — и больных с ДМЖП первых двух лет жизни.

При ТМС в первые 2 мес жизни производят баллонную атриосептостомию по Рашиkinду при первичной катетеризации сердца. У детей старше 2–3 мес проводят иссечение межпредсердной перегородки (операция Блелока—Ханлона) для улучшения смешения крови на уровне предсердий. Если ТМС сочетается с легочной гипертензией, то одновременно суживают легочную артерию.

При пороках с обеднением малого круга кровообращения (болезнь Фалло, ТМС со стенозом легочной артерии, АТК) экстренные операции необходимы

при тяжелых гипоксемических приступах с прогрессирующей гипоксемией и гипоксией. Операция заключается в обогащении легочного кровотока путем создания анастомоза между восходящей аортой или ее ветвью и легочной артерией: Блелока—Тауссиг (подключично-легочный анастомоз), Ватерстоуна—Кули (внутриперикардиальный анастомоз между восходящей аортой и правой ветвью легочной артерии) и др. При АТК иногда приходится также расширять межпредсердное сообщение.

В группе пороков, сопровождающихся препятствием к выбросу крови из желудочков (СА, ИСЛА с клапанным стенозом), при прогрессирующей сердечной недостаточности производят аортальную или пульмональную вальвулотомию с доступом через желудочек.

Операция по поводу КА заключается в устранении суженной части аорты и создании анастомоза конец в конец или вщивании сосудистого протеза.

Больных, перенесших паллиативные операции, через 2—3 года оперируют повторно. Поэтому педиатр-кардиолог должен стремиться консервативными методами лечения сохранить жизнь ребенка до II фазы течения порока.

Радикальные операции направлены на устранение анатомического дефекта и (или) нормализацию гемодинамики. Перед плановой операцией ребенка госпитализируют в кардиологическое отделение для обследования, дополнительной санации очагов инфекции и консультации психоневролога. Если имеются астенические симптомы или признаки психопатии (у детей выражена эгоцентричность, чрезмерная требовательность, упрямство, истероидные реакции и т. д.), проводят лечение настоями валерианы, пустырника, небольшими дозами седуксена и др.

Послеоперационные осложнения проявляются в виде вторичных стенозов или в регургитации кровотока. После ангиопластики возможно развитие эндокардитов и нередко необходимо профилактическое применение антибиотиков. После операции Fontan повышается риск возникновения аритмий, недостаточности миокарда, белоктерющей энтеропатии и возрастает риск осложнений антикоагулянтной терапии.

В послеоперационном периоде больных ежемесячно наблюдает кардиолог и 1 раз в 3 мес кардиохирург. Для большинства детей, перенесших радикальную операцию, период реабилитации составляет 12 мес, затем можно оценить ее результат.

Эффективность диспансерного наблюдения определяется сохранением жизни больного, своевременным хирургическим лечением, психологической, функциональной и социальной реабилитацией.

Глава 13

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА

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

МИОКАРДИТЫ

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

Этиология

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

Патогенез

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

- прямое воздействие возбудителя на кардиомиоциты (инфекционный, паренхиматозный миокардит), которое наблюдается преимущественно при вирусных инфекциях;
- сосудистые поражения миокарда, которые могут быть обусловлены как эндотелиотропностью некоторых возбудителей (грипп, аденовирус,

микоплазма и др.), так и иммунокомплексными поражениями инфекционной и неинфекционной природы;

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

Реже встречаются гнойные метастатические поражения миокарда при септикопиемических процессах.

Классификация

Общепринятой классификации миокардитов в детском возрасте нет. В диагнозе обычно указывают основное заболевание и как осложнение — миокардит.

Клиническая картина

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

В зависимости от механизма поражения миокарда в клинической картине и ее динамике можно отметить ряд особенностей. При **инфекционных паренхиматозных миокардитах**, которые характерны преимущественно для детей раннего возраста, обычно ярко выражен кардиальный синдром — значительная кардиомегалия, глухость сердечных тонов, ригидный ритм. Нередко такие миокардиты возникают как миоперикардиты, причем перикардит может проявляться раньше поражения миокарда. При энтеровирусной этиологии поражение сердца может сочетаться с неврологической симптоматикой (энцефаломиокардиты) и кратковременным энтеральным синдромом. Практически во всех случаях развивается тотальная недостаточность кровообращения. Если удастся справиться с сердечной недостаточностью в начале заболевания, то к отличительным особенностям данного поражения миокарда следует отнести довольно быструю (2–3 нед) положительную динамику.

Сосудистые поражения миокарда редко приводят к значительному увеличению размеров сердца и выраженной недостаточности кровообращения. В то же время, именно для этих миокардитов могут считаться достаточно характерными болевой синдром, нарушение процессов возбуждения (экстрасистолии). Наряду с поражением миокарда нередко обнаруживают и другие сосудистые поражения (преходящие изменения сосудистого рисунка кожи, сыпи, артралгии, микрогематурии и др.). Отличительной особенностью является торпидность течения, нередко его волнообразный характер, обострение при присоединении интеркуррентных инфекций.

Постстрептококковые миокардиты встречаются преимущественно у детей школьного возраста, протекают с умеренно выраженными признаками поражения миокарда (снижение звучности I тона на верхушке, апикальный систолический шум, на ЭКГ возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, изменение конечной части желудочкового комплекса). Снижение сократительной способности миокарда удается определить преимущественно с помощью специальных функциональных методов, клинические проявления недостаточности кровообращения наблюдаются исключительно редко. Течение обычно благоприятное. Диагноз подтверждают возрастание титров противострептококковых антител и нередкое наличие у этих детей очагов стрептококковой инфекции.

К особым формам миокардитов может быть отнесен **идиопатический миокардит** (myocarditis idiopatica) Абрамова—Фидлера. Его этиология и патогенез до настоящего времени неясны. Заболевание начинается чаще всего остро с ухудшения состояния, одышки, бледности, тахикардии, появления цианоза, резкого расширения границ сердца. У ребенка быстро нарастают явления сердечной недостаточности, возможно появление болей в области сердца.

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

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

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

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

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

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

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

При *застойной (дилатационной) кардиомиопатии* ведущим является резкое расширение полости желудочков, особенно левого. Это проявляется признаками тотальной сердечной недостаточности и кардиомегалией. Нередко выслушивают (при выраженной кардиомегалии) шумы относительной митральной и трикуспидальной недостаточности.

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

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

При рентгенологическом исследовании, в случаях выраженного миокардита, определяют увеличенные размеры сердца или его отделов, учащенную пульсацию, на кимограмме — уменьшение амплитуды сердечных сокращений. На ЭКГ возможно снижение вольтажа зубцов, нарушение процессов проведения и возбуждения, изменение конечной части желудочкового комплекса. При ультразвуковом исследовании обнаруживают дилатацию полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда, которое может быть выявлено и другими методами функционального исследования.

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

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

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

«Синдром легочного сердца» обусловлен гипоксией и закономерно возникающей при этом гипертензией малого круга кровообращения. Патология бронхолегочной системы может быть самой разнообразной — дистресс-синдром новорожденных, длительный и выраженный бронхообструктивный процесс, пневмосклероз, легочная эмболия и др. На фоне бронхолегочного заболевания появляется тахикардия, признаки перегрузки правых отделов сердца, раньше всего на ЭКГ и при ультразвуковом исследовании. При прогрессировании процесса наблюдают набухание шейных вен и признаки правожелудочковой недостаточности — увеличение размеров печени, отеки.

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

Дистрофия миокарда *при ожирении II–III степени* является в значительной степени закономерным процессом, особенно в тех случаях, когда ожирение сопровождается гиперлипидемией и гиперхолестеринемией. Клиническая картина выражается в невозможности выполнять обычные физические нагрузки, неадекватной реакции на физические нагрузки, признаками гипертрофии левых отделов сердца на ЭКГ, уменьшения сердечного выброса при расчете на имеющуюся массу тела. Как правило, у этих детей имеются манифестные признаки вегетативной дисфункции.

Дистрофия миокарда или «*синдром перенапряжения миокарда*» нередко встречается у спортсменов. Чаще всего синдром обнаруживают у молодых спортсменов, достигших достаточно высоких спортивных результатов (кандидаты в мастера, мастера спорта). Факторами риска являются ускоренное физическое развитие в пубертатный период, когда в физиологических условиях темпы роста сердца несколько отстают от соматического роста, а также наличие у спортсменов очагов хронической инфекции. В механизме развития поражения миокарда кроме неадекватной нагрузки существенную роль играют психоэмоциональным факторам.

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

Диагноз и дифференциальный диагноз

При постановке может быть рекомендован [Воронцов И. М. и др., 1982] следующий модифицированный алгоритм диагностики поражений миокарда. Он состоит из трех этапов. На первом этапе должен быть дан ответ на вопрос о наличии или отсутствии поражения миокарда. При диагностике поражения миокарда решают вопрос о природе поражения (миокардит, миокардиодистрофия, миокардиосклероз). Наконец, на третьем этапе делают попытку этиологической и патогенетической расшифровки внутри группы миокардитов, миокардиодистрофий и т. д.

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

Признаки большой значимости (4 балла):

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

Признаки средней значимости (2 балла):

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

Малые признаки (1 балл):

- боли в области сердца;
- ослабление звучности I тона;
- тахи- или брадикардия;
- ритм галопа;
- апикальный систолический шум;
- синоаурикулярная блокада;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости;

- эктопический ритм;
- экстрасистолия;
- смещение интервала S–T;
- изменение зубца T.

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

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

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

В диагностике *дистрофического генеза* поражения пользуются следующими критериями:

1. Развитие картины поражения миокарда:

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

2. Наличие положительной динамики:

- при лечении основного заболевания, восстановлении функции пораженных органов, коррекции обмена веществ,
- при уменьшении физической нагрузки,

- при проведении кардиотрофической терапии и функциональных проб с кардиотрофическими средствами.

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

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

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

Прогноз

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

Лечение

Основное направление терапии при всех формах миокардитов — борьба с явлениями сердечной недостаточности (см. ниже). При наличии иммунологического механизма может быть рекомендована противовоспалительная терапия, преимущественно негормональными препаратами (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, метиндол и др.). При сосудистом поражении используют гепарин. Антибиотики (препараты пенициллинового ряда) применяют при бактериальной природе поражения, в частности, при постстрептококковых миокардитах. Параллельно проводят терапию основного заболевания.

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

Профилактика

Специфических методов пока нет.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

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

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

Этиология

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

Патогенез и патоморфология

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

Классификация

Можно использовать несколько упрощенную классификацию, предложенную А. А. Деминым и Ал. А. Деминым, 1978 (табл. 125).

Клиническая картина

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

Таблица 125

Классификация бактериальных эндокардитов

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

тромбоэмболических осложнений. В начальной, *инфекционно-токсической* фазе бактериального эндокардита (нередко при правильно проводимой терапии ею и заканчивается заболеванием) преобладают явления общего инфекционного процесса: лихорадка, которая при высокой активности может быть гектической с ознобами, при минимальной — субфебрильной, общая интоксикация, потливость.

Основой диагностики является поражение эндокарда, которое в начале заболевания бывает умеренным или клинически даже не проявляется.

Постоянные изменения аускультативной картины при клапанных поражениях наблюдаются на 3–4-й неделе заболевания.

У детей наиболее часто при первичном эндокардите поражаются клапаны аорты и митральный клапан в виде их недостаточности.

В последние годы в связи с широким применением катетеризации подключичной вены встречаются случаи изолированного поражения трикуспидального клапана. При вторичном бактериальном эндокардите изменения наблюдаются в области уже пораженного эндокарда (место патологического сброса или препятствие сбросу крови, ревматический порок сердца и др.). Уже в этот период отмечаются тромбоэмболические осложнения в виде геморрагических сыпей, гематурии, которая, как правило, носит импульсный характер, инфарктов внутренних органов. Активность в этот период определяется преимущественно инфекционным токсикозом.

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

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

При лабораторном исследовании обнаруживают в первой фазе изменение крови, характерное для инфекционного процесса: лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево, увеличение α_2 -глобулинов в протеинограмме, увеличение СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка. Из крови может быть высеян возбудитель заболевания.

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

Со стороны мочи — периодически гематурия от незначительной до макрогематурии.

При переходе в следующую фазу, наряду с этими изменениями, появляется гипохромная анемия, лейкоцитоз может сменяться лейкопенией, увеличиваются γ -глобулины в протеинограмме. Необходимо отметить, что специфических лабораторных методов при диагностике бактериального эндокардита не существует.

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

Диагноз

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

Дополнительным методом диагностики бактериального эндокардита может служить эхокардиография, при помощи которой у значительной части больных удается обнаружить тромботические вегетации на клапанах (рис. 60), однако надо иметь в виду, что эти изменения появляются у больных достаточно поздно (3–4 нед от начала заболевания).

Лечение

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



Рис. 60. Эхокардиография. Бактериальный эндокардит.

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

При высокой активности и неизвестной этиологии предпочтительно использовать сочетание пенициллина с гентамицином.

В дальнейшем пенициллин заменяют другими антибиотиками, чаще всего цефалоспоринового и тетрациклинового ряда. Дозы этих препаратов также увеличивают в 1,5–2 раза по сравнению с общепринятыми.

В последние годы успешно используют полусинтетические пенициллины также в повышенных дозах. При неэффективности могут быть назначены и антибиотики других групп. В частности, при метициллин-резистентой стафилококковой инфекции показан ванкомицин. При известной этиологии антибиотики назначают по чувствительности возбудителя. В среднем курс лечения антибиотиками продолжают от 2 до 6 мес. Во время применения антибактериальной терапии назначают постельный режим.

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

Показаниями к хирургическому лечению можно считать следующие:

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

В иммуновоспалительную фазу заболевания наряду с антибактериальной терапией показано использование противовоспалительных препаратов (аце-

тилсалициловой кислоты, бруфена, метиндола, диклофенака и др.) в обычных дозах, могут быть назначены и глюкокортикоиды (0,5 мг на 1 кг массы тела по преднизолону).

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

Прогноз

Всегда серьезен и мало зависит от активности бактериального эндокардита. Несмотря на то, что в настоящее время благодаря использованию массивной антибактериальной терапии у большинства больных удается полностью справиться с заболеванием, тем не менее, как правило, у больных развивается порок сердца или ухудшается гемодинамика при наличии врожденного порока сердца.

Профилактика

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

ПЕРИКАРДИТЫ

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

Этиология

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

Патогенез

Большинство перикардитов у детей имеют иммунопатологический генез — ревматические, вирусные, туберкулезные. Перикардиты при гнойных процессах можно рассматривать как метастатические, возникающие или в результате гематогенного заноса, или прорыва в полость перикарда гнойного очага из миокарда. При тяжелой почечной недостаточности так называемые уремические перикардиты носят токсический характер.

При морфологическом исследовании обычно обнаруживают фибриноидные наложения, выпот. Характер выпота зависит от основного заболевания.

Классификация

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

Клиническая картина

Начало заболевания обычно острое. В клинической картине определяющим являются:

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

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

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

(вдоль левого края грудины) в положении ребенка сидя и при надавливании стетоскопом. Интенсивность шума не зависит от характера выпота и количества его. Для его образования необходимо только наличие фибринозных наложений на эпикарде, соприкосновение и подвижность листков околосердечной сорочки. При шуме трения перикарда он записывается на ФКГ как неправильные, высокочастотные колебания, не связанные с фазами сердечного цикла.

Клиническая картина *экссудативного перикардита* в значительной степени зависит от величины и скорости накопления выпота. Обычно резко ухудшается общее состояние ребенка, появляется одышка, тупые боли в области сердца, больной нередко принимает полусидячее, вынужденное положение. Основным признаком накопления выпота в перикарде является увеличение зоны сердечной тупости. В первую очередь увеличивается абсолютная сердечная тупость, при наличии большого выпота расширяется и относительная сердечная тупость. У некоторых детей при большом выпоте появляется осиплость голоса, икота. У маленьких детей вследствие ригидности грудной клетки можно обнаружить выбухание левой половины грудной клетки. Верхушечный толчок ослаблен или отсутствует, тоны сердца резко приглушены. Максимальное артериальное давление снижено, минимальное — нормальное или даже повышено, иногда наблюдается парадоксальный пульс (выпадение на вдохе).

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

У детей грудного возраста признаки сдавления сердца проявляются достаточно ярко, но симптомы не являются специфическими. Повышение венозного давления в системе верхней полой вены вызывает у детей грудного возраста повышение внутричерепного давления с появлением неврологической симптоматики, напоминающей менингит — рвота, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка и т. д. Вены шеи, обычно плохо определяемые на короткой шее детей раннего возраста, становятся отчетливо видны и хорошо пальпируются. Начинают хорошо определяться кубитальные вены и вены кисти, что у маленького ребенка наблюдается редко. Позже может появляться легкий цианоз ногтевых лож и ушных раковин. Почти одновременно появляется гепато- и спленомегалия, причем увеличение печени всегда преобладает, обычно печень болезненна. Отеки при сдавлении сердца появляются сначала на лице, позднее распространяются на шею.

ЭКГ-изменения не типичны именно для перикардита, хотя при больших выпотах констатируют снижение зубцов, часто отрицательные зубцы Т, смещение интервала S—Т. Рентгенологически обнаруживают расширение тени сердца, которая принимает треугольную форму или форму трапеции, шара. Пульсация сердца уменьшена, что особенно хорошо выявляется при кимографическом исследовании.

Одним из наиболее надежных методов диагностики перикардита является эхокардиография, при помощи которой можно не только определить наличие



Рис. 61. Эхокардиограмма. Выпот в полость перикарда (указано стрелками).

выпота и его количество, но и обнаружить фибриновые наложения на листках перикарда (рис. 61).

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

Адгезивный (слипчивый, констриктивный) перикардит может возникать после туберкулезного, ревматического и септического перикардита. Изредка острая фаза перикардита остается незамеченной, и его выявляют только тогда, когда развившиеся сращения нарушают гемодинамику — возникает гиподиастолия. Больные больше жалуются на слабость, чувство давления в правом подреберье. У них может отмечаться усиливающийся в горизонтальном положении цианоз. Довольно характерен вид больных — одутловатое лицо, набухшие и пульсирующие вены шеи, асцит, но в то же время — отсутствие отеков на нижних конечностях. При обследовании сердца обнаруживают ослабленный сердечный толчок, иногда он отрицательный. Границы сердца или нормальные, или незначительно увеличены. Аускультативно, кроме тахикардии и умеренного акцента II тона на легочной артерии, иногда можно обнаружить протодиастолический дополнительный тон (перикардиальный тон). Этот тон выслушивают сразу за II тоном, и он отличается большой громкостью.

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

Диагноз и дифференциальный диагноз

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

Лечение

Терапия перикардита должна быть направлена в первую очередь на основное заболевание. Лечебная тактика в отношении отдельных видов перикардитов неодинакова. При сухих (фибринозных) перикардитах специальной терапии обычно не требуется. В случаях экссудативного перикардита направленность лечения зависит от характера выпота. При серозном и серозно-фибринозном перикардите, так как они имеют аллергический генез, показана десенсибилизирующая, в частности, кортикостероидная терапия. Можно рекомендовать диуретики (лазикс, гипотиазид и т. п.), симптоматическую терапию. Пункция перикарда показана только при большом выпоте с явлениями тампонады сердца.

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

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

При адгезивных перикардитах единственным методом лечения является хирургическое.

Прогноз

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

Профилактика

Специфических методов профилактики перикардитов не существует.

АРИТМИИ У ДЕТЕЙ

Расстройства ритма у детей встречаются во всех возрастных периодах, чаще — у детей старшего возраста. Создается впечатление об увеличении частоты нарушений ритма в последние годы. Различают врожденные и приобретенные аритмии, существует разделение на функциональные и органи-

ческие. Расстройства ритма возникают вследствие нарушения основных функций сердечной мышцы — автоматизма, возбуждения, проведения и сократительной способности миокарда. Необходимо отметить, что в тех случаях, когда аритмии являются единственным признаком нарушения деятельности сердца, они практически патологического значения не имеют.

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

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

Синусовая аритмия. Одним из наиболее частых вариантов синусовой аритмии является дыхательная аритмия. Дыхательная аритмия может встречаться у детей всех возрастов. В периоде новорожденности она выражена незначительно, у детей раннего возраста — встречается чаще, наиболее выражена дыхательная аритмия у здоровых детей дошкольного и школьного возраста. Во время физической нагрузки дыхательная аритмия уменьшается. В педиатрической практике исчезновение дыхательной аритмии (ригидный ритм, эмбриокардия) скорее свидетельствует в пользу патологии. На ЭКГ отмечают значительную вариабельность длительности сердечных комплексов, главным образом, за счет диастолических интервалов (рис. 62).

Такое нарушение ритма, как *миграция источника ритма* (рис. 62), выявляют только при ЭКГ-исследовании и диагностируют по разной форме зубца Р в отдельных отведениях. Миграция источника ритма внутри синусового

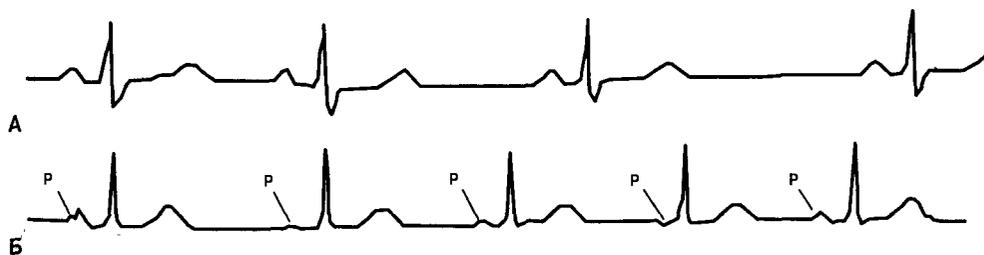


Рис. 62. ЭКГ при нарушениях ритма сердца.

А — синусовая (дыхательная) аритмия;

Б — миграция наджелудочкового водителя ритма (изменение формы и амплитуды зубца Р в пределах одного отведения).

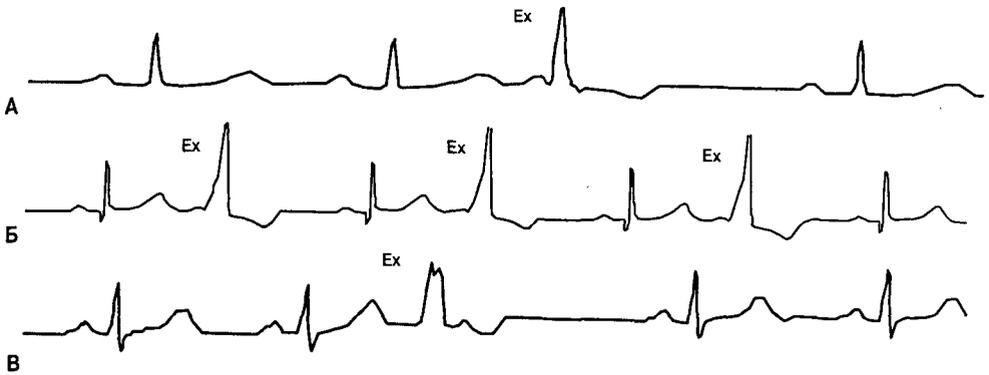


Рис. 63. ЭКГ при экстрасистолах.

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

узла, как правило, не является признаком поражения сердца. В тех случаях, когда источник ритма перемещается за пределы синусового узла (изменяется не только форма, но и направление зубца Р), нередко находят патологию сердца. Специального лечения не проводят.

Расстройства возбуждения проявляются экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией.

Под **экстрасистолией** подразумевают внеочередное сокращение сердца. По месту возникновения импульса возбуждения различают наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые экстрасистолы (рис. 63). При ЭКГ-исследовании место возникновения импульса может быть уточнено: синусовый узел или атриовентрикулярное соединение, правый или левый желудочек и т. д. Правильное чередование экстрасистол с нормальным ритмом носит название аллоритмии (бигеминия — появление экстрасистол после каждого нормального сокращения, тригеминия — после двух, и т. д.), чаще наблюдается беспорядочное сокращение с нормальным ритмом.

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

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

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

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

Прежде всего, необходимо помнить, что большинство этих состояний имеет функциональный характер и специальной терапии не требует. При экстрасистолиях органического генеза лечение проводят на фоне терапии основного заболевания, вызвавшего нарушение ритма. Для снятия экстрасистолии можно рекомендовать вначале препараты калия в виде оротата калия, панангина, аспаркама в возрастных дозах. В случае неэффективности данной терапии наилучшие результаты получают при использовании β -адреноблокаторов. Эти препараты оказывают эффект благодаря блокаде адренергических β -рецепторов и антикатахоламинового действию. Наилучшими являются анаприлин (синонимы: индерал, обзидан), кордарон. Суточная доза от 1 до 2 мг на 1 кг массы тела. Отрицательным свойством этих лечебных препаратов является невозможность их применения при недостаточности кровообращения. Кроме описанной выше терапии, неплохой, но обычно нестойкий эффект можно получить при использовании новокаинамида (0,03–0,05 на 1 кг массы тела в сутки через рот или внутримышечно 10% раствор — 0,2 мл на 1 кг массы тела — разовая доза), близок к новокаинамиду изоникамид (0,2–0,3 г 3–4 раза в сутки).

Пароксизмальная тахикардия — это приступы резкого учащения сердцебиений (свыше 160–180 в 1 мин). Различают суправентрикулярную и желудочковую пароксизмальную тахикардию (рис. 64). По генезу пароксизмальные тахикардии связаны, как правило, с явлениями повторного «возвратного возбуждения» в результате существования дополнительных путей проведения (пучок Кента, Махайма и др.).

Приступ пароксизмальной тахикардии начинается обычно внезапно. Дети жалуются на неприятные ощущения в области сердца, стеснение в груди, боли в подложечной области. Нередко приступ сопровождается головокружением, обмороком, рвотой. При осмотре обращает на себя внимание бледность, одышка, пульсация яремных вен, могут появиться признаки нарушения кровообращения. Границы сердца обычно не меняются, тоны чистые. На фоне выра-

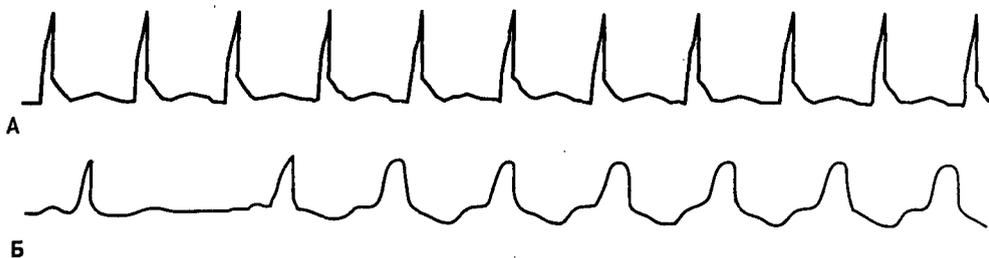


Рис. 64. ЭКГ при тахикардиях.

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

женной тахикардии характерным можно считать маятникообразный ритм сердца — интервалы между тонами становятся одинаковыми (эмбриокардия). Пульс малого наполнения, артериальное давление снижено. Продолжительность приступа может колебаться от нескольких секунд до нескольких дней и даже месяцев.

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

Довольно сложно бывает решить вопрос о генезе пароксизмальной тахикардии. При функциональном ее характере приступы обычно кратковременны, как правило, не наблюдают признаков нарушения кровообращения, часто отмечают тесную связь с эмоциональными факторами. По месту возникновения функциональная пароксизмальная тахикардия обычно суправентрикулярная. Диагноз становится достоверным при отсутствии других изменений сердца при динамическом наблюдении.

Для снятия приступа пароксизмальной тахикардии первоначально применяют приемы механического воздействия для возбуждения блуждающего нерва: надавливание на каротидный синус (лучше справа) или на глазные яблоки. Иногда эффективной оказывается проба Вальсальвы: ребенок натуживается на высоте глубокого вдоха при закрытой голосовой щели и зажатым носе.

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

Как неотложная терапия может быть рекомендовано разовое внутривенное капельное введение 1% раствора АТФ (до 2 мл) в растворе 10% глюкозы с параллельным использованием седативных средств (седуксен).

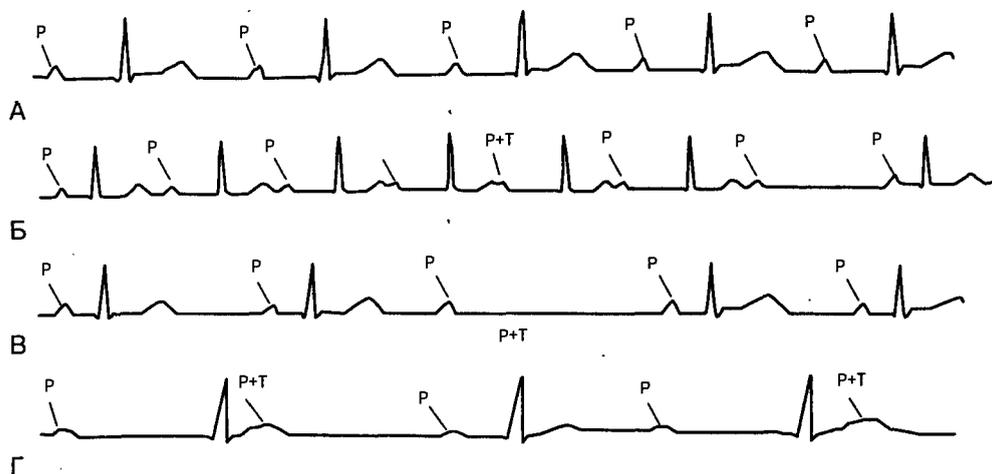


Рис. 65. ЭКГ при блокадах проводящей системы сердца.

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

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

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

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

При наличии признаков недостаточности кровообращения всю терапию следует проводить на фоне сердечных гликозидов, нередко их назначения оказывается достаточным для снятия приступа.

При рецидивирующих формах пароксизмальной тахикардии в качестве профилактики можно длительно применять седативную терапию, обзидан, изоптин и другие препараты перорально в индивидуально подобранных дозах.

Нарушения функции проведения — блокады (рис. 65), как правило, не приводят к аритмиям и являются ЭКГ-находкой (см. соответствующие руководства по ЭКГ).

Клинически может быть диагностирована только *полная атриовентрикулярная блокада* с приступами Морганьи—Эдемса—Стокса. В основе этого синдрома лежит острая ишемия мозга из-за внезапного уменьшения сердечного выброса. У таких больных обращает на себя внимание резкая брадикардия. Клинически приступ Морганьи—Эдемса—Стокса проявляется внезапной бледностью, которая позднее может смениться цианозом, потерей сознания и судорогами. Иногда наблюдается непроизвольное отхождение кала и мочи. Пульс некоторое время не удается прощупать. Приступ может продолжаться от нескольких секунд до 1–2 мин, при большей продолжительности возможен летальный исход.

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

Мерцательная аритмия — это сложное нарушение ритма, связанное с изменением правильной деятельности предсердий. Мерцательная аритмия относительно редко встречается в детском возрасте и, как правило, при тяжелых поражениях миокарда — ревматизм, врожденные пороки сердца, идиопатический миокардит. Различают тахи- и брадиаритмические формы мерцания предсердий. В некоторых случаях мерцательная аритмия встречается в виде пароксизмов.

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

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

Основная терапия направлена на лечение заболевания, вызвавшего мерцательную аритмию. При тахиаритмической форме необходимо назначение сердечных гликозидов. В случаях брадиаритмической формы гликозиды могут быть использованы с большой осторожностью. Иногда эффект оказывает новокаинамид, хинидин, аймалин (они могут быть показаны в самом начале приступа мерцательной аритмии, при длительно существующей мерцательной аритмии они малоэффективны). В случае неэффективности медикаментозной терапии показана электрическая дефибрилляция.

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

Синдром слабости синусового узла (рис. 66) — синдром тахи-брадикардии — представляет собой сложное нарушение ритма. Иногда он наблюдается при отсутствии врожденных пороков сердца, но чаще при их наличии или после операций на сердце. Клинические проявления могут отсутствовать. Наличие головокружений или обморочных состояний наблюдают при выраженной брадикардии. Частую смену брадикардии и тахикардии больные ощущают в виде сердцебиений и плохой переносимости физической нагрузки. При лечении используют те же препараты, как при лечении тахиаритмии (анаприлин, хинидин и др.). Противопоказано назначение препаратов наперстянки. В тяжелых случаях проводят имплантацию искусственного водителя ритма, работающего по принципу обратной связи.



Рис. 66. ЭКГ. Синдром слабости синусового узла (ЧСС 135 сменяется ЧСС 75).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ШУМЫ СЕРДЦА

Функциональными называют шумы, не связанные с нарушением анатомической структуры эндокарда. Функциональные шумы встречаются у детей во всех возрастах, особенно часто (до 70–80%) у подростков. В происхождении их может иметь значение большое количество причин. В возникновении так называемых пульмональных шумов, лучше всего выслушиваемых над легочной артерией, решающее значение имеют особенности строения и расположения легочной артерии у детей (некоторая разница в просвете легочного конуса правого желудочка и устья легочной артерии, более близкое расположение легочной артерии к передней поверхности грудной клетке и т. д.). В происхождении митральных функциональных шумов, с максимумом выслушивания на верхушке, определенную роль играет нарушение вегетативной регуляции, дистрофические процессы в сердечной мышце и другие причины, приводящие к неполному закрытию атриовентрикулярного отверстия. Функциональный шум может возникнуть под влиянием экстракардиальных причин — анемии, сдавления крупных сосудов бронхопульмональными лимфоузлами или вилочковой железой и др.

Для разграничения функциональных и органических шумов можно пользоваться табл. 126.

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

Таблица 126

Дифференциально-диагностическая таблица функциональных и органических систолических шумов

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

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

В последние годы в связи с широким использованием ультразвукового исследования большое внимание привлекает *синдром пролапса митрального клапана*. Как правило, он связан с врожденной патологией створок митрального клапана или хорд и выражается в пролабировании створки (чаще задней) во время систолы и появлении регургитации той или иной степени. Клинически данный синдром проявляется в появлении позднего систолического шума на верхушке, которому может предшествовать щелчок. В вертикальном положении и шум, и щелчок усиливаются и лучше выслушиваются вдоль левого края грудины. Окончательный диагноз устанавливают при ультразвуковом сканировании. Синдром пролапса митрального клапана обычно не прогрессирует и даже может иметь обратное развитие с возрастом, однако он является фактором риска по развитию инфекционного эндокардита. При выраженной регургитации рекомендуют ограничить физическую нагрузку (занятия спортом).

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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

Этиология и патогенез

В возникновении сердечной недостаточности существуют два основных механизма, которые приводят к снижению сократительной способности миокарда. В первом случае речь идет о первичном нарушении метаболизма миокарда, главным образом связанной с недостатком АТФ и перераспределением калия. Обычно такая ситуация возникает при миокардитах различной этиологии, гипоксии, нарушении обмена. В таких случаях говорят об *энергетически-динамической недостаточности (Хегглин)*. Несколько иная ситуация складывается при так называемой *гемодинамической недостаточности*. При этом снижение сократительной способности миокарда происходит вследствие перенапряжения сердечной мышцы, когда нагрузка, падающая на сердце, превышает его способность совершать эту работу и исчерпаны компенсаторные возможности. Гемодинамическая недостаточность возникает при врожденных и приобретенных пороках сердца, более редкой причиной у детей является гипертонзия большого или малого круга кровообращения.

В то же время, различные по своей этиологии формы недостаточности сердца характеризуют однотипные сдвиги гемодинамики, связанные с уменьше-

нием количества крови, выбрасываемой сердцем в систему артерий. Поэтому развитие нарушений гемодинамики при сердечной недостаточности можно представить в виде единой схемы. Кроме того, необходимо учитывать (это иллюстрирует представленный рис. 67), что подобное разделение может иметь значение только на начальных этапах развития сердечной недостаточности, так как к энергетически-динамической недостаточности быстро присоединяются гемодинамические расстройства и явления перенапряжения. Наоборот, гемодинамическая недостаточность быстро приводит к нарушению метаболизма миокарда.

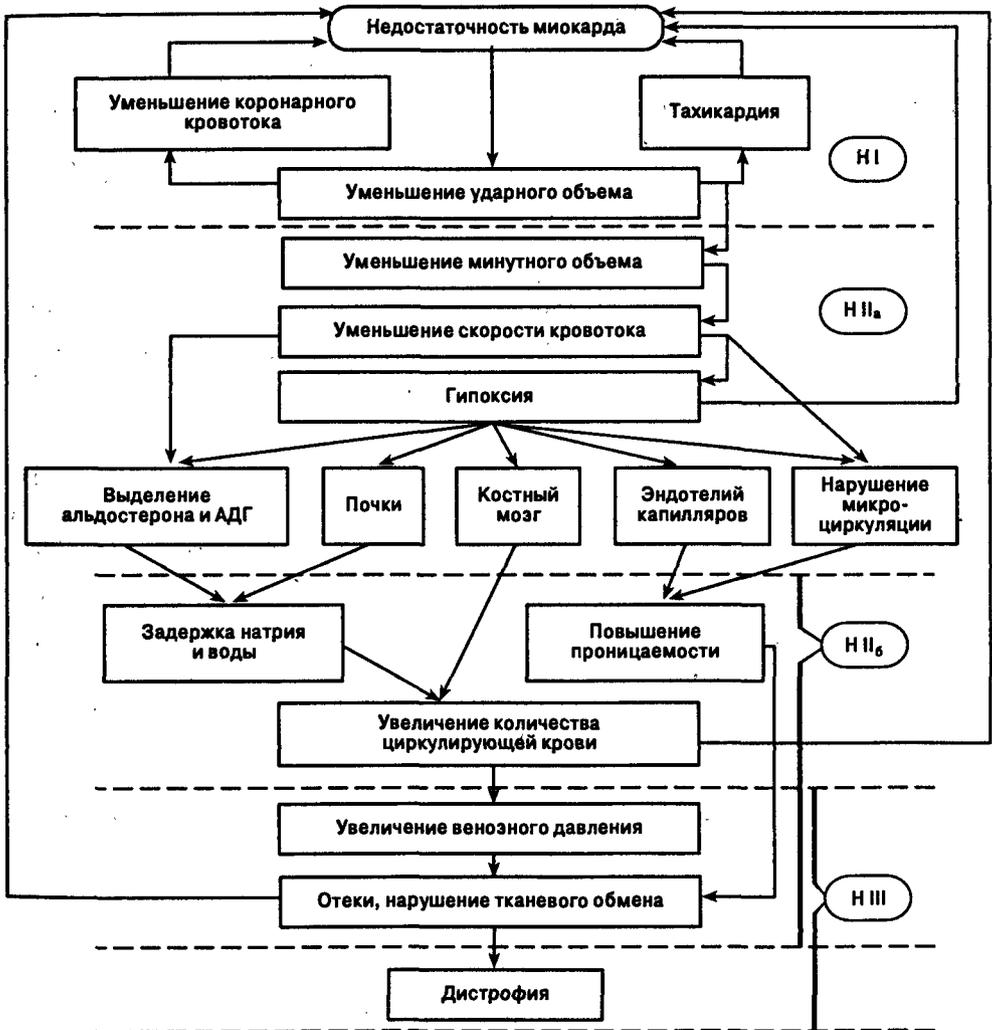


Рис. 67. Развитие сердечной недостаточности.

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

В тех случаях, когда компенсаторные механизмы оказываются недостаточными для поддержания эффективного кровотока, происходит дальнейшее нарастание сердечной недостаточности, что проявляется, прежде всего, в снижении минутного объема сердца. Как результат уменьшения минутного объема происходит снижение скорости кровотока. Это в свою очередь приводит, с одной стороны, к недостаточному поступлению кислорода в ткани с развитием тканевой гипоксии и накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, с другой стороны, к застою в легких с уменьшением жизненной емкости и дыхательной поверхности, то есть углублению гипоксии. Возникающие гипоксия тканей и накопление недоокисленных продуктов приводят к еще большему нарушению энергообмена миокарда и, благодаря раздражению дыхательного центра, к одышке.

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

Задержка почками натрия и воды, а также усиление гемопоэза приводят к увеличению объема циркулирующей крови. Повышение венозного давления, вторичный гиперальдостеронизм ведут к развитию отеков. Постепенно из-за венозного застоя и гипоксии функции внутренних органов нарушаются и наступают необратимые дистрофические изменения.

Классификация

Здесь приведена классификация только хронической сердечной недостаточности. Различают левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность. В первом случае речь идет о преимущественной перегрузке левого желудочка и застое в малом круге кровообращения, во втором — о перегрузке правых отделов и застое в большом круге кровообращения. Такое разделение может быть использовано только при гемодинамической недостаточности миокарда, так как в случаях энергодинамической недостаточности всегда наблюдается тотальная сердечная недостаточность. Кроме того, у детей, особенно младшего возраста, перегрузка одного из отделов сердца быстро приводит и к перегрузке других, то есть к тотальной сердечной недостаточности.

Для разделения стадий сердечной недостаточности пользуются классификацией В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско, которые предложили выделить четыре стадии: I, II_а, II_б, III.

Клиника

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

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

При II_a стадии — одышка и тахикардия наблюдаются в покое. Ребенок утомляется даже при выполнении обычных физических нагрузок. В этой стадии можно констатировать признаки венозного застоя. При правожелудочковой недостаточности это проявляется умеренным увеличением печени, у детей младшего возраста — нередко анорексией, рвотой, болями в животе; при левожелудочковой — выраженной одышкой, незвучными влажными хрипами в нижних долях легких. Нередко, особенно у детей младшего возраста, застойные явления наблюдаются и в малом, и в большом круге кровообращения (тотальная сердечная недостаточность). У детей при II_a стадии обычно отмечают пастозность, к концу дня могут появиться небольшие отеки, у старших детей обычно на нижних конечностях, у грудных — в области мошонки и крестца (при левожелудочковой недостаточности периферических отеков может и не быть).

Более глубокие нарушения наблюдаются при II_b стадии недостаточности. Ребенок находится в постели, так как даже небольшое движение вызывает значительное усиление одышки и тахикардии. Дети нередко принимают возвышенное положение, обычно капризны, раздражительны, плохо вступают в контакт. Резко нарушен сон, аппетит. При правожелудочковой недостаточности увеличена и часто болезненна печень, кроме стабильных периферических, наблюдаются и полостные отеки (асцит). При преимущественно левожелудочковой недостаточности, периферические отеки могут быть умеренно выражены или даже отсутствовать, в то же время, ведущими являются явления значительного венозного застоя в легких, возможны явления предотека и отека легких. В этой стадии нередко у детей отмечается акроцианоз, иногда — общий цианоз, значительно снижен диурез. Резко выражены изменения со стороны сердца: значительно расширены границы, тоны глухие, уменьшена звучность шумов, нередко наблюдают различные нарушения ритма.

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

Прогноз

Прогноз при сердечной недостаточности у детей всегда серьезен и связан, прежде всего, с тем заболеванием, которое вызвало недостаточность. Он зависит также от вида сердечной недостаточности и от ее степени. При энергодинамической недостаточности в случае рациональной и своевременной терапии возможно полное восстановление сократительной способности миокарда. Появление сердечной недостаточности при гемодинамических нарушениях всегда приводит к прогрессированию этой недостаточности. Скорость прогрессирования зависит как от степени гемодинамических нарушений, так и от применяемой терапии. Неблагоприятным можно считать прогноз при недостаточности кровообращения III стадии, когда наблюдаются необратимые дистрофические изменения во всех органах и системах.

Лечение

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

При недостаточности I стадии ограничение режима касается только подвижных игр, физкультуры и дополнительных физических нагрузок. Ребенок получает обычный стол, ограничивают только дополнительное употребление соли и воды и исключают из рациона пищевые продукты, оказывающие возбуждающее действие: кофе, какао, крепкий чай, пряности. В тех случаях, когда сердечная недостаточность является энергодинамической, основная терапия должна быть направлена на борьбу с тем заболеванием, которое вызвало эту недостаточность. Так, при миокардите показано противовоспалительное лечение, при электролитных нарушениях — коррекция этих сдвигов и т. п. Для улучшения питания сердечной мышцы используют введение кокарбоксилазы (50–100 мг в сутки), оротат калия, панангин. Хороший эффект оказывает применение так называемой «поляризующей» смеси — внутривенное, капельное введение 10% глюкозы (5–10 мл на кг веса) с инсулином (1 ЕД на 5 г глюкозы), в эту же капельницу добавляют хлористый калий в количестве, необходимом для получения 0,6% концентрации его в растворе, или панангин. Использование сердечных гликозидов при этом виде сердечной недостаточности является методом выбора.

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

Основным принципом лечения сердечными гликозидами является достижение в крови и последующее поддержание так называемой полной терапевтической дозы, то есть такого количества препарата, при котором достигается максимальный лечебный эффект без какого-либо токсического действия. В связи с этим, при лечении гликозидами различают два периода: период

Таблица 127

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

Гликозид	Доза насыщения		Поддерживающая доза от дозы насыщения	
	До 2 лет	После 2 лет	До 2 лет	После 2 лет
Дигоксин	0,04	0,03–0,04	1/3–1/4	1/4–1/5
Изоланд	0,075	0,06–0,10	1/3–1/4	1/4–1/5
Строфантин	0,01	0,007	Разовая доза	Разовая доза
Коргликон	0,013	0,01	»	»

начальной дигитализации, или насыщения и период поддерживающей терапии. Во время первого периода вводят количество препарата, необходимое для стойкого терапевтического эффекта. Во втором периоде поддерживают достигнутый уровень насыщения дозой препарата, равной коэффициенту элиминации (табл. 127).

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

- 1) методом быстрого насыщения в течение 1–2 дней;
- 2) методом умеренно быстрого насыщения в течение 3 дней;
- 3) методом медленного насыщения продолжительностью 5–7 дней.

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

При лечении гликозидами следует помнить, что существует значительная индивидуальная чувствительность к препаратам. В связи с этим необходим тщательный клинический и ЭКГ-контроль за ребенком во время подбора адекватной дозы. При отсутствии клинического эффекта и проявлений интоксикации дозы могут быть несколько увеличены. *Признаки гликозидной интоксикации* клинически проявляются вялостью, снижением аппетита, нарастанием симптомов недостаточности кровообращения. На ЭКГ выявляют удлинение атриовентрикулярной проводимости, снижение зубца Т, изменение положения зубца Т и отрезка S–Т по отношению к изоэлектрической линии, экстрасистолию. В этих случаях необходимо уменьшение дозы или полная отмена препарата. Одновременно с отменой гликозида рекомендуют назначение калия в виде 10% хлористого раствора или ацетата по 1–2 столовой ложке в день. При наличии нарушений ритма назначают новокаинамид, β-адреноблокаторы (дозы см. выше). В тяжелых случаях показано парентеральное введение 2% цитрата натрия (20–50 мл), 5% раствора унитиола (0,1 мл на 1 кг веса).

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

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

При гемодинамической недостаточности лучше использовать гликозиды через рот методом умеренно быстрого или медленного насыщения. Применяют обычно минимальные дозы (для дигоксина доза насыщения 0,03 мг на 1 кг массы тела, поддерживающая — $1/5$ дозы насыщения для детей старше 2 лет). Поддерживающая терапия назначается длительно, а чаще — постоянно. Из сердечных гликозидов у детей лучше всего себя зарекомендовал дигоксин.

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

При недостаточности II_б стадии рекомендуют строгий постельный режим, возвышенное положение ребенка, кислородотерапию. Наряду с ограничением соли и жидкости (как при недостаточности II_а степени) обязательным является использование разгрузочных дней 1–2 раза в неделю, показано дробное кормление ребенка.

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

При недостаточности кровообращения III стадии терапию проводят такую же, как при II_б стадии, и дополнительно — симптоматическое лечение проявлений дистрофии.

ДИСТОНИИ

Гипертонические состояния

Частота

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

Патогенез

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

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

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

Существенную роль в развитии гипертонических реакций отводят наследственным факторам. Хотя механизмы такой передачи еще плохо изучены, наиболее убедительной представляется точка зрения, что в основе лежит передача особых свойств сосудистой стенки, обладающей большим сродством к прессорным веществам.

Классификация

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

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

Клиника

В большинстве случаев повышение артериального давления выявляют случайно, и необходимы поиски основного заболевания, приведшего к гипертензии. При гипертензиях почечного генеза повышаются обычно цифры и максимального, и минимального давления. Стойкость и длительность гипертензии зависит от основного заболевания. Обычно обнаруживают патологический мочевой осадок и другие проявления заболевания почек. Гипертензию, связанную с коарктацией аорты, легко диагностируют по низкому давлению на нижних конечностях, наличию систолического шума. Для феохромоцитомы характерны кризы повышенного давления, преимущественно максимального с мучительными головными болями, диагноз становится достоверным при обнаружении повышенного содержания катехоламинов в моче

и крови. Другие заболевания, при которых может наблюдаться повышение артериального давления, в детском возрасте встречаются редко.

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

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

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

Лечение

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

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

В тех случаях, когда необходимо активное снижение артериального давления, можно ориентироваться на цифры максимального и минимального давления; лучше объективно определить величину систолического выброса и состояние тонуса сосудов эластического и мышечного типа (такое исследование может быть проведено, например, с помощью механокардиографии).

При наиболее частом в детском возрасте изолированном повышении максимального давления препаратами выбора являются β -адреноблокаторы — пропранолол (обзидан, индерал), лабетолол и др. Снижение давления при приеме этих препаратов наступает вследствие уменьшения систолического выброса.

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

В последние годы для снижения давления широко используют блокаторы входа Са в клетку — нифедипин, кордарон, а также ингибиторы ангиотензина II — капотен, каптоприл (последние особенно эффективны при гипертензиях почечного генеза). Сохраняет свое значение и использование метил-допа (допегит). Параллельно ограничивают прием соли и назначают мочегонные средства: альдостерон, верошпирон, гипотиазид.

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

Прогноз

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

Профилактика

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

Гипотонические состояния

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

Этиология

Ведущим в возникновении гипотонических состояний являются нейроциркуляторные нарушения. Определенное значение придают недостаточной функции ряда эндокринных желез: надпочечников, щитовидной железы, гипофиза. Наследственные сосудистые гипотензии преимущественно свойственны людям астенической конституции.

Клиника

При артериальной гипотензии ведущими являются жалобы на слабость, быструю утомляемость, склонность к обморочным состояниям. Дети могут

быть сонливыми, раздражительными, нередко у них наблюдаются головные боли, боли в области сердца и т. д.

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

Лечение

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

Глава 14

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

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

РЕВМАТИЗМ

Ревматизм (болезнь Сокольского—Буйо) — инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением сердца и сосудов. В связи с особенностями иммуногенеза ревматизм склонен к рецидивированию и прогрессированию.

Ревматизм является наиболее частой причиной приобретенных пороков сердца у детей.

Частота ревматизма в России составляет 0,79 на 1000 детского населения [Кузьмина Н. Н., 1997]

Этиология и патогенез

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

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

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

Патогенез поражения сердца, вероятно, определяется двумя основными факторами: токсическим воздействием ряда ферментов стрептококка, обладающих кардиотоксическими свойствами (стрептолизины O и S, протеиназа и др.), и наличием у некоторых штаммов стрептококка антигенных субстанций, общих с сердечной тканью. Наличие кардиотропности стрептококкового антигена (антигенов) создает принципиальную возможность для воздействия антител к этим антигенам не только на стрептококк, но и на сердце. Не исключено, что реакция противострептококковых антител с сердцем возможна лишь при условии предшествующего изменения ткани сердца (эту роль могут выполнять токсины стрептококка). Аутоиммунные реакции в патогенезе ревматического поражения сердца большой роли, вероятно, не играют, хотя нельзя исключить их значение при некоторых формах заболевания (непрерывно рецидивирующие формы).

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

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

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

Классификация

В настоящее время пользуются рабочей классификацией и номенклатурой ревматизма, принятой в 1964 г. по докладу А. И. Нестерова (табл. 128).

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

Клиника

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

Рабочая классификация и номенклатура ревматизма

Фаза болезни	Клинико-анатомическая характеристика поражения		Характер течения	Состояние кровообращения
	сердца*	других органов и систем		
Активная I, II, III степени	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ревмокардит первичный без порока клапанов. 2. Ревмокардит возвратный с пороком клапана (каким). 3. Ревматизм без явных сердечных изменений 	<p>Полиартрит, серозиты (плеврит, перитонит, абдоминальный синдром).</p> <p>Хорея, энцефалит, менингоэнцефалит, церебральный васкулит, нервно-психические расстройства.</p> <p>Васкулиты, нефриты, гепатит, пневмония, поражение кожи, ирит, иридоциклит, тиреоидит</p>	<p>Острое, подострое затажное, вялое.</p> <p>Непрерывно рецидивирующее.</p> <p>Латентное</p>	<p>H₀ — нет недостаточности кровообращения;</p> <p>H₁ — недостаточность I степени;</p> <p>H₂ — недостаточность II степени;</p> <p>H₃ — недостаточность III степени</p>
Неактивная	<ol style="list-style-type: none"> 1. Миокардиосклероз ревматический. 2. Порок сердца (какой) 	<p>Последствия и остаточные явления перенесенных внесердечных поражений</p>		

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

Характерными признаками ревматического *полиартрита* можно считать следующие: выраженный болевой синдром с нарушением функций, летучий характер болей, поражение преимущественно средних и крупных суставов. В менее типичных случаях боли в суставах умеренно выражены, функция их не нарушена. У 10–15% детей с первой атакой ревматизма признаки полиартрита могут отсутствовать; в этих случаях и начало заболевания нередко подострое. Поражение суставов при ревматизме обычно не стойкое и быстро исчезает при проведении противовоспалительной терапии.

Уже в острый период заболевания у 80–85% больных обнаруживают признаки поражения сердца — основного критерия для постановки диагноза ревматизма. *Миокардит* — самое частое проявление сердечной патологии при этом заболевании. При миокардите наблюдается значительное ухудшение состояния ребенка, бледность кожных покровов, расширение границ сердца, тахикардия или брадикардия, глухость тонов, иногда их раздвоение, могут отмечаться признаки недостаточности кровообращения.

Однако в большинстве случаев симптомы миокардита не столь ярки. Для современного течения ревматизма более характерны умеренные изменения со стороны миокарда. Общее состояние изменяется мало, при объективном исследовании удается обнаружить умеренную тахикардию, реже — брадикардию. Перкуторно находят расширение границ сердца влево, аускультативно — снижение звучности первого тона, реже — приглушение обоих тонов.

На ЭКГ можно наблюдать удлинение атриовентрикулярной проводимости и изменение конечной части желудочкового комплекса. Для правильной оценки данных ЭКГ наиболее важно не столько обнаружение каких-либо изменений, сколько их динамика.

Рентгенологически нередко выявляют уменьшение амплитуды сердечных сокращений, расширение границ сердца.

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

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

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

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

Вовлечение в патологический процесс *перикарда* при первой атаке наблюдают редко. Признаки перикардита обычно встречаются при остром, гиперергическом течении заболевания и сочетаются с выраженными изменениями со стороны других оболочек сердца. При перикардитах всегда нарушается общее состояние больного и имеются признаки интоксикации (описание клинической картины см. выше).

При ревматизме, кроме типичного для этого заболевания поражения сердца, в патологический процесс могут быть вовлечены и другие внутренние органы. Их изменение можно констатировать при высокой активности процесса.

Довольно редко при современном течении ревматизма наблюдают такие внесердечные проявления, как *анулярная эритема и абдоминальный синдром*. Появление этих симптомов характерно для самого острого периода болезни.

Поражение нервной системы при ревматизме у детей чаще всего проявляется в виде *малой хорее*. Заболевание может возникнуть остро, но чаще отмечают постепенное развитие патологического процесса. Дети становятся несобранными, раздражительными, изменяется их поведение, появляются произвольные движения (гиперкинезы) разной степени выраженности.

Гиперкинетический синдром часто больше выражен с одной стороны, нередко только в одной правой или левой половине тела (гемихорея). Одновременно у большинства больных появляется гипотония мышц. У 20–30% больных хореей имеется поражение сердца.

Клиническая картина *рецидива* ревматизма у детей обуславливается как симптомами активности патологического процесса, так и изменениями, которые имеются у ребенка в результате перенесенных до этого атак ревматизма, прежде всего, со стороны сердца. У большинства больных атака начинается остро и по клиническим проявлениям мало отличается от первой атаки. Имеется определенная закономерность в том, что каждая последующая атака, как по своим клиническим проявлениям, так и по своей активности, нередко повторяет предыдущую. При рецидивировании ведущей является патология со стороны сердца. При второй атаке поражение сердца наблюдается не менее, чем у 95% детей, при последующих атаках отсутствие патологии со стороны сердца вызывает сомнение в правильности диагноза. При перенесении ребенком нескольких атак у него могут наблюдаться практически все из встречающихся при приобретенных пороках сердца.

Недостаточность митрального клапана (insufficiencia valvulae mitralis). Этот порок характеризуется наличием дующего систолического шума на верхушке. Иногда при выраженной недостаточности шум может приобретать жесткий тембр. Длительность и звучность систолического шума различны, от относительно короткого — до пансистолического; от выслушиваемого только при тщательном исследовании — до очень громкого. Шум обычно хорошо слышен и в положении лежа, и в вертикальном положении, часто усиливается после нагрузки, хорошо проводится за пределы сердца, иногда даже на спину. Обычно отмечается уменьшение звучности I тона на верхушке, II тон на легочной артерии, напротив, акцентуирован. Верхушечный толчок часто усилен и смещен книзу, можно отметить расширение левой границы сердца, хотя у детей это не обязательно. Артериальное давление, как правило, не изменяется.

Признаками, свидетельствующими о возвратном эндокардите митрального клапана на фоне уже сформированной недостаточности, является увеличение продолжительности и звучности шума, распространенности его, появление так называемого «хордального писка», нередко короткого мезодиастолического шума на верхушке.

На ЭКГ при недостаточности митрального клапана появляются признаки гипертрофии левого желудочка, иногда — и левого предсердия.

При ФКГ-исследовании записывается систолический шум с максимумом на верхушке. Шум хорошо фиксируется в средне- и высокочастотном диапазоне, занимает большую часть систолы, реже — пансистолический, но обычно убывающий, реже — лентовидный. Шум тесно связан с I, часто сниженным тоном.

Рентгенологически при выраженной недостаточности митрального клапана сердце приобретает митральную конфигурацию — увеличение сердца влево и сглаженность талии. Необходимо отметить, что характерная рентгеноло-

гическая картина у детей встречается не часто, даже при клинически несомненной недостаточности митрального клапана.

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

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

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

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

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

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

Недостаточность аортального клапана (insufficienciae valvulum aortae). Недостаточность клапанов аорты диагностируют по наличию льющегося диастолического шума, следующего сразу за II тоном и лучше всего выслушиваемого вдоль грудины слева. Границы сердца расширяются влево, верхушечный

толчок усилен и смещен вниз. Периферические симптомы: бледность, «пляска каротид», пульс *celer et altus*, снижение диастолического давления и увеличение пульсового давления у детей встречаются относительно поздно. Признаки возвратного эндокардита аортального клапана проявляются в усилении слышимости шума, появлении периферических симптомов, которых до этого не было.

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

При ультразвуковом исследовании находят однонаправленное диастолическое движение створок митрального клапана, снижение скорости раннего диастолического закрытия передней створки митрального клапана, снижение общей экскурсии движения митрального клапана, уменьшение диастолического расхождения митральных створок, увеличение размеров полости левого предсердия.

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

Другие приобретенные пороки сердца у детей встречаются очень редко.

Диагноз

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

Критерии диагностики ревматизма

1. Основные:

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

2. Дополнительные:

А. Клинические:

- а) предшествующая ревматическая атака или ревматическое поражение сердца;

- б) артралгия, лихорадка;
- г) утомляемость, боли в животе, носовые кровотечения и др.

Б. Лабораторные:

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

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

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

Дифференциальный диагноз

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

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

Наиболее сложно разграничить реактивный артрит и ревматический полиартрит. И тот, и другой по механизмам происхождения и клинической картине являются близкими. По современным представлениям реактивные артриты правильнее рассматривать как синдром при многих инфекционных процессах, поэтому необходима их этиологическая расшифровка. При стрептококковой этиологии реактивного артрита (чаще в школьном возрасте) правомочно относить их к ревматической атаке, протекающей без клинических признаков поражения сердца. При другой этиологии (иерсиниоз, сальмонеллез и др.) диагноз реактивного артрита является сопутствующим основному заболеванию. При перенесении ребенком нескольких обострений суставного синдрома и отсутствии поражения сердца диагноз ревматического артрита можно считать мало достоверным.

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

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

При ревматической атаке, протекающей с поражением миокарда, основные трудности возникают при дифференциальной диагностике с *инфекционно-аллергическими* миокардитами и состояниями, которые могут быть обозначены как *тонзиллогенные миокардиодистрофии*. Здесь часто приходится ориентироваться на выраженность симптоматики и количественные характеристики. При ревматизме полиартритический синдром проявляется более ярко (случаи изолированного ревматического миокардита без полиартрита встречаются исключительно редко), артралгии как при инфекционно-аллергическом миокардите, так и при тонзиллогенных миокардиодистрофиях обычно непостоянны, не сопровождаются выраженным болевым синдромом, практически никогда не дают нарушения функции суставов, не всегда удается обнаружить и четкую временную связь между полиартралгиями и симптомами поражения сердца.

Сам характер поражения миокарда имеет некоторые отличия: объективные данные обычно скудные — небольшое приглушение тонов, снижение амплитуды I тона, умеренная тахикардия, лабильность артериального давления, нередко экстрасистолия. В то же время такие больные, особенно с тонзиллогенными миокардиодистрофиями, предъявляют большое количество жалоб: ухудшение самочувствия, утомляемость, неприятные ощущения в области сердца и др. Расширение же границ сердца, удлинение атриовентрикулярной проводимости — симптомы, довольно характерные для ревматического поражения миокарда — при тонзиллогенной миокардиодистрофии вообще не наблюдают, а при инфекционно-аллергическом миокардите (по крайней мере, в тех случаях, которые приходится дифференцировать от ревматизма) встречаются очень редко.

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

Несколько иного характера затруднения возникают при определении активности ревматического процесса. Здесь приходится проводить дифференциальный диагноз между вялым течением и латентными формами ревматизма и решать вопрос о наличии или отсутствии повторного обострения у ребенка, уже перенесшего до этого атаку или несколько атак ревматизма.

О *латентном* ревматизме можно говорить лишь в том случае, если при самом тщательно собранном анамнезе не удастся обнаружить заболевание, ко-

торое можно было бы расценить как пропущенную атаку ревматизма, кроме того, не удастся современными методами лабораторной диагностики обнаружить даже минимальную активность патологического процесса, и тем не менее у ребенка констатируют клинически несомненный приобретенный порок сердца, чаще всего, недостаточность митрального клапана. С клинической точки зрения такую форму ревматизма можно считать неактивной.

При вялом течении лабораторные тесты показывают обычно лишь минимальную активность, в этих случаях достоверный диагноз может быть поставлен только на основании динамики изменений со стороны сердца.

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

Лечение

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

В острую фазу заболевания обязательно назначают постельный режим. Длительность постельного режима зависит от активности патологического процесса и степени поражения сердца. В случаях быстрого снижения активности и отсутствии или незначительном поражении сердца (критерием в данном случае может служить наличие или отсутствие кардиомегалии) постельный режим продолжается около месяца. При выраженных изменениях со стороны сердца и всегда при поражении клапанного аппарата или недостаточности кровообращения II–III степени постельный режим продолжается шесть, а иногда и более недель. Расширение режима проводят постепенно, под контролем функциональных проб. Уже со 2–3-й недели больным назначают лечебную физкультуру. Для детей особое значение следует придавать правильной и интересной организации досуга (книги, настольные игры и т. д.).

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

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

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

Стрептококк сохраняет высокую чувствительность ко многим антибиотикам, однако предпочтение должно быть отдано пенициллину. При поступле-

нии назначают 7–10-дневный курс парентерального введения пенициллина в дозах 20 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. После окончания курса вводят бициллин-5 или бициллин-1 каждые три недели в дозах для дошкольников (первый раз — 750 000 ЕД, второй — 600 000 ЕД), для школьников в два раза больше. В случае непереносимости пенициллина (аллергические реакции) назначают эритромицин.

При высокой активности и значимом поражении сердца (кардиомегалия, клапанные поражения) для воздействия на аллергическую (иммунопатологическую) реакцию при ревматизме наиболее часто используют совместное применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. При данном заболевании наилучшим сочетанием является использование преднизолона и ацетилсалициловой кислоты. Доза преднизолона зависит от активности процесса: при умеренной активности достаточны дозы 0,5 мг на 1 кг массы тела, в случаях высокой активности дозы увеличивают до 1 или даже 2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Снижение дозы при хорошем эффекте (уменьшении клинической и лабораторной активности) проводят в среднем через каждые 10 дней по 5 мг. Другие глюкокортикоидные препараты (дексаметазон, триамсинолон и др.) по сравнению с преднизолоном преимуществ не имеют.

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

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

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

При назначении вышеизложенной терапии побочные явления наблюдают исключительно редко, самым грозным из осложнений следует считать язвенное поражение и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (контроль—

реакция Грегерсена). Некоторое повышение веса больных быстро проходит после снижения доз гормональных препаратов.

В стационаре больной находится приблизительно 1,5–2 мес, после стационара его направляют на 2–3 мес для этапного лечения в местный санаторий.

Прогноз

Несмотря на то, что ревматизм в настоящее время протекает более доброкачественно, чем в предыдущие годы, прогноз при этом заболевании серьезен и определяется, прежде всего, исходом поражения сердца. После первой атаки у 10–15% детей формируется порок сердца, после повторных атак этот процент значительно выше. Относительно менее благоприятны крайние варианты активности ревматизма — очень высокая и минимальная активность, также неблагоприятным признаком можно считать появление недостаточности кровообращения во время атаки ревматизма. Большое значение для прогноза имеет своевременно назначенная терапия и последующая профилактика. В настоящее время можно считать установленным, что адекватная терапия, назначенная в первые три дня со времени возникновения атаки, практически гарантирует ребенка от значимых сердечных поражений.

Профилактика

Несомненно, что основная роль в постановке диагноза ревматизма и его профилактике принадлежит участковым врачам, поскольку именно они, как правило, первыми сталкиваются с этими больными. Принципиально важным является положение, что правильное ведение стрептококковой инфекции, начатое не позднее третьего дня от ее начала, практически гарантирует ребенка от заболевания ревматизмом. Различают первичную и вторичную профилактику ревматизма. Под *первичной* профилактикой понимают комплекс мероприятий, уменьшающих возможность стрептококкового инфицирования, а в случаях возникновения стрептококковой инфекции — своевременное ее лечение. Лечение острых стрептококковых заболеваний проводят антибиотиками в течение 10 дней. Наиболее целесообразным является введение пенициллина внутримышечно в дозе 30 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки с последующим введением бициллина-5 в дозе 750 000–1 500 000 ЕД. При невозможности внутримышечного введения пенициллина для лечения острых стрептококковых заболеваний может быть использован феноксиметилпенициллин (в той же дозе, как для внутримышечного введения) или другие препараты пенициллинового ряда. При непереносимости пенициллина могут быть назначены другие антибиотики, причем предпочтение отдают группе макролидов — эритромицин (30 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки) продолжительностью 10 дней.

Параллельно с антибактериальной терапией рекомендуют назначать противовоспалительные препараты — ацетилсалициловую кислоту или другие

препараты этой группы (метиндол, бруфен и др.) в половине терапевтической дозы сроком 7–10 дней.

Диспансерное наблюдение

После окончания стационарного и санаторного лечения больной ревматизмом поступает под наблюдение детского кардиоревматолога. На всех больных заводят контрольную карту диспансерного наблюдения (учетная форма № 30). Необходимо подчеркнуть, что ребенка, перенесшего атаку ревматизма, независимо от характера самой атаки, наблюдают постоянно до достижения им подросткового возраста и перевода во взрослую поликлинику.

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

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

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

В настоящее время единственно правильным методом вторичной профилактики ревматизма можно считать круглогодичную бициллиномедикаментозную профилактику (сезонная профилактика, используемая ранее, применяться не должна). Круглогодичную профилактику осуществляют с помощью бициллина-1 или бициллина-5 (оба препарата обладают примерно равной эффективностью). Бициллин-1 вводят внутримышечно детям дошкольного возраста в дозе 600 000 ЕД один раз в две недели, детям школьного возраста — в дозе 1 200 000 ЕД один раз в месяц. Бициллин-5 применяют у дошкольников в дозе 750 000 ЕД, у школьников — 1 500 000 ЕД, кратность введения та же, что и бициллина-1.

В период возникновения ангин, обострений хронического тонзиллита, фарингита, синусита, повторных острых респираторных заболеваний всем больным ревматизмом, несмотря на получаемую профилактику, назначают 10-дневное лечение антибиотиками в сочетании с противовоспалительными средствами — так называемая *текущая* профилактика ревматизма по методике, описанной в разделе «первичная профилактика».

Индивидуальная непереносимость препаратов пенициллина является абсолютным противопоказанием к назначению инъекций бициллина и, по сути дела, единственным противопоказанием для проведения вторичной профи-

лактики ревматизма. Таким больным профилактику ограничивают текущей профилактикой с использованием вместо пенициллина другой антибактериальной терапии.

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

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ И ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

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

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

Этиология и патогенез

Этиология в настоящее время неизвестна. Нельзя исключить, что единого этиологического фактора не существует, а возникновение патологического процесса связано с самыми разнообразными воздействиями (бактериальная и вирусная инфекции, лекарственные препараты, особенно введение белковых препаратов, физические факторы и т. д.), которые выявляют генетически детерминированную неполноценность иммунного ответа, в частности, снижение «цензорной» функции Т-клеточной популяции лимфоцитов, с развитием аутоиммунных реакций. При системной красной волчанке аутоантитела направлены против ДНК, в случае ревматоидного артрита — против иммуноглобулинов. Нозологическая принадлежность заболевания определяется не столько особенностями патогенеза, сколько органами-«мишенями», на кото-

рые направлен аутоиммунный процесс. Учитывая неуправляемый процесс размножения иммунокомпетентных клеток, эти заболевания склонны к рецидивированию и прогрессированию.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ (ЮХА)

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

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

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

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

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

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

Классификация

При постановке диагноза можно пользоваться классификацией, предложенной группой московских педиатров (А. В. Долгополова, А. А. Яковлева, Л. А. Исаева) в 1980 г. для ЮРА (табл. 129).

Таблица 129

Классификация ювенильного хронического артрита

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

* Ревматоидный фактор.

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

Клиника

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



Рис. 68. Припухлость коленных суставов при олигоартритическом варианте начала ЮХА.

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

Наиболее часто встречаются *моно-, олигоартритические варианты* начала ЮХА, которые наблюдают у половины больных. Почти две трети из них заболевают в возрасте 2–4 лет. Достаточно типичным можно считать подострое начало без отчетливых общих проявлений. Общей закономерностью является то положение, что чем больше суставов одновременно вовлекаются в патологический процесс и чем крупнее суставы, тем более ярким и активным является начальный период.

Первыми симптомами, на которые обращают внимание родители, являются нарушения функции пораженных суставов, реже — изменение их конфигурации (рис. 68). Практически у всех детей при подробном расспросе удается выявить наличие утренней скованности, а у детей младшего возраста родители нередко сами отмечают, что ребенок утром хуже владеет пораженным суставом, а к середине дня и вечером движения восстанавливаются почти полностью. При этих формах поражения наиболее часто страдают крупные суставы нижних конечностей, из них на первом месте стоит коленный сустав, причем правый коленный сустав поражается почти в 3 раза чаще, чем левый. Второе место по частоте занимают голеностопные суставы. Остальные суставы (тазобедренные, лучезапястные, мелкие суставы кистей и стоп) вовлекаются реже.

При объективном обследовании обнаруживают изменение конфигурации и увеличение объема суставов за счет периартикулярных тканей, у половины больных — повышение местной температуры. Практически во всех случаях наблюдают болевые контрактуры, как правило, умеренной степени выражен-

ности. При поражении коленных суставов обычно ограничивается максимальное разгибание, реже — максимальное сгибание, при поражении голеностопных и лучезапястных — максимальное сгибание и разгибание, тазобедренных суставов — отведение и ротационные движения.

Лабораторная активность четко коррелирует с острой стадией заболевания (проявление общей интоксикации, температурная реакция), в меньшей степени — с местными изменениями со стороны суставов. При остром начале наблюдаются повышение СОЭ, появление в крови С-реактивного протеина, диспротеинемия с увеличением α_2 и γ -глобулинов. При подостром и латентном течении заболевания лабораторные показатели активности или не изменяются, или обнаруживают их умеренные изменения, главным образом, в результате динамического наблюдения.

С позиций повреждений опорно-двигательного аппарата моно- и олигоартикулярные формы ЮХА можно считать благоприятными. Приблизительно у одной четвертой части детей заболевание не прогрессирует, периодическое, иногда довольно редкое, обострение пораженных суставов протекает с умеренной активностью, небольшой болевой реакцией и хорошо поддается терапии. В этих случаях редко обнаруживают и признаки костной деструкции на рентгенограммах. У остальных детей наблюдается вовлечение в патологический процесс других суставов (генерализация), однако, как правило, небольшого их количества и с умеренными признаками активности. Редко отмечают поражение внутренних органов, за исключением глаз. На этих формах ЮХА необходимо остановиться особо, тем более, что они являются наиболее инвалидизирующими формами и присущи почти исключительно детскому возрасту.

Хронический иридоциклит возникает чаще всего у детей младшего возраста (2–4 года) и почти исключительно при моно- или олигоартритических вариантах. При специальном наблюдении окулиста почти $\frac{1}{3}$ детей с моноартритом имеет ту или иную степень поражения глаз, при олигоартрите — это $\frac{1}{6}$ часть больных. Сложность диагностики заключается в том, что начальные проявления хронического иридоциклита не могут быть выявлены при обычном клиническом наблюдении, тем более, что приблизительно у пятой части больных поражения глаз предшествуют суставным поражениям. Необходимо отметить также, что, как правило, наиболее активное течение иридоциклита наблюдают у больных с небольшой активностью суставного поражения.

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

Приблизительно треть всех случаев ЮХА начинается с *полиартритического варианта*. У больных этой группы в патологический процесс вовлекаются самые разнообразные суставы, но чаще всего крупные суставы нижних конечностей. По клинической картине, активности и остроте начального периода эту группу больных можно разделить на две группы:



Рис. 69. Изменение кистей при полиартритическом варианте ЮХА.

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

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

При вовлечении в патологический процесс кистей или стоп начальный период протекает чаще незаметно и первыми жалобами являются: утренняя скованность, неловкость и изменение конфигурации суставов. Объективно преобладают пролиферативные изменения суставов (рис. 69). Чаще всего такую форму поражения наблюдают у детей школьного и подросткового возраста. Активность по лабораторным показателям наблюдается редко и никогда не достигает высоких степеней. В отношении поражения опорно-двигательного аппарата эту форму заболевания можно считать одной из наиболее неблагоприятных, поскольку в течение 3–5 лет практически у всех детей обнаруживают грубые костные изменения (III–IV стадия рентгенологических изменений) и изменения функции суставов.

Приблизительно у 7–10% детей ЮХА начинается как *системное* заболевание. Такой вариант течения нередко называют *болезнью (синдромом) Стилла*. Первыми и наиболее яркими клиническими симптомами являются: высокая гектическая лихорадка, генерализованное увеличение лимфатических узлов, печени, нередко — селезенки. Уже в начальный период у части больных можно обнаружить поражение внутренних органов: почек в виде гломерулонефрита, легких — по типу интерстициальной пневмонии, сердца — чаще всего миокарда и других органов. У большинства детей наблюдают сыпи, разнообразные по своему характеру не только у разных больных, но и у одного ребенка. У половины больных в начале заболевания обнаруживают вовлечение суставного аппарата, всегда очень яркое, с выраженным экссудативным компонентом. Из-за выраженности суставного поражения такие дети нередко попадают в хирургические стационары с подозрением на остеомиелит. У второй половины больных суставной синдром проявляется на 2–3 нед позднее начала клинических проявлений. В этих случаях он не столь выражен. Заболевание всегда протекает с гиперлейкоцитозом, нейтрофилезом со сдвигом влево, нередко наблюдается анемия, СОЭ резко увеличена, значительно изменены другие показатели активности патологического процесса.

По своему дальнейшему течению вариант Стилла является одним из наиболее неблагоприятных. При адекватной терапии общие проявления заболевания исчезают и на первый план выступают суставные поражения с упорным, плохо поддающимся терапии течением, быстрой, по сравнению с другими формами, деструкцией костной ткани и инвалидизацией больных по опорно-двигательному аппарату (рис. 70). У половины больных обнаруживают поражение внутренних органов и, прежде всего, почек. В основном у этой группы детей в дальнейшем формируется такое грозное осложнение ЮХА, как амилоидоз.

Особой формой ЮХА является *субсепсис Висслера—Фанкони*. Отнесение этой формы к ЮХА и до настоящего времени является дискуссионным, поскольку по крайней мере у половины детей при дальнейшем наблюдении не выявляют хронического артрита. Однако сходство его симптоматики с начальными проявлениями других форм ЮХА, завершение у части больных развитием типичного хронического артрита позволяет рассматривать аллергический субсепсис как форму или, точнее, как фазу в развитии ЮХА.

В большинстве случаев заболевание начинается остро. Наиболее типичными клиническими признаками являются: температурная реакция, сыпь, боли в суставах, нередко — висцеральные проявления. Лихорадка, как правило, высокая, неправильного типа, нередки подъемы в утренние и ночные часы. Обращает на себя внимание, что дети обычно хорошо переносят лихорадку без нарушения самочувствия. Сыпь — один из основных симптомов заболевания и наблюдается у всех детей. Сыпь у большинства больных отличается полиморфизмом, она чаще всего макулопапулезная, реже — уртикарная, макулезная или анулярная. Локализация сыпи различна, чаще всего — на конечностях, туловище, редко — на лице, иногда — только над пораженными



Рис. 70. Деформация конечностей, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника у девочки с синдромом Стилла.

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

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

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

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

вития хронического артрита у этих детей существенно выше, чем у больных с артралгиями перемежающегося характера.

Как уже указывалось, при ЮХА в начале заболевания, а особенно значимо в ходе эволюции патологического процесса, наблюдается поражение внутренних органов. Наиболее существенно для прогноза заболевания поражение глаз и почек. О первом уже упоминалось выше. Выявляемость поражения почек широко колеблется в зависимости от объема методов исследования. На биопсийном и секционном материале изменения обнаруживают у трети детей в виде гломерулонефрита и межпочечного нефрита, нередко с морфологическими признаками амилоидоза. В начальных стадиях патология почек проявляется в виде умеренной гематурии и протеинурии без нарушений функции. Стабильная и выраженная протеинурия у больного с ЮХА всегда подозрительна на развитие амилоидоза.

Нередко в патологический процесс вовлекается сердце. Чаще всего поражение сердца проявляется в виде миокардита, описываемое некоторыми авторами поражение клапанного аппарата нам не встречалось ни разу. На высоте обострений с выраженной общей активностью возможно вовлечение в патологический процесс перикарда, экссудативный перикардит проходит быстро при снижении активности. Значительно реже, чем сердце и почки, поражаются легкие в виде сосудистых расстройств, реже — плеврита. Вовлечение в патологический процесс печени при ЮХА наблюдают реже, чаще изменения со стороны этого органа связаны не с самим заболеванием, а с проводимой терапией. Последнее обстоятельство необходимо учитывать и при диагностике поражений других органов, поскольку длительная терапия противовоспалительными препаратами, а тем более гормональными и цитостатическими, может приводить к выраженным дистрофическим изменениям со стороны сердца, почек, печени и других органов.

Диагноз и дифференциальный диагноз

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

Критерии диагностики ЮХА

А. Клинические признаки:

1. Артрит продолжительностью 3 мес и более.
2. Артрит второго сустава, возникший через 3 мес и более после поражения первого.
3. Симметричное поражение мелких суставов.



Рис. 71. Пневмоартрография голеностопных суставов (сужение суставной щели, остеопороз).

4. Выпот в полость сустава.
5. Контрактура сустава.
6. Тендосиновит или бурсит.
7. Мышечная атрофия (чаще регионарная).
8. Утренняя скованность.

Б. Рентгенологические признаки:

1. Остеопороз.
2. Сужение суставных щелей (рис. 71).
3. Нарушение роста костей.

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

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

Дифференциальный диагноз

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

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

Среди группы *реактивных* артритов наиболее близкими к ЮХА являются артриты, связанные с кишечной инфекцией (иерсиниоз, сальмонеллез, дизентерия), поскольку они нередко достаточно стойкие, а кишечный синдром выра-

жен весьма умеренно. В этих случаях приходится ориентироваться на результаты посева кала, серологические реакции с соответствующими антигенами, диагностикой *ex juvantibus* с использованием антибиотиков, действующих на кишечную группу (левомицетин, цефалоспорин и др.). В детском возрасте именно с этими этиологическими факторами связан *синдром Рейтера* с типичной триадой симптомов (артрит, уретрит, конъюнктивит). Первые два из них — артрит, уретрит, как правило, наиболее яркие.

Дифференциальный диагноз с *ревматическим* артритом имеет скорее историческое значение вследствие того, что с уменьшением случаев первичного ревматизма и определенного уменьшения его активности случаи с выраженным артритом наблюдаются очень редко. При таких вариантах летучий характер артрита, наличие поражения сердца, подтвержденная стрептококковая этиология заболевания позволяют достаточно надежно разграничить ревматизм и ЮХА.

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

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

Могут возникать трудности в диагностике у детей с мукополисахаридозами, при которых нередко отмечают деформацию суставов, урсовской болезни, особенно в подростковом возрасте, и ряде других ситуаций, являющихся скорее казуистическими.

При системном начале ЮХА дифференциальный диагноз приходится проводить с некоторыми генерализованными инфекционными процессами (в частности, наибольшее значение имеют стрептококковая и иерсиниозная инфекции) и началом некоторых диффузных заболеваний соединительной ткани, из которых на первом месте стоят системная красная волчанка и узелковый периартериит, реже дерматомиозит. До тех пор, пока суставный синдром не примет типичный для ЮХА характер — стабильность, утренняя скованность, наличие выпота в полости сустава — надежный дифференциальный диагноз очень затруднителен. Однако в большинстве случаев к трем месяцам с момента начала заболевания — срок, который считается обязательным для постановки диагноза ЮХА — диагноз становится ясным.

Несколько иного плана трудности стоят перед врачом при попытке провести разграничение форм ЮХА в зависимости от иммунопатогенеза, и в этих условиях большое значение приобретают специальные иммунологические исследования. Наибольшее значение приобретают методы, позволяющие констатировать активацию различных звеньев иммунитета и выявляющие нали-

чие конституционального или индуцированного иммунологического дефицита. Однако не все из существующих методов в настоящее время могут быть использованы в клинике, так как многие методически недоступны обычным лабораториям или не вышли за пределы эксперимента.

На основании данных литературы и собственных наблюдений можно следующим образом классифицировать различные варианты ЮХА (рис. 72) и их трансформацию (рис. 73). Процентное содержание отдельных форм ЮХА может считаться условным, поскольку определено на основании преимущественно собственного материала и может различаться в отдельных регионах.

Лечение

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

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

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

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

Условно все препараты, используемые для лечения ЮХА, можно разделить на две большие группы — *противовоспалительные и иммуномодулирующие средства*. К первой группе относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды, а ко второй — иммунодепрессанты и

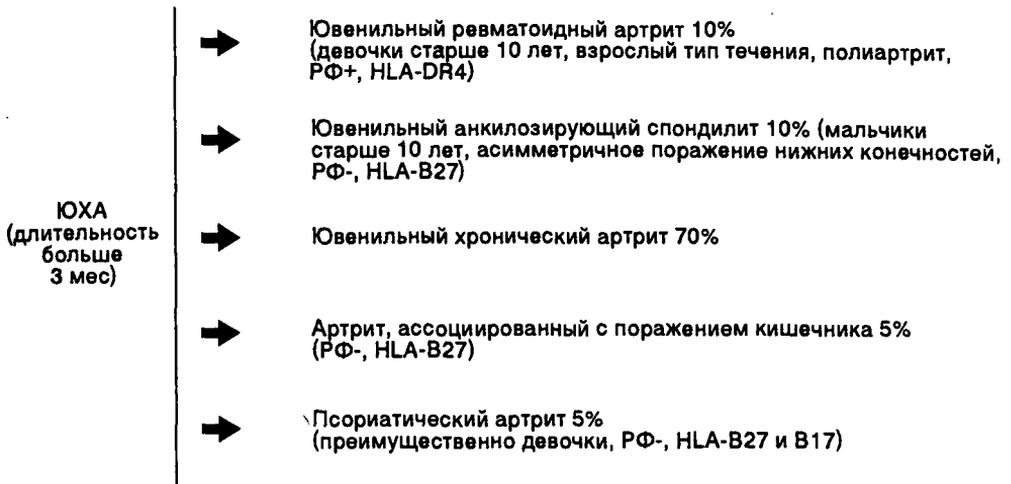


Рис. 72. Классифицируемые варианты ювенильного хронического артрита. Здесь и на рис. 73: РФ — ревматоидный фактор, HLA — антигены гистосовместимости, АНА — антинуклеарные антитела, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.



Рис. 73. Варианты трансформации ювенильного хронического артрита.

иммуностимуляторы. Нередко иммуномодулирующие препараты рассматривают как средства «базисной» терапии. Такой подход является условным, так как «базисными» могут считаться и НПВП, если они эффективно поддерживают ремиссию, то есть «базисной» следует считать ту терапию, которая купирует процесс у данного больного.

При назначении НПВП следует учитывать следующие положения:

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

По данным литературы известно, что разные НПВП в общепринятых дозах оказывают у большинства больных неодинаковый эффект и по разному переносятся (табл. 130). Однако следует подчеркнуть, что эти данные могут не касаться конкретного больного. Например, вполне возможен вариант, что у больного более выраженное противовоспалительное действие окажет аспирин, а диклофенак вызовет побочный эффект. В связи с этим задача врача при лечении ЮХА заключается в том, чтобы подобрать для данного больного именно ему помогающий препарат.

В настоящее время широко обсуждают использование метотрексата в качестве противовоспалительного препарата, однако отсутствие тщательно апробированных схем и достаточно высокая частота побочных реакций сдерживают его широкое применение у детей.

Несомненно, что среди препаратов с наиболее ярким и быстрым противовоспалительным эффектом *глюкокортикоидам* принадлежит первое место, а при использовании доз выше 3–4 мг/кг они обладают и иммуносупрессив-

Таблица 130

Выраженность действия различных препаратов*

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

* Препараты расположены в порядке уменьшения эффекта.

ным действием. Из препаратов этого ряда наиболее используемыми в детской ревматологической практике является преднизолон, дексаметазон, триамцинолон. При оральном использовании преднизолон несомненно лучший из перечисленных препаратов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В табл. 131 приведены суточные дозы, сроки наступления эффекта и типичные побочные действия препаратов, наиболее часто используемых в терапии ЮХА.

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

1. *Моно- и олигоартритические* варианты с острым и подострым течением. В терапии этих форм используют тактику минимальной терапии. Лечение следует начинать с использования ацетилсалициловой кислоты (50–70 мг/кг массы тела в сутки). При хорошей переносимости препарата и отсутствии выраженного противовоспалительного эффекта в течение 7–10 дней дозы повышают до 100–120 мг/кг. Параллельно применяют обволакивающие средства (смесь Рысса, альмагель), учитывая возможное ulcerогенное действие аспирина. В специализированных отделениях Санкт-Петербурга все противовоспалительные препараты дети запивают молоком.

В случае отсутствия эффекта от салицилатов в течение 2–3 нед или появлении побочного действия, следует переходить на другие НПВП — метиндол (индометацин) в дозе 1–3 мг/кг в сутки, диклофенак в такой же дозе, бруфен — 10–30 мг/кг в сутки. Необходимо еще раз отметить, что дети с ЮХА

Таблица 131

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

Препарат	Доза мг/кг	Эффект		Побочные реакции
		началь- ный	полный	
Аспирин	50-120	7-10 дней	4 нед	Для всех НПВП: повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника; повышение кровоточивости; поражение печени и почек; бронхоспазм (бронхиальная астма)
Бруфен	10-30	»	»	
Диклофенак	1-3	»	»	
Метиндол	1-3	»	»	
Напроксен	5-20	»	»	
Толметин	10-15	»	»	
Пироксикам	0,1-0,3	»	»	
Бутадион	10-15	»	»	
Делагил (Плаквенил)	5-7	1,5-2 мес	6 мес	Анорексия, гастралгии, депигментация волос, алопеция, головокружения, ретинопатия, психозы
NB! не долее 2 лет				
Циклосфосфан (Эндоксан)	1-5	1-2 нед	1,5-2 мес	Для всей группы: поражение костного мозга, половых желез, слизистых оболочек рта, кишечника, мочевого пузыря (циклофосфановый геморрагический цистит)
Хлорбутин (Лейкеран)	0,1-0,3	2-3 нед	2-3 мес	
Азатиоприн	1-3	»	»	
D-пеницилламин	3-5*	2-3 мес	6-12 мес	Кожные сыпи, тошнота, рвота, признаки гиповитаминоза B ₆ , протеинурия, цитопения
Неделя терапии	Масса тела			
	<20 кг	>20 кг		
	0-2	25 мг	50 мг	
	2-4	50 мг	100 мг	
	4-6	100 мг	100 мг	
	6-8	100 мг	150 мг	
	10-14	150 мг	200 мг	
Соли золота		3-4 мес	12-18 мес	Зудящие кожные сыпи, протеинурия; редко тромбоцитопения, анемия и нейтропения
Масса тела	Еженедельно**			
	20 кг	10 мг		
	30 кг	20 мг		
	40 кг	30 мг		
	50 кг	40 мг		
	>50 кг	50 мг		

* Ежедневно на протяжении 6 мес, постепенно увеличивая дозу до эффективной (не более 500 мг у взрослых). Общая длительность терапии до 2 лет и более.

** Ежедневно на протяжении 6 мес, затем дозу снижают каждые 2 нед. Общая длительность терапии до 2 лет и более.

обладают индивидуальной чувствительностью к перечисленным выше препаратам, и поэтому в каждом конкретном случае подбор препарата производят индивидуально.

Первоначально все противовоспалительные препараты назначают равномерно в течение суток — 4 раза. В отдельных случаях, ориентируясь, главным образом, на выраженность болевого синдрома, суточный ритм приема ле-

карств может быть изменен. Например, при наличии наибольшей болезненности или скованности в утренние часы может быть рекомендовано назначение большей части суточной дозы в вечерние и ранние утренние часы.

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

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

Отсутствие эффекта от проводимой терапии в течение месяца или прогрессирование глазного синдрома является показанием для назначения цитостатической терапии (дополнительным показанием можно считать высокие титры антинуклеарных антител). Из цитостатиков наилучшим является циклофосфан (1–5 мг/кг в сутки) орально, в/м или в/в; хлорбутин — 0,1–0,3 мг/кг в сутки. Недельная доза может быть введена за 2 раза (понедельник и четверг).

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

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

При неэффективности предыдущего лечения в течение 2–3 мес, высокой гормонозависимости показано назначение иммуномодулирующей терапии (цитостатические препараты, ауранофин, D-пеницилламин) по результатам

иммунологического обследования. При повторных обострениях вопрос об иммуномодулирующей терапии необходимо решить в течение первого месяца безуспешной терапии другими средствами.

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

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

5. **Суставно-висцеральные формы**, в том числе и синдром Стилла. Поскольку эти формы ЮХА у детей текут, как правило, неблагоприятно, терапия их с самого начала должна быть достаточно активной. Эти формы в первые дни ведут как полиартритические варианты с острым и острейшим течением, начиная с НПВП и сосудистых препаратов. При невозможности снять активность в течение 1–2 нед, назначают гормональную терапию (пульс-терапию).

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

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

Из методов медикаментозной терапии необходимо также остановиться на возможности местного использования препаратов путем непосредственного их введения в полость сустава. Наибольшее распространение получило внутрисуставное введение глюкокортикоидов, чаще гидрокортизона (препарат вводят: в крупные суставы по 100–125 мг, в средние — по 50–75 мг, в мелкие — по 25 мг; интервал зависит от эффекта, но не рекомендуется менее 5 дней). В последнее время считают более эффективным введение дюрантных препаратов глюкокортикоидов, лучшим из которых является кеналог, из

расчета 10–20 мг на один крупный сустав. Преимущества препарата связаны с длительным действием, что позволяет интервал между пункциями увеличить до 2–8 нед. Возможной модификацией местного введения является одновременное использование глюкокортикоидов и циклофосфана или препаратов золота. Местное применение описанных выше препаратов, как правило, используют при моно-олигоартритических поражениях.

Исключительно важное место в терапии ЮХА и РА принадлежит методам *физической реабилитации*. Хорошо известно, что отсутствие активных движений в суставах и, особенно, иммобилизация, очень быстро приводят к их функциональным нарушениям, которые в последующем чрезвычайно сложно устранить. Лечебная физкультура и массаж должны быть использованы с первого дня пребывания больного в лечебном учреждении, несмотря на болевой синдром. Вопрос заключается только в объеме этих процедур. При выраженных болевых контрактурах может быть рекомендована прерывистая иммобилизация с помощью гипсовых лангет или пластмассовых шин, используемых только в часы отдыха больного или ночью. По мере стихания местных воспалительных явлений, уменьшения болевой реакции и контрактуры через каждые 1–2 нед изготавливают новую лангету (шину) под еще большим углом безболезненного разгибания. По мере стихания процесса и расширения двигательной активности больного лечебную физкультуру проводят с нагрузкой и сопротивлением.

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

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

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

Исключительно ответственной является **тактика ведения больного в амбулаторных условиях**. Одним из основных принципов правильного ведения ЮХА является постоянное, длительное (месяцы и годы) использование по-

добранных схем лечения. Оптимальным можно считать подбор терапии (препараты и дозы) в условиях специализированного стационара, центров, в которых определяют также и последующее изменение тактики лечения.

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

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

СКЛЕРОДЕРМИЯ

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

Этиология и патогенез

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

Нельзя исключить, что оба механизма могут иметь место при данном заболевании.

Классификация

Наиболее распространенным является деление склеродермии на:

- 1) системную;
- 2) очаговую.

Последнюю, в свою очередь, подразделяют на:

- а) бляшечную,
- б) линейную.

Клиника

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

В начальной фазе линейной склеродермии характер кожных изменений аналогичный, однако быстро появляется линейная конфигурация, которая выглядит как широкая полоса, часто располагаясь вдоль сосудисто-нервного пучка любой из конечностей. Особая локальная форма склеродермии располагается на лбу и волосистой части головы и носит название «удар саблей». Линейная склеродермия не ограничивается поражением только кожи. В патологический процесс вовлекаются все лежащие под ней ткани (клетчатка, мышцы, фасции и даже кости), что приводит к большим деформациям. Поражение лица и головы может сопровождаться увеитом и эпилептическими припадками (рис. 74).

Кроме поражения кожи могут наблюдаться артриты с утренней скованностью, ограничением движений, но без выраженных воспалительных изменений, кожные проявления линейной склеродермии могут появляться позднее. У некоторых больных с очаговыми формами обнаруживают синдром Рейно. У 20% больных с очаговыми формами склеродермии можно выявить рентгенологические признаки нарушения моторики пищевода при отсутствии клинических признаков.

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

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



Рис. 74. Гемиатрофия лица при линейной склеродермии.

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

Диагноз устанавливают, когда появляется диффузное утолщение кожи пальцев кистей и стоп, и эти изменения становятся проксимальными к метокарпо-, метотарзофалангеальным суставам. Этот признак практически патогномоничен для отличия системной и локальной формы склеродермии. Постепенно развивается диффузное поражение всех кожных покровов, которое может сопровождаться появлением телеангиоэктазий и подкожных кальцификатов, особенно в пальцах и локтевых суставах. В типичных случаях раньше всего поражается кожа лица и рук, затем — шеи, груди, живота, ног. Цвет кожных покровов может меняться от бледного (алебастрового) до коричневого, бронзового.

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

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

Практически все формы склеродермии протекают с малой лабораторной активностью.

Диагноз и дифференциальный диагноз

При наличии типичных изменений кожи диагноз не труден. В плане дифференциальной диагностики напоминают склеродермию следующие заболевания (состояния) — *склеродерма* (синдром Чайна—Дола, синдром Бушке).

Одномоментное развитие индуративного отека шеи, плечевого пояса, лица, реже туловища, еще реже проксимальных и никогда дистальных отделов конечностей, обратное развитие без атрофии кожи помогает поставить правильный диагноз.

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

Лечение

В связи с тем, что очаговые формы склеродермии очень редко трансформируются в системную и более чем в половине случаев не дают распространения, основную терапию ограничивают местным использованием средств, улучшающих микроциркуляцию. Может быть показано использование гепариновой мази, димексида или димексида с добавлением гепарина. При наличии синдрома Рейно и при больших площадях поражения можно рекомендовать антиагреганты — аспирин в дозах 10–15 мг/кг массы тела в сутки, курантил, препараты, содержащие никотиновую кислоту, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин).

При прогрессировании кожного процесса могут быть использованы глюкокортикоиды в умеренной дозе (0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки), возможно применение D-пенициллина (дозы см. выше в разделе ЮХА).

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

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

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

Клиника

Заболевание, как правило, начинается остро с повышения температуры тела, нарушения общего состояния. Характерным для данного заболевания может считаться полисистемность поражения. Изменения со стороны кожи проявляются в разнообразных сыпях по типу аллергических; типичное рас-

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

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

Диагноз и дифференциальный диагноз

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

Необходимо помнить, что ряд лекарственных препаратов — противосудорожные (фенobarбитал, мезактоин и др.), антибактериальные (сульфаниламиды, изониазид, деградированный тетрациклин), оральные контрацептивы, антидепрессанты (феноптиазиды), пропилтиоурацил, антигипертензивные (гидралазин, хапидин и др.), пеницилламин — могут вызвать СКВ-подобный синдром. Патологические изменения быстро исчезают при отмене провоцирующего препарата.

Для постановки диагноза системной красной волчанки у детей в клинической практике могут быть полезны критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией для взрослых (табл. 132).

Критерии диагностики СКВ

(Американское ревматологическое общество, 1982)

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

Лечение

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

При достижении ремиссии можно перейти на интермиттирующую схему терапии, которую продолжают длительно (месяцы, годы). Отсутствие эффекта от использования глюкокортикоидов в течение 1,5–2 мес является показа-

нием для применения гормонально-цитостатической терапии. По нашим наблюдениям наилучшим из цитостатических препаратов является циклофосфан (3–5 мг/кг массы тела в сутки).

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

ДЕРМАТОМИОЗИТ

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

Клиника

При наиболее частом подостром течении наиболее характерным является появление типичных для этого заболевания изменений кожи — лиловая окраска верхних век (гелиотропные веки), периорбитальная эритема и отечность век и супраорбитальной области, сыпи над межфаланговыми, локтевыми и коленными суставами (симптом Готтрона), вертикальные ногтевые телеангиэктазии, реже наблюдаются генерализованные сыпи, иногда наиболее выраженные на груди. Для этой формы начала характерны артралгии. Постепенно развиваются поражения преимущественно проксимальных мышц, симметрично. Родители обращают внимание на частые падения и неустойчивость ребенка, невозможность сделать большой шаг, затруднения при подъеме по лестнице, невозможность самостоятельно подняться из состояния приседания, а также из горизонтального положения на спине в положение сидя с миопатическими приемами. Дети часто раздражительны.

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

При всех вариантах начала в последующем возможна атрофия пораженных мышц и их кальцификация (рис. 75).

При остром течении отмечают признаки лабораторной активности — повышение СОЭ, лейкоцитоз и др., при подостром они могут отсутствовать. В связи с поражением мышц в крови повышаются такие ферменты, как креатинфосфокиназа и трансаминаза. В моче считают характерным изменение



Рис. 75. Кальцификаты при дерматомиозите.

отношения концентрации креатина к сумме концентраций креатина и креатинина, превышающее 40%. При электромиографическом исследовании обнаруживают признаки миозита.

Диагноз и дифференциальный диагноз

При постановке диагноза можно пользоваться следующими критериями:

Критерии диагностики дерматомиозита

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

Для постановки диагноза требуется наличие основного критерия — характерной сыпи в сочетании с любым из 3 других критериев.

При дифференциальной диагностике наиболее часто приходится встречаться с транзиторными вирусными миозитами. Отсутствие типичных кожных изменений, признаки острого вирусного заболевания, доброкачественное течение позволяют правильно поставить диагноз. Реже затруднения возникают при разграничении дерматомиозита с такими заболеваниями, как миастения, мышечная дистрофия, трихинеллез и др. Использование выше-

приведенных критериев позволяет достаточно надежно провести дифференциальную диагностику.

Лечение

Препаратом выбора при дерматомиозите является преднизолон, его назначают из расчета 1–2 мг/кг в сутки. Контролем его эффективности является уровень мышечных ферментов и уменьшение клинических проявлений. При остром течении, особенно при поражении мышц шеи и дыхательной мускулатуры, его доза может быть увеличена до 3–5 мг/кг в сутки и даже использована пульс-терапия. При получении эффекта дозу снижают до поддерживающей, которую подбирают индивидуально. Отсутствие эффекта в течение 2–4 нед или поддерживающая доза выше 0,5 мг/кг в сутки служат показанием для назначения цитостатической терапии, из препаратов можно рекомендовать циклофосфан и метотрексат.

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

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

СМЕШАННАЯ БОЛЕЗНЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СБСТ)

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

Диагноз и дифференциальный диагноз

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

Диагностические критерии СБСТ

I. Общие симптомы:

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

II. Антитела к pRNP.

III. Смешанные проявления:

а) СКВ-подобные:

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

б) ССД-подобные:

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

в) ДМ-подобные:

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

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

Лечение

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

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Характерным для всей группы является поражение сосудов различного калибра: крупные артерии (болезнь Такаясу и др.), средние (узелковый периартериит, болезнь Кавасаки и др.), мелкие артерии (болезнь Шенлейна—Геноха и др.). В связи с системным поражением сосудистого русла клиническая картина характеризуется исключительным полиморфизмом.

Узелковый периартериит. Клиника. Начало заболевания обычно острое. Лихорадка носит неправильный характер. У детей различают две формы — кожную и системную. Типичным для первой формы является поражение кожи в виде самых разнообразных высыпаний, чаще геморрагического характера, в последующем на месте поражений могут возникать некрозы, атрофии и даже гангрена. При системной форме наряду с кожными высыпаниями наблюдаются боли в животе, конечностях. Достаточно быстро присоединяется поражение внутренних органов. Характерным является поражение почек в виде гематурической формы нефрита со стойкой гипертензией, вовлечение в пато-

логический процесс сердца (миокардиты), желудочно-кишечного тракта (язвенные поражения с возможными кишечными кровотечениями). Заболевание всегда сопровождается высокой лабораторной активностью.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с вторичными системными васкулитами (инфекционные, при злокачественных новообразованиях, гипокомплементемии и др.), а также васкулитами при других ревматических заболеваниях, особенно при системной красной волчанке. В дифференциальной диагностике может помочь тот факт, что узелковым периартериитом болеют преимущественно мальчики.

Лечение

Препаратом выбора являются кортикостероиды в высоких дозах (2–3 мг/кг в сутки). При присоединении поражения внутренних органов уже на ранних стадиях может быть показано сочетанное использование кортикостероидов и циклофосфана, а также плазмаферез.

Глава 15

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

По данным различных популяционных обследований, частота болезней почек и мочевыводящих путей среди детей в нашей стране составляет в среднем 29 на 1000, с колебаниями в различных регионах 12–54 на 1000 детского населения. В Санкт-Петербурге распространенность болезней органов мочевой системы (БОМС) в 1993 г. составляла 36,5 на 1000 детского населения [Папаян А. В. и соавт., 1997]. Согласно данным этих авторов, в Санкт-Петербурге среди БОМС доминируют инфекционно-воспалительные, составившие в 1994 г. 68,1% (острый пиелонефрит — 14,4%, хронический пиелонефрит — 39,2%, инфекции мочевых путей — 9,7%, цистит — 4,8%). Далее по частоте распространенности идут обменные нефропатии — 12,5% всех нефрологических больных, врожденные аномалии — 9,6%, болезни мужских и женских половых органов — 3,3%, интерстициальный нефрит — 1,6%, острый гломерулонефрит — 1,1%, гидронефроз — 0,7%, хронический гломерулонефрит — 0,4% и другие.

При обследовании в условиях нефрологического стационара около 600 детей с БОМС М. С. Игнатова диагностировала у 26,3% пиелонефрит (у 99,4% больных это был вторичный пиелонефрит), у 32,1% — гломерулонефрит, у 29,9% — наследственные и врожденные нефропатии и у 11,2% — прочие БОМС. Важно отметить, что если в клинике у 65,8% детей с заболеваниями почек диагностированы приобретенные БОМС, то у умерших больных на секции они распознаны лишь у 22,5% (тогда как по данным вскрытия у умерших от БОМС 37,8% детей выявлены врожденные и у 39,7% — наследственные БОМС). При этом, по ее данным, примерно у $\frac{2}{3}$ – $\frac{3}{4}$ детей с наследственными и врожденными БОМС патология выявлена случайно или при плановых диспансерных анализах мочи. Поэтому дети из группы высокого риска по развитию БОМС должны быть систематически обследованы на наличие патологии почек (анализы мочи, пробы Аддиса, посевы мочи, ультразвуковое исследование ОМС и т. д.).

К группам детей высокого риска БОМС относят: детей из семей с наличием двух и более родственников с патологией почек, гипертонической болезнью, нефропатией у матери во время беременности; детей, имеющих 5 и более стигм дизэмбриогенеза (малых аномалий развития) или артериальную гипертензию, гипотензию, рецидивирующие боли в животе; а также детей, у кото-

рых диагностированы внутриутробные инфекции, неонатальный сепсис, генерализованный кандидоз, неясного генеза гипотрофия.

Деление БОМС на приобретенные и наследственные, врожденные в определенной степени условно, так как различают 4 группы болезней:

- 1) хромосомные аномалии и моногенно наследуемые, при которых проявления болезни не зависят от внешних воздействий (например, синдром Альпорта, различные тубулопатии, поликистозная болезнь);
- 2) моногенно или полигенно наследуемые болезни, выявляемость, пенетрантность которых зависит от наличия неблагоприятных факторов внешней среды (например, неправильное питание при оксалатной и уратной дисметаболических нефропатиях);
- 3) болезни, в этиологии которых решающую роль играют факторы внешней среды (инфекции, охлаждение и др.), но реализующиеся только у лиц с наследственным предрасположением (например, гломерулонефрит);
- 4) заболевания, в происхождении которых наследственность никакой роли не играет (травмы, отравления, ожоги, укусы ядовитых насекомых, змей и др.), но генетические факторы определяют особенности течения патологии. На современном этапе наших знаний М. С. Игнатова предлагает следующую группировку БОМС (табл. 133).

Обращаем внимание на характер терапии при наследственных и врожденных нефропатиях: симптоматическая, поддерживающая, витаминотерапия, антиоксидантная и мембраностабилизирующая, то есть терапия «щажения функции почки».

Диетотерапия, фитотерапия, физиотерапия, бальнеотерапия — вот базисное лечение таких больных. Полипрагмазия, агрессивная фармакотерапия у них лишь ухудшают состояние почечных функций, ведут к ХПН. Очень важно у таких детей выявлять наличие и характер рефлюкснефропатии и избрать тактику ее лечения совместно с нефрологом, урологом. При этом иногда необходима многоэтапная хирургическая помощь. Конечно, у детей с наследственными нефропатиями могут развиваться и приобретенные (стрептококковые, инфекция мочевых путей), и тогда важна своевременная и целенаправленная терапия.

Многое в патогенезе заболеваний почек до сих пор остается неясным, в частности, критерии выделения острых и хронических приобретенных заболеваний. Общепринятые критерии для выделения приобретенных острых и хронических заболеваний других органов и систем (острые длятся в среднем несколько недель с остаточными явлениями, продолжающимися до 3 мес и более, а хронические продолжаются более 5–6 мес, их активный период длится более 6–8 нед) не подходят для нефропатии, ибо ряд их, рецидивировав в течение нескольких месяцев и даже 1 года, в конце концов обычно заканчивается полным выздоровлением: например, IgA-нефропатия (болезнь Берже), идиопатический нефротический синдром (липидный нефроз). С другой сто-

Интегральная схема и принципы терапии нефропатии с позиции ведущего патогенетического звена (М. С. Игнатова)

Основной этиологический и (или) патогенетический фактор	Основные нозологические группы	Ведущий принцип терапии
Наследственный: Хромосомные аномалии	Пороки ОМС при D- и 21-трисомии, синдроме Тернера, 13q-синдроме	Симптоматическая терапия
Генные мутации, моногенные	Наследственный нефрит, поликистозная болезнь, разные тубулопатии, нефронофтиз Фанкони, ангиокератома Фабри	Симптоматическая терапия, коррекция энзимного дефекта, трансплантация почки
Полигенные (мультифакториальные)	Дисметаболические нефропатии, в том числе интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь	Диетическая коррекция, коррекция обменных нарушений (мембраностабилизаторы, витамины, антиоксиданты)
Врожденный, тератогенный из-за эмбриофетопатий	Анатомические аномалии ОМС, дисплазии почек	Хирургическая коррекция, включая фетальную, терапия «щажения» функций, мембраностабилизаторы
Приобретенный: Микробновоспалительный	Пиелонефрит, инфекция мочевыводящей системы	Антибактериальная терапия, лечение, зависящее от наличия фоновых поражений ОМС
Токсико-аллергический	Тубулоинтерстициальный нефрит	Устранение этиологического фактора, терапия дисметаболической нефропатии
Атопический	Атопический нефротический синдром, аллергозы ОМС	Элиминация аллергена, специфическая гипосенсибилизация, глюкокортикоиды
Инфекционно-аллергический	Гломерулонефрит, нефрит при системных васкулитах, гемолитико-уремический синдром	Элиминация и подавление образования иммунных комплексов, улучшение микроциркуляции, глюкокортикоиды, иммунодепрессоры, антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез, гемосорбция, гемодиализ, иногда антибиотики
Нейрогенный	Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря	Регуляция функции мочевого пузыря (дифференцированно нейростимуляторы или нейродепрессанты, электростимуляторы, хирургические вмешательства)

роны, при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (подострый нефрит по старой терминологии) уже через месяц или даже ранее можно говорить о хроническом нефрите. Более надежные критерии диагностики и дифференциального диагноза разных форм поражения клубочков, а значит и назначения дифференцированной терапии уже на ранних этапах лечения, дает морфологический анализ биоптатов почек.

Различают следующие морфологические варианты изменения почек при первичном и вторичном гломерулонефрите у детей [Валькович Э. И., 1997]: мезангиопролиферативные, экстракапиллярные (подострый, злокачественный) гломерулонефриты, нефропатия IgA (болезнь Берже), нефропатия IgM,

Таблица 134

Нарушение функции почек у детей

(М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев)

Степень нарушения	Тип преимущественного нарушения	
	клубочковый	канальцевый
	Гломерулонефрит	Пиелонефрит, тубулопатии, дисплазии
ПН ₀	Изменения функций не определяют	Изменения функций не определяют
ПН ₁	Нарушения циркадного ритма фильтрации	Нарушения циркадного ритма отдельных канальцевых функций (осморегуляции, аммионогенеза и др.)
ПН _{IIA}	Компенсированные (выявленные с нагрузочными пробами) и субкомпенсированные нарушения фильтрации, концентрации и др.	Компенсированные и субкомпенсированные нарушения отдельных канальцевых функций
ПН _{IIБ} (ХПН _I)	Декомпенсированные нарушения фильтрации и канальцевых функций	Декомпенсированные нарушения канальцевых функций, снижение фильтрации
ПН _{III} (ХПН _{II})	Тотальная с нарушением гемостаза	Чаще парциальная с нарушением гемостаза
ТПН (ХПН _{III})	Терминальная, тотальная	Терминальная, тотальная

фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром с минимальными изменениями клубочков (липоидный нефроз), мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит двух типов. Первый тип — с субэндотелиальными депозитами иммунных комплексов — «болезнь зубчатых отложений», с активацией комплемента по классическому пути, и тип второй — депозиты IgG не выявляют, а комплемент активируется по альтернативному пути циркулирующими нефритогенными факторами, характерна липодистрофия с утратой жира подковой жировой клетчатки лица, верхней части туловища.

Однако большая часть больных с поражением почек попадает в начале болезни, как правило, в стационар общего профиля, где невозможно сделать биопсию почки и грамотно ее оценить, а потому в учебнике рассмотрены основные клинические формы болезней почек и мочевой системы у детей, даны показания для биопсии почек, перевода в нефрологический стационар.

У больного с любым заболеванием почек необходимо верифицировать степень почечной недостаточности (табл.134).

ОСТРЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ОСГН)

ОСГН — циклически протекающее, обусловленное 3-м типом иммуннопатологических реакций (иммунные комплексы) инфекционно-аллергическое заболевание почек, характеризующееся при типичном течении внезапным началом с видимыми гематурией и отеками (приблизительно у $\frac{2}{3}$ больных), гипертензией (примерно у половины больных) и разной выражен-

ности транзиторной почечной недостаточностью (чаще I–II_a степени). В год заболевают 4–12 на 10 000 детей. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек (чаще в дошкольном и младшем школьном возрасте). У детей до 3 лет ОСГН развивается очень редко.

Этиология

Обычно началу болезни за 1–3 нед предшествует стрептококковая инфекция в виде фарингита, тонзиллита, скарлатины, кожных поражений — импетиго-пиодермии. При этом установлено, что ОСГН вызывают, как правило, лишь «нефритогенные» штаммы b-гемолитического стрептококка группы А, имеющие M12, 18, 25, 49, 55, 57, 60 антигены (гораздо реже другие). Среди пиогенных кожных штаммов стрептококка А нефритогенный имеет обычно T₁₄ антиген. Считают, что если вспышка стрептококковой А-инфекции в детском коллективе вызвана нефритогенными штаммами, то нефритом заболевают 3–15% инфицированных детей, однако среди окружающих ребенка (заболевшего ОСГН) детей и взрослых примерно у 50% обнаруживают изменения в моче, то есть они, вероятно, переносят торпидный (малосимптомный, бессимптомный) нефрит. Среди детей, переболевших скарлатиной, у 1% развивается ОСГН при лечении в стационаре и у 3–5% детей, лечившихся дома.

Допускают, что охлаждение, респираторная вирусная инфекция у ребенка с хроническим тонзиллитом или носительством кожного нефритогенного стрептококка А могут привести к активации инфекции и обусловить возникновение ОСГН.

Патогенез

Ведущим иммунопатологическим механизмом при ОСГН в настоящее время считают образование либо в крови, либо в почках иммунных комплексов, где антигеном является обычно эндострептолизин нефритогенных стрептококков А. На ранних этапах болезни в сыворотке крови можно обнаружить повышенный уровень иммунных комплексов и низкий уровень С3 компонента (при нормальных уровнях С1, С2, С4). Типичным также является и подъем в крови титра антител к стрептолизину-О (О-антистрептолизину), никотинамидадениннуклеотидазе (анти-NADаза) или дезоксирибонуклеаза В (анти-DNаза В) стрептококков. Плотные отложения упомянутых иммунных комплексов находят под эндотелием капилляров клубочков (при биопсии и просмотре материала под электронным микроскопом).

Активированный иммунными комплексами комплемент, обладая хемотаксической активностью, привлекает в очаг поражения нейтрофилы. Освободившиеся из лизосом полинуклеолары энзимы повреждают эндотелиальный покров базальной мембраны клубочка, что приводит к разрывам ее, появлению в пространстве Боумана белков плазмы, эритроцитов, фрагментов мембраны. Активированный комплемент способствует также активации факторов Хагемана, агрегации тромбоцитов. Наконец, в капиллярах клубочков проис-

ходит свертывание крови, отложение фибрина. Полинуклеолары, обладая фибринолитической активностью, разрушают фибрин, но все же при тяжелом течении ОГСН депозиты фибрина закономерно находят в сосудах почек.

При пункционной биопсии почек у больных ОГСН обнаруживают поражение 80–100% клубочков: увеличение в размерах, сужение их просвета за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличение толщины мезангиального матрикса, обилие нейтрофильных лейкоцитов и небольшое количество Т-лимфоцитов, сужение просвета капилляров клубочков. Вдоль базальных мембран капилляров клубочков и в мезангии находят гранулярные комковатые депозиты, состоящие из С3-комплемента и иммуноглобулина G. Для ОГСН характерна картина эндокапиллярного пролиферативного ГН. У трети больных находят тубуло-интерстициальный компонент.

Упомянутые депозиты выявляют в течение первых 4–6 нед, а затем частота их обнаружения снижается, и при гладком течении болезни через 1–2,5 мес их уже не находят, хотя некоторое увеличение числа мезангиальных клеток и толщины мезангиального матрикса может сохраняться в течение нескольких лет. Несомненна типичность полного обратного развития после ОГСН всех морфологических поражений.

Многое в патогенезе иммунопатологического процесса при ОГСН остается не вполне ясным. Прежде всего это касается роли нефритогенных стрептококков. Что они определяют: тропизм иммунных комплексов к почке, повреждение антителами к ним каких-то сосудистых или других почечных структур за счет наличия у микроба антигенов, близких к тканевым? На эти вопросы пока ясного ответа нет. Не установлен тропизм иммунных комплексов к почке при ОГСН, аутоантитела не играют существенной роли в патогенезе ОГСН, также как и нарушения гиперчувствительности замедленного типа. В то же время, снижение клеточного иммунитета, дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоидных клеток играет важную роль в вероятности трансформации ОГСН в хронический нефрит. У детей старшего школьного возраста при ОГСН чаще встречаются описанные выше изменения клеточного иммунитета, с другой стороны, у них чаще ОГСН трансформируется в хронический нефрит (в 3 раза чаще, чем у дошкольников). У детей с ОГСН значительно чаще встречаются HLA антигены B12, DRw6, DRw4.

На рис. 76 можно проследить и патогенез следующего за иммунологической фазой поражения почек при диффузных нефритах, а также основных его симптомов.

Клиническая картина

ОГСН клинически в типичных случаях развивается приблизительно через 10–14 дней после перенесенной ангины, скарлатины или другого острого стрептококкового заболевания, охлаждения и складывается из двух групп симптомов — экстраренальных и ренальных. Обычно в клинике доминируют *экстраренальные симптомы*: недомогание, плохой аппетит, вялость, тошнота; ребенок бледнеет, у него появляется умеренный отечный синдром (пастоз-

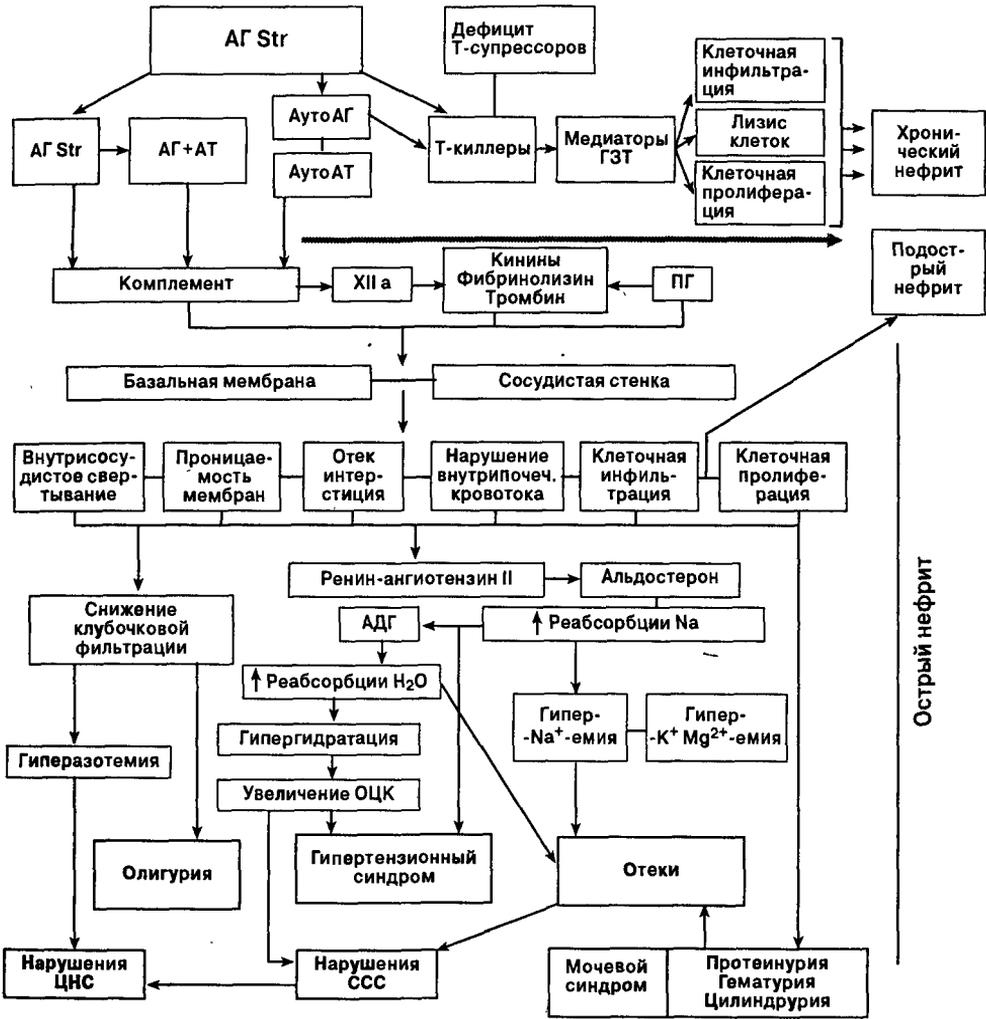


Рис. 76. Схема патогенеза диффузного гломерулонефрита.

AG Str — антигены стрептококка; AT Str — антистрептококковые антитела; AG — антиген; AT — антитела; Т-супрессоры — Т-лимфоциты-супрессоры; Т-киллеры — Т-лимфоциты-киллеры; ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; ПГ — простагландины; АДГ — антидиуретический гормон; ЦНС — центральная нервная система; ССС — сердечно-сосудистая система.

ность, небольшие отеки утром, преимущественно на лице, вечером на голенях, в области лодыжек). Резко выраженные отеки в начале ОСГН бывают редко. Иногда отмечают повышение температуры тела до субфебрильной, умеренное увеличение печени. Для большинства больных характерен гипертензионный синдром: головная боль, изменения сердечно-сосудистой систе-

мы, заключающиеся в тахикардии, систолическом шуме на верхушке, тошноте, иногда рвоте, а при обследовании — в разной степени выраженности повышении артериального давления, изменении сосудов глазного дна. Вместе с тем, у части больных в начале болезни отмечают брадикардию, приглушение тонов сердца. Степень гипертензии обычно небольшая, и чаще она нестойкая. Бледность лица в сочетании с его отечностью, набуханием шейных вен создает у части больных специфический вид лица — *facies nephritica*.

Ренальные симптомы в начале ОСГН следующие: олигурия, изменение цвета мочи (покраснение) или гематурия лишь при анализе мочи, боли в области поясницы (из-за растяжения капсулы почек) или недифференцированные боли в животе, азотемия.

Не всегда у больного имеются все названные симптомокомплексы, и более того, за последнее время развернутая картина болезни встречается реже, чем раньше. У детей дошкольного и младшего школьного возраста гипертензия встречается реже, а азотемия — чаще, чем у старших школьников. У последней группы детей гипертензия держится дольше. Иногда изменения в моче появляются позже, чем отечный и гипертензионный синдром. В отличие от взрослых, у детей при ОСГН реже бывает эклампсия, острая сердечная недостаточность, ОПН.

Патогенез ведущих симптомов и синдромов у больных ОСГН следующий (см. также рис.76).

Мочевой синдром (олигурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия). *Олигурия* (уменьшение диуреза на 50–80% или менее 300 мл/м² в сутки) возникает при гломерулонефрите вследствие уменьшения массы функционирующих нефронов. Кроме того, внутрисосудистые тромбы, отечность сосудистого эндотелия и подоцитов, выраженная пролиферация эндотелия и мезангиума приводят к снижению фильтрации и в функционирующих клубочках. Следствием этого является задержка в кровяном русле жидкости (гиперволемиа) и далее гиперальдостеронизм, уменьшение натрийурии. Определенную роль в патогенезе олигурии играет и повышение обратной дистальной реабсорбции воды, то есть развитие «антидиуреза» из-за повышенной секреции АДГ. Относительная плотность мочи высока (выше 1,030).

Протеинурия — постоянный симптом ОСГН. У большинства больных уровень белка в моче не превышает 1 г/л, то есть суточное выделение белка с мочой менее 1 г. Выраженную протеинурию отмечают недолго — от нескольких дней до 2 нед. Протеинурия при ОСГН селективная, то есть избирательная, в мочу проникают белки с молекулярной массой менее 85 000, главным образом альбумины. Причина протеинурии — повышение проницаемости клубочкового фильтра, гемодинамические нарушения в клубочках, снижение реабсорбции белка.

Гематурия при ОСГН бывает в 100% случаев. При воспалительном процессе в почке проницаемость стенок капилляров клубочков повышается, нарушается их целостность. Эритроциты в связи с этим *per diapedesum* или за

счет разрыва сосуда (реже) проникают в капсулы, окутывающие клубочки, далее проходят по канальцам и попадают в окончательную мочу. По интенсивности гематурия может быть различной. В 70–80% случаев бывает макрогематурия (моча цвета крепкого чая, мясных помоев), иногда может быть микрогематурия (эритроциты видны только при микроскопировании мочевого осадка, а количество их в суточной моче $1,5-10 \times 10^6$). Лейкоцитурию при ОСГН обнаруживают примерно у 50% больных, несмотря на стерильные посе́вы мочи. Как правило, лейкоцитурия держится недолго — 1–2 нед. Она обусловлена поражением интерстиция. Тип лейкоцитурии мононуклеарный, реже смешанный.

Цилиндрурия появляется потому, что белок воспалительного экссудата при кислой реакции мочи может свернуться в почечных канальцах, принимая их форму, — так образуются гиалиновые цилиндры. На них могут наслаиваться остатки эритроцитов, ядра лейкоцитов, слущенный эпителий и тогда, кроме гиалиновых цилиндров, появляются зернистые (эритроцитарные, лейкоцитарные, эпителиальные). Если гиалиновые цилиндры могут встречаться и в моче здоровых детей, то наличие эритроцитарных цилиндров — признак нефрита, а зернистых — показатель тяжести поражения почек.

Гипертензия (с равномерным повышением и максимального, и минимального давления) у детей при ОСГН бывает в 60–70% случаев, она различна по длительности и степени выраженности. Гипертензия возникает в связи с увеличением объема циркулирующей крови в остром периоде нефрита, так как уменьшается величина клубочковой фильтрации и жидкость задерживается в кровяном русле. Гипертензию связывают и с задержкой натрия в организме. На ранних этапах ОСГН наблюдается подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако, если развивается васкулит сосудов почек и объем крови, поступающей в клубочки, уменьшается, то количество синтезируемого ренина начинает увеличиваться. Он взаимодействует с белком крови (ангиотензиногеном), в результате чего образуется ангиотензин I, а затем под воздействием ферментов плазмы появляется ангиотензин II, обладающий свойствами повышать кровяное давление, как непосредственно вызывая спазм гладких мышц сосудов, так и путем повышения секреции альдостерона надпочечниками. В генезе гипертензии имеет значение активация кининовой системы при нефрите, а также низкий синтез почками депрессорных простагландинов (E_2 , I). Вероятность развития гипертензии в 3 раза больше у детей, имеющих родственников с гипертензией. Обычно гипертензия при ОСГН незначительная и кратковременная, то есть не связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

У детей с гипертензией отмечают ряд изменений при осмотре глазного дна: сужение вен в месте перекреста, утолщение стенок артерий, сужение артерий, гиперемия и отек соска зрительного нерва, мелкие кровоизлияния. Обширные и стойкие изменения сетчатки для ОСГН нехарактерны.

Отеки. В патогенезе отеков у больных ОСГН имеют значение 4 фактора:

1. Повышение гидродинамического давления вследствие:
 - а) увеличения объема циркулирующей крови,
 - б) гипертензии.
2. Уменьшение коллоидно-осмотического давления крови, связанного:
 - а) с тем, что при гиперволемии одновременно развивается гидремия,
 - б) с диспротеинемией (сдвиг отношения альбумины/глобулины крови в сторону глобулинов),
 - в) с дисэлектролитемией.
3. Повышение проницаемости капилляров, которое объясняют наличием у больных значительного повышения гиалуронидазной активности крови и «диффузным капилляритом».
4. Увеличение реабсорбции воды и уменьшение экскреции натрия с мочой (в начале острого нефрита суточное выделение натрия с мочой в 3–6 раз ниже, чем экскреция натрия с мочой у здоровых детей).

Увеличение реабсорбции воды в почках обусловлено повышенным синтезом вазопрессина — АДГ, уровень которого в крови больных острым нефритом высокий. Увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах лишь частично может быть объяснено повышенным синтезом альдостерона в ответ на усиление синтеза ренина почками больного. Основная часть натрия реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах, и патогенетический механизм повышения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек у больных нефритом не ясен. Видимые отеки появляются при остром увеличении массы тела на 10%. Отеки при ОСГН нарастают к утру. Значит, больных нефритом необходимо регулярно взвешивать.

До клинически диагностируемых нарушений обмена электролитов у детей при ОСГН дело, как правило, не доходит. В олигурическую фазу наблюдаются выход калия из клетки, снижение экскреции калия, магния, хлоридов мочой, поэтому в крови у больных отмечают *гиперкалиемию, гипермагниемию, гиперхлоремический ацидоз*. В то же время, в полиурической фазе нефрита у больных имеется тенденция к гипокалиемии, гипомагниемии. Ацидоз резко усиливает проявления гиперкалиемии.

Повышенное содержание в крови азотистых шлаков (мочевины и др.) и понижение показателей функциональных почечных проб на очищение по креатинину или мочеvine является следствием нарушения клубочковой фильтрации, а по Е. М. Тарееву, и функции канальцев.

Вялость, головные боли, тошнота, повышение сухожильных рефлексов, бессонницу можно объяснить интоксикацией, отечностью, спазмами сосудов мозга. Интоксикация происходит в связи с развитием ацидоза и накоплением в крови токсических продуктов обмена — таких как индол, скатол и т. д. Нужно также иметь в виду, что клетки ЦНС очень чувствительны к изменениям водно-солевого состава, КОС, поэтому симптомы со стороны нервной систе-

мы (особенно в олигурический период) могут возникнуть вследствие ацидоза, существенных нарушений объема жидкости в организме. В частности, при быстронаступающей гипергидратации клеток могут возникнуть беспокойство и судороги. Ацидоз — следствие нарушений функции канальцев.

Нарушения сердечно-сосудистой системы (у взрослых это бывает в 100% случаев, у детей клинически диагностируют только в 20–40%). При этом могут увеличиться размеры сердца, появляется систолический шум, приглушение тонов сердца, брадикардия. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены задержкой натрия и воды, ацидозом, гипертензией, а у части больных — непосредственным поражением сердечной мышцы, гиперкалиемией. Брадикардию, выявляемую уже в первые дни болезни, объясняют раздражением барорецепторов каротидного синуса при повышении артериального давления. В остром периоде может быть увеличенной и болезненной печень, что связано с ее венозным полнокровием и отеком.

Течение

Течение ОСГН может быть многообразным. Иногда он начинается бурно, но олигурический период держится 3–7 дней, потом количество мочи увеличивается, снижается артериальное давление, постепенно уменьшаются отеки. Острый период такой типичной формы ОСГН продолжается всего 2–3 нед и далее столько же длится период обратного развития. Низкий титр С3-комплемента возвращается к норме через 2–6 нед.

В настоящее время нередко отмечают другое — малосимптомное течение болезни, когда может отмечаться изолированный или сочетающийся с отечным, гипертензионным мочевого синдром. Общее состояние детей не нарушено, а изменения в моче выявляют при плановом обследовании после ангины, скарлатины. В этих случаях диагноз острого гломерулонефрита устанавливают лишь после исключения интерстициального нефрита, наследственной патологии почек, то есть при динамическом наблюдении за больным. Такое вялое течение может быть и первым проявлением хронического нефрита.

Осложнениями нефрита являются: анурия (острая почечная недостаточность), эклампсия и сердечная недостаточность.

Анурия — диурез менее 10% нормального (ОПН см. ниже).

При *эклампсии* (ангиоспастическая, гипертоническая энцефалопатия) у ребенка с отеками появляются мучительная головная боль преимущественно в затылке, тошнота, иногда рвота, нарушается зрение (туман перед глазами), повышается артериальное давление. Возникают тонические сокращения мышц лица, потом присоединяются клонические судороги. Зрачки расширяются, на свет не реагируют, утрачивается сознание. Бледность кожных покровов, отмечающаяся при почечных заболеваниях, сменяется цианозом. Дыхание становится хрипящим, прерывистым из-за судорожного сокращения дыхательных мышц. Приступ эклампсии может продолжаться от 1 до 10 мин и повторяться до десятка раз в сутки. Уровень остаточного азота в этих случа-

ях может быть нормальным. Патогенез этого осложнения связывают с появлением спазмов сосудов головного мозга, отеком его с повышением внутричерепного давления и внутриклеточной гипергидратацией, гипертензией.

Третий вид осложнений ОСГН — *острая сердечно-сосудистая недостаточность* — у детей встречается очень редко.

Диагноз

У больного с поражением почек необходимо провести следующий комплекс обследования:

- 1) анализы мочи (1 раз в 2–3 дня);
- 2) проба Зимницкого (1 раз в 10–14 дней);
- 3) ежедневное определение диуреза и количества выпитой жидкости;
- 4) 3 посева мочи;
- 5) ежедневное измерение артериального давления;
- 6) клинический анализ крови и гематокритный показатель (1 раз в 5–7 дней);
- 7) определение содержания креатинина, мочевины, хлоридов, калия, натрия, кальция, фосфора, холестерина, общего белка и белковых фракций, коагулограммы (время свертывания венозной крови, время рекальцификации, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбина, фибринолитическая активность, желательно также исследование продуктов деградации фибрина и фибриногена, фибрин-мономеров, тромбинового и парциального тромбопластинового времени);
- 8) определение титра комплемента и антистрептококковых антител в сыворотке крови (при поступлении и в дальнейшем по показаниям, но не реже 1 раза в нед);
- 9) осмотр глазного дна (при поступлении и в дальнейшем по показаниям);
- 10) ЭКГ (при поступлении и в дальнейшем по показаниям);
- 11) проба Реберга (при поступлении и в дальнейшем по показаниям, причем желательно брать ее из суточного количества мочи);
- 12) рН, титруемую кислотность мочи, экскрецию аммиака с мочой;
- 13) ультразвуковое исследование почек;
- 14) в специализированных клиниках проводят также парциальное изучение функции канальцев, исследование активности в моче и в крови трансамидазы и мурамидазы, β_2 -микроглобулина (стойкое повышение их уровня — неблагоприятный прогностический признак, указывающий на тенденцию к переходу в затяжное и хроническое течение).

Показаниями для проведения биопсии почек и дифференциального диагноза с другими видами гломерулосклероза являются: анамнестические данные (гломерулонефрит и другие тяжелые заболевания почек в семье, нарушения

раста и предшествующие заболевания почек у ребенка, начало болезни в раннем возрасте, отсутствие предшествующего началу ОСГН острого инфекционного заболевания или совпадение их начала), атипичные клиническая картина и данные лабораторных исследований (отсутствие повышения антистрептолизина-0 или DNазы; нормальные уровни С3-комплемента; олигурия и азотемия, продолжающиеся более 2 нед; нефротический синдром, сочетающийся с нефритическим; гипертензия или макрогематурия, продолжающиеся более 3 нед; низкий уровень С3-комплемента в крови больного, держащийся более 8 нед; постоянная протеинурия без или в сочетании с гематурией, держащиеся более 6 мес, и постоянная гематурия после 12 мес болезни). Конечно, показания для биопсии формулируют после совета с нефрологом, который и проводит ее.

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо исключить системные заболевания, одним из проявлений которых может быть нефропатия — красная волчанка и другие ревматические болезни, гемолитико-уремический синдром, капилляротоксикоз, малярия, туберкулез, бруцеллез, персистирующие вирусные инфекции (гепатит В, цитомегалия, инфекционный мононуклеоз и др), микоплазмоз, врожденный сифилис, амилоидоз, серповидно-клеточная анемия, саркоидоз и другие опухолевые заболевания; наследственные аномалии обмена веществ, геморрагические диатезы. Среди первичных нефропатий необходимо исключить, прежде всего, наследственные, ибо тактика лечения при них совершенно иная (наследственный нефрит, почечная дисплазия и врожденные аномалии развития, тубулопатия). Опорным моментом дифференциальной диагностики служит анализ родословной и анамнеза, клинической картины и лабораторных данных, не укладывающихся в картину типичного ОСГН. Иногда другие первичные нефропатии могут быть исключены только на основании данных биопсии почек. В табл.135 представлены основные нефропатии.

Острые нестрептококковые инфекционные гломерулонефриты (ОНСГН) практически всегда вторичные, то есть являются проявлением системной инфекции. Типичными представителями этой группы могут быть ГН при гепатитах В и С, подостром бактериальном эндокардите, «шунтовый» (вентрикулоартериальные, вентрикулоперитонеальные, катетеры при гидроцефалии, артериовенозные шунты, заменители сосудов и др), а также ГН при хронических гнойных очагах в организме (остеомиелит, синусит и др.). Помимо острого эмболического нефрита (очаговый нефрит Лелейна — эндокапиллярный ГН — гнойное воспаление внутри капилляров клубочка), острого фокального бактериального нефрита (острая лобарная нефрония — воспаление мягких тканей почек) может быть и мембранозно-пролиферативный ГН, и даже экстракапиллярный ГН с «полулуниями». Возбудителями обычно являются различные стафилококки и другие гноеродные микробы, пневмококки, иерсинии, листерия.

В клинической картине, с одной стороны, могут быть достаточно яркими признаки инфекционного токсикоза (лихорадка разных типов, симптомы

Таблица 135

Дифференциальный диагноз при протеинурии и гематурии (Дж. И. Леви)

Протеинурия	Гематурия	Отеки	Этиология
Да	Нет	Нет	Доброкачественная: физические нагрузки, ортостатическая (перемежающаяся или фиксированная), лихорадка, дегидратация. Рефлюкс-нефропатия. Фокальный сегментный склероз. Красная волчанка
Да	Да	Нет или небольшие	ОСГН, IgA-нефропатия, капилляротоксикоз, гемолитико-уремический синдром, эндокардит. Наследственный нефрит. Интерстициальный нефрит. Тяжелая физическая нагрузка
Да	Нет	Да	Нефротический синдром с минимальными изменениями. Фокальный гломерулярный склероз
Да	Да	Да	ОСГН, атипичная форма нефротического синдрома с минимальными изменениями, мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит, мембранозная нефропатия
Нет	Да	Нет	Доброкачественная гематурия, IgA-нефропатия, наследственный нефрит, серповидно-клеточная анемия, опухоль, травма, интерстициальный нефрит, уrolитиаз, идиопатическая гиперкальциурия, геморрагические диатезы (чаще наследственные тромбоцитопатии), туберкулез

интоксикации — утомляемость, отсутствие аппетита и др., гепатоспленомегалия, лимфадениты, «инфекционная картина крови» — анемия, сдвиг формулы влево, токсическая зернистость и др.), с другой — признаки острого нефрита с типичными для ОСГН экстраренальными и ренальными симптомами, но, как правило, протеинурия на величинах, характерных для нефротического синдрома, сохраняется длительно. Тщательный анализ анамнеза и клинической картины, систематические бактериологические обследования мочи и крови позволяют поставить правильный диагноз. В лечении больных с ОНСГН важнейшее место занимает длительная (несколько недель или месяцев) антибактериальная терапия.

Доброкачественные гематурии. В США примерно у $\frac{1}{3}$ детей с изолированной гематурией выявляют гиперкальциурию. Вероятно, кристаллы кальция могут раздражать мочевыводящие пути. Таким детям ограничивают в диете кальций, повышают жидкостную нагрузку и иногда прибегают к тиазидовым диуретикам (если в семье есть лица с мочекаменной болезнью).

Подчеркивают, что в некоторых семьях есть несколько лиц с доброкачественной гематурией. Важно при этом выявить, нет ли в семье лиц с хроническими заболеваниями почек и глухотой (подозрения на наследственный нефрит Альпорта).

Дифференцируют ОСГН с синдромом Фрейли. Для дифференциального диагноза с повреждениями нижних мочевых путей (уретры) используют пробу «трех стаканов». При повреждениях уретры гематурия есть лишь в первом стакане, эритроциты в осадке свежие, отсутствуют эритроцитарные цилиндры. При повреждениях мочевого пузыря и нефритах кровь есть во всех трех стаканах, но при нефритах эритроциты измененные, выщелоченные, есть разные цилиндры.

Лечение

Терапию больных ОСГН осуществляют в стационаре, она должна быть крайне щадящей. Помимо режима, диеты, противовоспалительной, в том числе антибактериальной терапии, базисная терапия может включать диуретики, средства, направленные на улучшение почечного кровотока, ликвидацию или ограничение внутрисосудистого тромбообразования в почках.

Режим. При постельном режиме все тело больного должно находиться в равномерном тепле. Это улучшает кровообращение, снимает спазмы сосудов: в почки больше попадает крови, что приводит к улучшению фильтрации в клубочках и увеличению диуреза. Когда восстановится диурез и исчезнут экстраренальные симптомы (пропадут отеки, снизится артериальное давление), а при исследовании мочи гематурия не будет превышать 10–20 эритроцитов в поле зрения и альбуминурия будет не более 1‰, ребенка можно перевести на полупостельный режим. Однако больному необходимо назначить тепло на поясницу, то есть он должен носить «ватничек» на этой области. Следует обращать внимание на то, чтобы при расширении режима больной постоянно носил шерстяные носки, ибо охлаждение ног — один из факторов, способствующих обострению тонзилло-фарингеальной инфекции. Длительный постельный режим нецелесообразен. При наличии сердечно-сосудистых расстройств полезно положение больного в кресле со спущенными ногами — это уменьшает нагрузку на сердце из-за депонирования крови в системе нижней полой вены. Обычно длительность постельного режима — 2–3 нед. К 5–6-й неделе режим доводят постепенно до палатного.

Диета. Наиболее принципиальным в диете при ОСГН является ограничение соли и воды. Соль ограничивают строго. В разгар болезни при наличии олигурии и гипертензии пищу готовят без добавления соли. Лишь на 4–5-й неделе, когда исчезает олигурия, нормализуется артериальное давление и проходят отеки, больному выдают на руки для подсаливания пищи 0,5 г поваренной соли в сутки, а к 8-й неделе — до 1,5 г в сутки. Далее количество соли постепенно увеличивают, но максимальное количество поваренной соли в течение 1–2 лет не должно превышать $\frac{3}{4}$ нормы, составляющей в сутки 50 мг/кг (пища должна быть слегка недосоленной).

Суточное количество жидкости в разгар болезни должно быть равно вчерашнему диурезу, а при отсутствии сведений о нем — около 15 мл/кг (400 мл/м²) — неощутимые потери воды в сутки.

В недавнее время большое значение придавали существенному ограничению содержания белка в диете больного ОСГН. Однако установлено, что это необходимо лишь для больных с азотемией. В этих случаях на первый день после поступления назначают сахарно-фруктовый день из расчета 14–12 г углеводов на 1 кг массы тела, но не более 300–400 г в сутки: $\frac{1}{3}$ углеводов за счет сахара, $\frac{1}{3}$ за счет груш, яблок (груши и яблоки в среднем содержат около 80–86% воды; углеводов в грушах — 10–18 г, в яблоках: антоновке — 6 г, джонатан — 12–16 г в 100 г продукта) и $\frac{1}{3}$ за счет варенья, меда. Полезны клюквенный, лимонный соки. Воду продуктов учитывают при расчете общего

количества жидкости. Важно следить за тем, чтобы ребенок съедал предложенную пищу, ибо голодание способствует катаболизму и повышению азотемии. Если ребенок плохо съедает то, что положено на сахарно-фруктовый день, то ему дают рисовый или манный пудинг, булочки. Вслед за этой диетой назначают ахлоридную, алкалитическую диету с ограничением белка до 0,5–1 г/кг в сутки и жидкости. Рекомендуют рисовые или рисово-картофельные блюда. Рис варят на молоке. Если ребенок плохо ест, то в набор продуктов могут также входить овощи (морковь, капуста, тыква и др.), ягоды (брусника, клюква, черника, ежевика и др.), крупы, сахар, мармелад, зефир, растительное масло, бессолевой хлеб, то есть практически только растительные белки. Этим требованиям отвечает стол № 3с (№ 7в по Певзнеру), который можно применять при невысокой азотемии и вместо сахарно-фруктового дня. Однако такое неполноценное питание длительно назначать ребенку нельзя, также как и полное голодание. К 3–5-му дню от начала заболевания нужно постепенно расширять диету (1–1,5 г/кг белка, то есть стол № 3б или № 7б по Певзнеру), вводя полноценные белки, прежде всего за счет молочных продуктов. К 7–10-му дню при гладком течении острого нефрита количество белка доводят до физиологической нормы (2,5 г/кг — стол № 3а, то есть № 7 по Певзнеру). Расширение питания проводят постепенно: сначала в рацион вводят яйцо, пшеничный хлеб, затем рыбу, творог и лишь после этого дают больному мясо, поваренную соль для подсаливания.

В табл. 136 приведен состав диет для больных ОСГН детей старшего школьного возраста.

В первые дни болезни имеется опасность появления гиперкалиемии, поэтому в период олигурической фазы диета должна быть не только ахлоридной, но и гипокалиевой. В этот период не назначают фрукты и овощи, богатые калием, но при появлении полиурии потеря солей может быть столь значительной, что возникает опасность развития гипокалиемии. Поэтому при нормальном диурезе и тем более в период полиурии диета должна быть обогащена калием (изюм, чернослив, арбузы, апельсины, бананы, картофель, сухофрукты и др.). В период полиурии, особенно на фоне бессолевой диеты, могут возникнуть гипохлоремия (опасность гипохлоремической азотемии!) и гипонатриемия (при уровне натрия в плазме менее 120 ммоль/л — опасность внутриклеточной гипергидратации), гипомагниемия, гипокальциемия.

Длительность нахождения ребенка на диете № 3а не менее месяца, а далее его целесообразно перевести на стол № 5а (эту диету следует соблюдать в течение 5 лет).

Таблица 136

Варианты диет для больных ОСГН

№ стола (диеты)	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калории, ккал
3а	60–65	60–65	400–420	2450–2500
3б	50–55	50–55	350–380	2100–2200
3с	30–35	37–40	230–250	1500–1550

В олигурический период заболевания особенно важно *следить за работой кишечника*, так как при запоре продукты гниения, всасываясь через стенку кишечника, не обезвреживаются печенью (антитоксическая ее функция при этом заболевании снижена), попадают в кровь и увеличивают интоксикацию. С учетом этого делают очистительные клизмы. При значительном нарушении функции почек через слизистую оболочку желудка и кишечника выделяются продукты азотистого обмена. Для более полного их удаления можно промывать желудок 2% раствором гидрокарбоната натрия.

Витаминотерапия. Внутрь назначают в обычных терапевтических дозах витамины В₁, В₂, С, рутин. Показаны курсы витаминов В₆, А, Е.

Антибиотикотерапию назначают при поступлении в стационар всем больным ОСГН. Антибиотик (полусинтетические пенициллины, макролиды) назначают в среднетерапевтических дозах на 8–10 дней. При наличии хронических очагов инфекции, интеркуррентных заболеваний также целесообразнее использовать цикловое назначение антибиотиков (3–4 цикла). Необходимо помнить о возможности аллергической реакции на антибиотики (особенно на пенициллин!), анамнестически и клинически выявлять ее у ребенка. Не следует прибегать к нефротоксичным антибиотикам (аминогликозиды, метициллин, тетрациклин, цефазолин и др.).

Санацию очагов хронической инфекции (кариес зубов, хронический тонзиллит, аденоидит и др.) проводят в обязательном порядке, но консервативно (физиотерапия, фитотерапия, промывания, дренажи и др.). Удаление миндалин при наличии не поддающегося консервативной терапии декомпенсированного хронического тонзиллита проводят не ранее чем через 6–12 мес от начала болезни. После тонзиллэктомии показан курс антигистаминных препаратов, антибиотиков.

Диетотерапия, режим, антибиотикотерапия практически исчерпывают при ОСГН лечение, назначаемое всем больным. Большие дозы витаминов С, В₁, В₁₂, рутина (ранее широко рекомендовавшиеся) в настоящее время не используют, ибо на эти препараты возможны аллергические реакции, они могут стимулировать иммунопатологический процесс, внутрисосудистое свертывание. Сказанное относится к препаратам кальция. Особо подчеркнем, что *ε*-аминокапроновая кислота, рутин, витамин С в больших дозах, препараты кальция стимулируют внутрисосудистое свертывание крови, а потому противопоказаны при ОСГН. Выжидательная тактика медикаментозной терапии при ОСГН определяется тем, что специфического лечения при нем пока не разработано, и болезнь на фоне описанного выше лечения, как правило, претерпевает обратное развитие.

К патогенетической терапии относят **мероприятия по улучшению почечного кровотока**: режим, электрофорез с 1% никотиновой кислотой или гепарином и внутривенные вливания эуфиллина либо теофиллина, трентала. Это лечение дает диуретический и антиагрегантный эффект. Сочетание электрофореза с никотиновой кислотой и препаратов ксантинового ряда показано при выраженных олигурии и отежном синдроме. Вместо эуфиллина в ряде отече-

ственных клиник назначают другие антиагреганты — дипиридамон, трентал. Эффективность назначения антиагрегантов при ОСГН, также как и физиотерапии, рандомизированными клиническими испытаниями не доказана. Это же относится и к целесообразности назначения гепарина. Практически во всех зарубежных клиниках эти методы лечения при ОСГН не используют.

Мочегонные средства назначают лишь больным с выраженными отеками, гипертензионным синдромом. При умеренных отеках достаточно применения электрофореза с никотиновой кислотой на область почек или эуфиллина, трентала. Обычно прибегают к лазиксу (фуросемиду), вводимому внутримышечно или внутривенно (разовая доза 1–1,5–2 мг/кг), в комбинации его с гипотиазидом (разовая доза 0,5–1 мг/кг внутрь одновременно с фуросемидом) или амилоридом (школьникам 5 мг внутрь), назначаемым за 2 ч до приема фуросемида. Указанные комбинации препаратов, действуя на различные отделы нефрона, увеличивают натрийуретический и диуретический эффекты. Комбинация фуросемида и амилорида обладает калийсберегающим действием. Длительность эффекта препаратов 3–4 ч, но в связи с тем, что у больных диффузным гломерулонефритом имеется никтурия, вечером им мочегонных не дают. Можно использовать и такую схему назначения мочегонных: в 8 ч — фуросемид, в 10 ч — гипотиазид или триампур и в 16 ч — верошпирон. Чаще так мочегонные дают детям с НС. На фоне назначения мочегонных теряется с мочой много калия, кальция, а потому одновременно необходимо назначать эти препараты.

Калийсберегающие диуретики не следует использовать при гиперкалиемии.

Гипотензивные средства назначают лишь при выраженной и стойкой гипертензии, так как обычно умеренная гипертензия проходит на фоне диеты и назначения мочегонных средств. Для снижения существенно и стойко повышенного артериального давления у больных ОСГН используют препараты центрального действия (клофелин, резерпин) или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (капотен и др.), α - или β -блокаторы (пироксан, лабеталол, анаприлин и др.), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.). Гипотензивные средства дают 2–3 раза в день.

При эклампсии неотложную помощь оказывают следующим образом: вводят внутривенно лазикс (2 мг/кг), внутримышечно — папаверин с дибазолом, судороги снимают диазепамом (сибазон, седуксен, валиум) — 0,3–0,5 мг/кг внутримышечно (препараты магния не показаны).

Диспансерное наблюдение

Все дети после больницы должны поступать в местный санаторий и далее под диспансерное наблюдение поликлиники. Участковый врач первые 3 мес каждые 10–14 дней осматривает ребенка, измеряет артериальное давление и делает анализ мочи, последующие 9 мес делает то же самое, но уже 1 раз в мес, а последующие 2 года — 1 раз в квартал. Кроме того, анализ мочи обязательно проводят при любом интеркуррентном заболевании. Помимо планового кон-

троля за детьми, перенесшими ОСГН, в поликлинике у них проводят санацию хронических очагов инфекции (если это не было сделано в стационаре). Медицинский отвод от прививок живыми вакцинами (коревая, паротитная) дают на срок до 1 года. Физическая нагрузка в период ранней реконвалесценции должна быть ограничена.

Легкий катар верхних дыхательных путей часто может привести к серьезному ухудшению почечного заболевания, поэтому с первых дней возникновения острого заболевания следует проводить антибиотикотерапию и после окончания острого периода заболевания через 10 дней сделать анализ крови и двукратное исследование мочи с интервалом 2–3 дня. Домашний режим — не менее 2 нед.

Если в течение 5 лет после перенесенного ОСГН у ребенка никаких патологических изменений не было и при комплексном функциональном исследовании почек в стационаре также отклонений от нормы не выявлено, то его можно считать выздоровевшим и снять с диспансерного учета.

Прогноз

При доказанном ОСГН обычно благоприятный. Выздоровливают около 90–95% детей, переживших острый период. У 1–2% больных ОСНГ трансформируется в быстро прогрессирующий ГН. Хронический нефрит развивается у 3–5% детей, заболевших ОСГН в дошкольном возрасте, у 12–15% — заболевших в старшем школьном возрасте. Обострения и повторные приступы ОСГН не типичны, но могут быть.

Профилактика

Ранняя диагностика и обязательное антибактериальное лечение (пенициллин, макролиды, полусинтетические пенициллины) всех заболеваний стрептококковой этиологии — важное звено профилактики ОСГН. Курс антибиотиков должен быть не менее 10 дней. Обязательный анализ мочи в середине—конце 2-й недели болезни при скарлатине, ангине и других заболеваниях стрептококковой этиологии способствует раннему выявлению и отсюда более гладкому течению ОСГН. Контактные дети и члены семьи больного, у которого выявлена тяжелая острая стрептококковая инфекция, должны получить курс лечения пенициллином или эритромицином.

IGA-НЕФРОПАТИЯ (БОЛЕЗНЬ БЕРЖЕ, ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ВОЗВРАТНАЯ МАКРОГЕМАТУРИЯ, МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛИТ)

Впервые выделена как самостоятельная болезнь в 1968 г. J. Berger и N. Hingalais. Мальчики болеют в два раза чаще девочек. Отмечена высокая ассоциация IgA-нефропатии с наличием HLA: Bw35, DR4.

Распространение не установлено, ибо болезнь в подавляющем большинстве случаев протекает субклинически. Разные авторы полагают, что болезнь Берже составляет от 4 до 64% и более от числа детей с гломерулонефритами.

Этиология

Этиология неизвестна. Может быть самостоятельным заболеванием или симптомом при капилляротоксикозе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона), печени, а также вирусных инфекциях (парагрипп, вирусы группы герпес).

Патогенез

Общепризнанной точки зрения нет, но несомненно — у разных больных патогенез гетерогенен. При биопсии почек с последующей световой микроскопией материала обнаруживают очаговую и сегментарную пролиферацию мезангия или его диффузную пролиферацию, увеличение матрикса иногда в сочетании с сегментарным склерозом, образованием «полулуний». Характерным является обнаружение в мезангии гломерулярных отложений иммуноглобулинов, главным образом иммуноглобулина A_1 , хотя имеются и другие иммуноглобулины, и $C3$ -комplement, пропердин. Депозиты в клубочках почек при IgA-нефропатии преимущественно состоят из патологических гликолизированных полимерных форм изотипа подкласса IgA_1 , что дает основание полагать нарушение структуры IgA при этом заболевании

У 50% больных в крови и слюне находят высокие концентрации IgA, а также циркулирующих иммунных комплексов, в которых доминирует IgA. Причину видят в гиперсекреции IgA с измененными свойствами. Генез гиперсекреции IgA не ясен. Недавно обнаружено, что у части больных в крови имеется высокий титр антиглобулиновых антител [Панченко Е. Л. и др., 1996].

Клиническая картина

Обычно через 1–3 дня после острой респираторной или кишечной инфекции, охлаждения возникает макрогематурия, нередко резь при мочеиспускании, продолжающиеся 2–5 дней, но в дальнейшем сохраняется макрогематурия в течение ряда лет. Как правило, никаких других признаков ГН нет (отсутствуют отеки, гипертензия, признаки почечной недостаточности). Течение болезни волнообразное — типичны рецидивы гематурии. У 10% больных протеинурия достигает величин, характерных для нефротического синдрома, или развивается диффузный гломерулонефрит — повышается артериальное кровяное давление, увеличивается уровень креатинина в сыворотке крови. Все это неблагоприятные прогностические признаки, свидетельствующие о развитии одного из вариантов диффузного ГН и необходимости комплексной гормональной и цитостатической терапии с антиагрегантами.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины (волнообразная гематурия с обострениями после вирусных инфекций при

нормальном уровне в крови С3-комплемента, отсутствие гипертензии и других экстраренальных симптомов), обнаружения повышенных уровней IgA в крови, слюне, моче, результатов биопсии почек.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с острыми и хроническими ГН, туберкулезом почки, мочекаменной болезнью, наследственными тромбоцитопатиями. При дифференциальном диагнозе с тромбоцитопатиями следует иметь в виду то, что при них у ребенка всегда имеются (или были анамнестически) другие проявления повышенной кровоточивости: кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения и др.

Лечение

На протяжении ряда лет рекомендовали лишь симптоматическую терапию. В настоящее время [Панченко Л. Е. и соавт., 1996; Сорро R. и соавт., 1990, и др.] считается рациональным даже при отсутствии экстраренальных симптомов начать терапию с аглиадиновой диеты, аналогичной применяемой при целиакии, то есть с исключением продуктов из пшеницы, ржи, овса, пшена (хлеб, булка, макаронные и кондитерские изделия, манная, пшенная, овсяная каши, пшеничка, геркулес и др.) и заменой их на продукты из риса, гречи, кукурузы. Количество белка в диете ограничивают до 1–1,5 г/кг в сутки. Уже через 1 мес диеты отмечают резкое уменьшение эритроцитурии, уровней в крови ЦИК и IgA. Длительность диеты зависит от ее эффективности и может достигать нескольких лет. Одновременно показаны курсы кетотифена (задитена), налкрома, а также фитотерапия (сбор по Н. Г. Ковалевой, желудочные капли в сочетании с элеутерококком). В литературе есть указания на положительный эффект применения при IgA-нефропатии рыбьего жира (содержащиеся в нем ω -3-жирные кислоты препятствуют действию цитокинов и эйкозаноидов на клубочки), ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (положительно влияют на протеинурию), фенитоина (дифенина) по 5 мг/кг в сутки в течение нескольких недель. Препарат обладает способностью блокировать синтез IgA-полимера. При неэффективности диеты, выраженной протеинурии (более 2 г в сутки), появлении резистентной к терапии гипертензии, повышении уровня креатинина в сыворотке крови, обнаружении в биоптате «полулуний», склероза более 20% клубочков назначают комплексную гормональную и цитостатическую терапию в сочетании с антиагрегантами и антикоагулянтами (4-компонентная терапия).

Прогноз

У большинства детей в течение 5 лет наступает самоизлечение, но у 20% заболевание сохраняется до взрослого возраста, может привести к хронической почечной недостаточности.

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (БПГН)

БПГН — объединяющий термин для ГН, прежде называвшихся подострыми, характеризующихся быстро развивающейся и стойко держащейся при обычной терапии почечной недостаточностью и развитием терминальной уремии в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев.

Патогномоничный признак БПГН — наличие «полулуний» в биоптате почек.

Этиология

БПГН может осложнить течение как первичных заболеваний клубочков (ОСГН, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, мембранознопролиферативный ГН, синдром Альпорта и др.), так и системных болезней (васкулиты, диффузные болезни соединительной ткани и др.). L. Zarif и J. Sedor (1999) приводят следующую классификацию БПГН.

Классификация БПГН

Первичный:

- Болезнь с антителами против гломерулярной базальной мембраны (анти-ГБМ-антител, болезнь Гудпасчера).
- Гранулярные гломерулярные отложения иммунных комплексов.
- Малоиммунный гломерулонефрит.
- Осложняющий первичное заболевание клубочков.

Вторичный:

- Постинфекционный.
- Постстрептококковый гломерулонефрит.
- Висцеральный абсцесс.
- Васкулитный.

Мелкий сосуд:

- Микроскопический полиангиит.
- Гранулематоз Вегенера.
- Синдром Чарджа—Штраусса.
- Системная красная волчанка.
- Пурпура Шенлейна—Геноха.
- Криоглобулинемия.

Средний сосуд:

- Узелковый периартериит.

- Синдром Гудпасчера.
- Карцинома.
- Лекарственный (аллопуринол, пеницилламин).

Патогенез

Выделяют формы БПГН с линейными отложениями IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), с гранулярными отложениями иммунных комплексов и без иммунных отложений в клубочках («малоиммунный» БПГН). Согласно L. Zarif и J. Sedor (1999), частота этих трех форм среди БПГН составляет соответственно 20%, 30% и 50%.

Формирование полулуний — неспецифическая реакция на сильное повреждение стенки капилляра клубочка, приводящее к утечке фибрина в пространство Боумена, пролиферации париетальных эпителиальных клеток, миграции в клубочек мононуклеарных фагоцитов. Большие полулуния сдавливают капилляры клубочков и снижают фильтрацию. Процесс образования полулуний обратим, но другие хемотаксические сигналы вызывают приток фибробластов, с участием которых происходит рубцевание как полулуния, так и всего клубочка. Интенсивный процесс замещения клубочка соединительной тканью завершается развитием почечной недостаточности, в конце концов, становящейся терминальной.

Предрасположены к БПГН лица с HLA DR2, Bw44, SC01, GL02.

Клиническая картина

Большая часть заболевших — старшие школьники. У половины больных за 4–6 нед до начала БПГН отмечались респираторные инфекции, фарингит. У части были контакты с органическими растворителями, прием нефротоксических лекарств. БПГН обычно начинается остро, с олигурии и даже анурии, то есть явлений ОПН, которая не только не разрешается, но неуклонно прогрессирует. Больной очень бледный, интоксцирован, нарастают отеки, гипертензия, азотемия, гипопроteinемия, анемия. В моче типичны нефритические изменения, но могут быть нефротические (протеинурия неселективная). Типичны изостенурия, олигурия, при высокой относительной плотности и осмолярности мочи (в начале болезни). Могут быть единичные геморрагии на коже, микроангиопатическая гемолитическая анемия. В моче и крови высокий уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина. Необходимо внимательно обследовать состояние других внутренних органов, ибо у 40% больных БПГН — признак системного заболевания.

Синдром Гудпасчера — легочно-рэнальный синдром — вариант БПГН, при котором (у лиц с HLA-антигенами DR2, B7 или DRw2, B7), наряду с клиникой БПГН, развиваются легочные кровотечения, обусловленные тем, что антитела к базальной мембране клубочков поражают легочные капилляры, вызывая геморрагический альвеолит. Уровень С3-комплемента в крови в пределах нормы. У детей встречается исключительно редко.

Диагноз

У больных с БПГН активность комплемента (С3, С4) сохраняется в пределах нормы, но выявляют анти-ГБМ-антитела и антинейтрофильно-цитоплазматические антитела (АНЦА). Анти-ГБМ-антитела нацелены на домен NC1 a3 цепи коллагена IV типа, который является компонентом ГБМ. У АНЦА-позитивных пациентов часто обнаруживают первичный васкулит мелких сосудов, хотя заболевание может быть ограничено лишь почками. Решающее значение имеет обнаружение в биоптате почек замещения более 50% клубочков «полудуниями».

Лечение

Необходима ранняя, активная, комплексная гормональная и иммуносупрессивная терапия. Используют разные варианты такой терапии. Обычные терапевтические дозы при приеме внутрь глюкокортикоидов — 2–3 мг/кг в сутки, циклофосамида — 4–5 мг/кг в сутки или циклоспорина — 5–10 мг/кг в сутки. Глюкокортикоиды комбинируют с одним из цитостатиков, причем циклофосфамид можно назначать в дозе 12–14 мг/кг в сутки 2 раза в неделю внутривенно. Ряд авторов одновременно рекомендуют назначать антиагрегантную (курантил, трентал или др.) и антикоагулянтную терапию (низкомолекулярный гепарин). В литературе есть сообщения об эффективности лечения БПГН при начале гормональной терапии с «пульс-терапии» метилпреднизолоном в дозе 20–25 мг/кг внутривенно капельно через день, всего 3–6 введений, с дальнейшим переходом на обычные дозы глюкокортикоидов и цитостатика. В течение 20 лет ряд авторов используют плазмаферез для лечения больных с БПГН. Учитывая то, что плазмаферез стимулирует пролиферацию антителпродуцирующих клеток, его рекомендуют сочетать с пульс-терапией глюкокортикоидами или цитостатиками.

В. И. Карташова и соавт. (1991) наблюдали положительный эффект синхронизации плазмафереза и пульс-терапии у 10 из 30 больных детей с высокоактивными ГН при красной волчанке, БПГН и ХГН. В течение первых трех дней авторы терапии проводили ежедневные плазмаферезы и через 6 ч после последнего начинали трехдневную пульс-терапию метилпреднизолоном (15–25 мг/кг в сутки) или циклофосфаном (12 мг/кг в сутки) и далее переходили на обычные вышеуказанные дозы преднизолона и циклофосфамида. Причем у детей с очень высокой активностью ГН пульс-терапию начинали уже после первого сеанса плазмафереза. После окончания пульс-терапии переходят на прием циклофосфамида и преднизолона через рот, продолжая сеансы плазмафереза дважды в неделю на протяжении одного месяца. Особенно показано лечение плазмаферезом при ГН, вызванных антителами к базальной мембране.

Некоторые авторы считают возможным трехкратное повторение курса пульс-терапии глюкокортикоидами на фоне цитостатиков с интервалом 3 дня. Осложнениями такой терапии нередко являются тяжелые бактериальные инфекции. В последние годы подчеркивают, что в качестве иммуносупрессора оптимален циклоспорин (5–10 мг/кг в сутки).

При отсутствии эффекта от проводимой активной терапии и быстром прогрессировании ГН в терминальную почечную недостаточность больным проводят гемодиализ и трансплантацию почки.

Прогноз

До сих пор остается достаточно серьезным. Он лучше при БПГН на фоне ОСГН, системной красной волчанки, капилляротоксикоза. У остальных детей даже на фоне четырехкомпонентной терапии (глюкокортикоиды, цитостатик, антикоагулянт, антиагрегант) и плазмафереза добиваются лишь временного успеха.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (НС)

НС — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию ($40 \text{ мг/м}^2/\text{ч}$ или 1 г/м^2 в сутки, или более 50 мг/кг в сутки, то есть в зависимости от возраста ребенка протеинурия достигает $2,5 \text{ г}$ в сутки и более) и гипоальбуминемию (менее 25 г/л), гиперлипидемию (холестерин более $6,5 \text{ ммоль/л}$), а клинически — прежде всего выраженные отеки.

Классификация

Н. Д. Савенкова и А. В. Папаян (1997) предлагают следующую классификацию НС.

1. Клинические формы НС:

Первичный НС:

1. Врожденный и инфантильный:

- врожденный «финского типа» с микрокистозом и «французского» типа с диффузными мезангиальными изменениями;
- НС с минимальными изменениями (генуинный, идиопатический НС);
- НС с мезангио-пролиферативными изменениями или с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС).

2. НС при первичном гломерулонефрите:

- НС с минимальными изменениями;
- НС с мембранозными или ФСГС, мембранозно-пролиферативными, мезангио-пролиферативными, экстракапиллярными, с полулуниями, фибропластическими (склерозирующими) изменениями.

Вторичный НС:

1. Врожденный и инфантильный НС:

- ассоциативный с эндокринопатиями, кистозной гипоплазией легких и микрогирией, порэнцефалией, тромбозом почечных вен, внутриутробными инфекциями (сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия, гепатит В, ВИЧ-инфекция и др.).
- 2. НС при почечном дизэмбриогенезе, рефлюкс-нефропатии.
- 3. НС при наследственных и хромосомных заболеваниях.
- 4. НС при системных васкулитах и диффузных заболеваниях соединительной ткани, ревматизме, ревматоидном артрите.
- 5. НС при острых и хронических инфекционных заболеваниях (гепатите В, энтеровирусных, герпес-вирусных, ВИЧ-инфекциях, сифилисе, туберкулезе, дифтерии, инфекционном эндокардите), протозоозах (лейшманиоз, малярия), гельминтозах (аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, эхинококкоз).
- 6. НС при первичном, вторичном, наследственном амилоидозе.
- 7. НС при саркоидозе, злокачественных опухолях (опухоль Вильмса), лейкозах, лимфосаркоме, лимфогранулематозе.
- 8. НС при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит), псориазе.
- 9. НС при гемоглобинопатиях.
- 10. НС при тромбозе почечных вен и гемолитико-уремическом синдроме.
- 11. НС при укусах змей, пчел, ос, а также НС при введении вакцин и лекарственных поражении почек.

II. Стадии активности НС: активная, неактивная — клиничко-лабораторная ремиссия (полная или частичная, на или без поддерживающей терапии).

III. Тяжесть НС:

- средней тяжести — гипоальбуминемия до 20 г/л;
- тяжелая — гипоальбуминемия ниже 20 г/л;
- крайне тяжелая — гипоальбуминемия ниже 10 г/л;

IV. Вариант ответа на глюкокортикоидную терапию:

- гормоночувствительный НС;
- гормонозависимый НС;
- гормонорезистентный НС.

V. Течение НС:

- острое с исходом в ремиссию без последующих рецидивов;
- хроническое рецидивирующее, персистирующее, прогрессирующее;
- быстро прогрессирующее — подострое, злокачественное.

VI. Функция почек:

- сохранена — ПН₀;
- нарушение функции почек в остром периоде;
- ОПН, ХПН.

VII. Осложнения НС:

- нефротический гиповолемический криз (шок, абдоминальный болевой синдром, рожеподобные эритемы), почечная эклампсия, тромбозы артериальные и венозные, ОПН, ХПН, вирусная, бактериальная, микотическая инфекции;
- осложнения, обусловленные проводимой терапией глюкокортикоидами, цитостатиками, антикоагулянтами, антиагрегантами; нестероидными противовоспалительными и 4-аминохинолинового ряда препаратами.

Согласно данным указанных авторов, у детей в 65–70% случаев НС — первичный и в 30–45% — вторичный, обусловленный многочисленной группой врожденных, наследственных и приобретенных заболеваний.

У детей раннего и дошкольного возраста чаще всего встречается генуинный НС. Максимально часто он встречается в возрасте 2–6 лет и составляет, по данным английских педиатров, 180 новых случаев в течение года на 100 000 детского населения до 5 лет. НС как проявление ХГН чаще бывает у школьников, у них чаще развивается и вторичный НС. Необходимость выделения генуинного НС (липоидного нефроза) обусловлена своеобразием клинико-лабораторной диагностики, лечения и прогноза, в отличие от ОГН и ХГН. Считают, что если НС возник у ребенка в возрасте от 1 до 7 лет, то в 90% случаев это стероидочувствительный липоидный нефроз, если в возрасте 7–16 лет — в 50%, а у взрослых — в 20%. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

Этиология

Этиология идиопатического НС (НС с минимальными изменениями — МИНС) неизвестна, что подчеркивается уже самим названием. Несомненно влияние наследственного предрасположения, ибо у больных МИНС достоверно чаще встречаются антигены HLA B12 (по некоторым данным и B8, B13, DR5, DR7). Учитывая это (B8, B12, DR7 — маркеры лиц с наследственной атопией), а также то, что у некоторых больных в родословной высока частота аллергических заболеваний (примерно у 50% больных), в прошлом были проявления пищевой аллергии, а в крови у них обнаруживают высокий уровень IgE, можно предполагать, что у части детей с МИНС (около 15% от общего числа с МИНС) имеет место атопический генез («астма» нефрона).

У части детей МИНС развивается после профилактических прививок, вирусных, стрептококковых инфекций, введения иммуноглобулина, чужеродных сывороток. Предполагается важная роль хронических латентных вирус-

ных инфекций в этиологии болезни и ее патогенезе. В частности, по данным разных исследователей, у 10–25% детей с МИНС можно обнаружить НВ_s-антиген и хронический гепатит, у части — цитомегалию и другие медленно текущие вирусные инфекции. Из других инфекционных агентов, которые могут быть причастны к развитию НС у детей, указывают на стрептококки, лептоспиры, ВИЧ, плазмодий малярии, токсоплазму, шистосомы, а также возбудителей, вызвавших инфекционный эндокардит, шунтовый нефрит. Подчеркивается возможность лекарственной болезни как причины НС (длительное применение антисудорожных средств, в частности триметина, D-пенициллина, бутамида, препаратов тяжелых металлов и др.). И все же у конкретных больных с бесспорностью говорить об этиологическом факторе в большинстве случаев затруднительно.

Патогенез

Патогенез МИНС не ясен. При биопсии почек с помощью световой микроскопии в начале болезни находят *минимальные изменения*, но при электронной — обнаруживают слияние педикул эпителиальных клеток — подоцитов, покрывающих капилляры. Подоциты как бы стремятся «закрыть пробоины» в стенке капилляра, «обезноживаются». Базальная мембрана теряет сиалопротеины, что изменяет свойства гликокаликса, увеличиваются межмолекулярные поры мембран, которые и закрываются подоцитами. Эти изменения трактуют как дистрофические. Создается впечатление, что подоциты при МИНС вовлекаются в какие-то процессы обмена, в норме им не свойственные. Каков биохимический дефект подоцитов при МИНС — не ясно. В настоящее время МИНС рассматривают как проявление гломерулопатии с уменьшением или исчезновением сиалопротеинов, которые в норме тонким слоем покрывают эпителий и его отростки, расположенные на базальной мембране. В результате этих изменений происходит потеря анионов и отрицательного заряда стенки гломерулярных капилляров и скопление здесь лейкоцитов, лизосомальные ферменты которых вызывают повреждения базальной мембраны и повышенную проницаемость гломерулярного фильтра для белка. Поражение канальцевого аппарата почек в виде вакуольной и гиалиновой дистрофии их эпителия является вторичным и обусловлено избыточным количеством профильтрованного белка, что в дальнейшем ведет к блокаде лимфатической системы почки, ее отеку и развитию очагов бесклеточного склероза.

В то же время, В. В. Серовым и соавт. (1987), А. И. Клембовским (1989) высказывается мысль о дизэмбриогенезе подоцитов, их дисплазии как основе МИНС.

Ряд авторов считают, что в основе патогенеза МИНС лежит дисфункция в системе Т-клеточного иммунитета, гиперпродукция интерлейкина-2.

В отличие от ОСГН и других видов ГН, при МИНС в почках не находят отложений комплемента, иммуноглобулинов, электронно-плотных депозитов. Иногда, правда, в мезангиальной зоне недалеко от сосудистого полюса и

в склерозированном сегменте выявляют отложения IgM и C3-комплемента (ГН с очаговым гломерулосклерозом). Небольшая часть (20%) и этих больных стероидочувствительна, у большей же части через 3–5 лет развивается ХПН.

Больные с НС при БПГН, других вариантах ГН (всегда первично-хронический ГН), а также при вторичном НС имеют совершенно другие изменения при биопсии почек: *мембранозную гломерулопатию* — равномерное утолщение клубочковой мембраны; мембранозно-пролиферативные изменения; мезангио-капиллярный гломерулонефрит двух типов; экстракапиллярные, фибропластические поражения. Все эти типы поражения почек при НС имеют иммунопатологический генез и обусловлены иммунными комплексами больших размеров с избытком антигена или комплемента, а также развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа к разным антигенам клубочков (сосудов, базальной мембраны, мезангии) и часто канальцев на фоне Т-клеточного дефицита. Таким образом, НС гетерогенен по патогенезу и объединяет группу разнородных болезней.

Патогенез отдельных синдромов при липоидном нефрозе суммирован на рис. 77.

Клиническая картина

Клиника МИНС разворачивается постепенно, причем преобладают *экстраренальные симптомы*, особенно отечный: появляются нарастающие отеки, вначале век, лица (рис. 78), поясничной области (в дальнейшем могут достигать степени анасарки — распространенный отек подкожной клетчатки), половых органов, асцит (рис. 79), гидроторакс, реже — гидроперикард. Характерна значительная гепатомегалия вследствие дистрофии печени. Кожа становится бледной («перламутровая» бледность) при отсутствии анемии, сухой, появляются признаки гиповитаминозов А, С, В₁, В₂, дистрофические из-

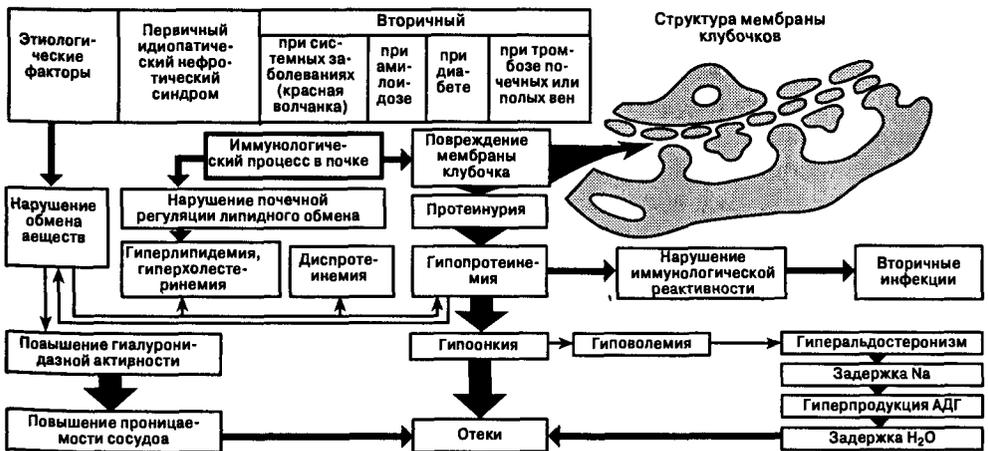


Рис. 77. Патогенез нефротического синдрома.



Рис. 78. Лицо больного с нефротическим синдромом.



Рис. 79. Массивные отеки и асцит у больного с идиопатическим нефротическим синдромом.

менения. Могут наблюдаться ломкость и потускнение волос, на коже — трещины, из которых вытекает жидкость, *striae distensae*. Ребенок вялый, плохо ест, развивается одышка, тахикардия, систолический шум на верхушке («гипопротеинемическая кардиопатия»).

Тяжелым осложнением у больных анасаркой, то есть выраженной гипопротеинемией, может быть *гиповолемический шок*, которому предшествуют анорексия, рвота, резкие боли в животе. В наблюдениях Н. Д. Савенковой и А. В. Папаяна (1997) абдоминальный болевой синдром развивался у 23,5% детей с гипоальбуминемией менее 15 г/л, а мигрирующие рожеподобные эритемы у 33,3%, тромботические эпизоды у 12,5%, ОПН у 3,3% детей с той же выраженностью гипоальбуминемии, тогда как нефротический гиповолемический шок отмечен лишь при уровне белка в сыворотке менее 10 г/л (у 5%). По мере схождения отеков становится все заметнее уменьшение массы скелетных мышц.

Артериальное давление обычно нормальное, лишь у 4–10% детей может быть кратковременная артериальная гипертензия. Уровень альбумина в сыворотке крови у таких детей менее 10 г/л.

Содержание общего белка в плазме (сыворотке) крови уменьшено иногда до 40 г/л.

Особенно резко снижена концентрация альбуминов и γ -глобулина, тогда как уровень α_2 -глобулинов повышен, то есть наблюдается резкая диспротеинемия. Сыворотка крови имеет молочный цвет, в ней находят высокий уровень липидов, холестерина, фибриногена. Уровень азотистых шлаков крови, как правило, нормальный, а содержание калия и натрия снижено. СОЭ резко увеличена (до 50–70 мм/час).

Ренальная симптоматика — олигурия с высокой относительной плотностью (1,026–1,030) мочи и выраженная протеинурия. При исследовании клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину получают нормальные и даже повышенные показатели, но это ложное впечатление. Если учесть степень протеинурии, то клубочковая фильтрация при МИНС всегда снижена.

Клиническая картина, течение и исход НС, осложнившего диффузный гломерулонефрит, отличаются от клиники МИНС (табл.137).

Мочевой синдром при МИНС складывается из следующих симптомов:

- 1) протеинурия,
- 2) олигурия с высокой относительной плотностью мочи,
- 3) цилиндрурия,
- 4) липидурия.

Протеинурия при МИНС, как правило, селективная, то есть в моче находят белки плазмы крови с молекулярной массой менее 85 000 (альбумин и его полимеры, преальбумины, сидерофилин, гаптоглобин, трансферрин, α_1 - и β -глобулины, α_1 - и α_2 -гликопротеины и др.). В большинстве случаев у детей с селективной протеинурией прогноз лучше, и они чувствительны к терапии глюкокортикоидами. В генезе протеинурии имеет значение и нарушение ре-

абсорбции белка в почечных канальцах. Неселективная протеинурия, когда в моче есть много крупномолекулярных белков, как правило, следствие фибропластического процесса, склероза, то есть для МИНС нехарактерна. Напомним, что у здорового ребенка старше 4 лет в суточной моче может быть до 100–150 мг белка.

Олигурия связана с гиповолемией, гиперальдостеронизмом, поражением канальцев. Из-за протеинурии относительная плотность мочи увеличена, достигает 1,040. Высока активность в крови больных и АДГ.

Иногда при НС отмечают массивную лейкоцитурию, обусловленную иммунопатологическим процессом в почках. Лейкоцитурия чаще кратковременная и не связана с бактериальной инфекцией, то есть пиелонефритом. Частота выявления лейкоцитурий и эритроцитурий при МИНС по данным разных авторов не превышает 10%.

Липидурия проявляется потерей с мочой липопротеинов и обнаружением в моче жировых телец (слущенные клетки канальцевого эпителия, наполненные жировыми капельками, реабсорбированными из клубочкового фильтра), восковидных цилиндров.

При большом количестве белка в моче он может свернуться еще в канальцах, принимая их форму; на этот слепок наслаивается жироперерожденный почечный эпителий — так образуются гиалиновые, зернистые и восковые цилиндры.

Отеки. Массивная и длительная альбуминурия у больного с НС в конце концов неизбежно вызывает гипопроteinемию, так как потери белка превышают интенсивность его синтеза. Гипопроteinемия ведет к нарушению старлингова равновесия между гидродинамическим, фильтрационным и коллоидно-осмотическим давлением. Это приводит к преобладанию оттока жидкости из артериального русла над притоком. Отеки начинают появляться, когда уровень альбумина плазмы ниже 27 г/л, и развиваются всегда, если гипоальбуминемия достигает 18 г/л.

В патогенезе отеков важную роль играет и вторичный гиперальдостеронизм, типичный для НС. В результате этого в организме задерживается натрий, а следовательно и вода, хотя в крови имеется гипонатриемия.

Гипопроteinемия. Основной причиной гипопроteinемии у больных с НС являются большие потери альбуминов с мочой и перемещение их в ткани. Кроме того, имеют значение повышенный катаболизм альбуминов, нарушение белоксинтезирующей функции печени. Уменьшение содержания γ -глобулинов в крови больных прежде всего связано с нарушением их синтеза. Гипоальбуминемия и гиповолемия, дефицит антикоагулянтов — антитромбина III и протеинов С и S, гиперфибриногенемия, гиперлипидемия создают угрозу для тромботических нарушений у больных МИНС.

Гиперлипидемия. Некоторые авторы связывают увеличение уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности, холестерина и липидов (свободные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды и др.) при НС с нарушением функции печени, другие объясняют это явление понижением функции щитовидной железы. В связи с тем, что внутривенное введение раствора аль-

бумина препятствует нарастанию гиперхолестеринемии, предполагают, что увеличение уровня холестерина в крови происходит компенсаторно вследствие уменьшения содержания альбуминов. Поскольку липидемию в эксперименте можно получить после перевязки мочеточников, высказывают мысль о том, что гиперхолестеринемия и липидемия при МИНС имеют почечное происхождение и зависят от повреждения интермедиарного обмена в ферментной системе канальцев. В генезе гиперлипидемии имеет значение также низкий уровень в крови лецитин-холестеринацетилтрансферазы, в больших количествах выделяющейся с мочой, и низкая активность липопротеидлипазы. При МИНС обычно диагностируют IIa и IIb типы гиперлипидемий.

Нарушения *фосфорно-кальциевого обмена* (гипокальциемия, остеопороз, остеомаляция) обусловлены нарушением функции почек, а также метаболизма витамина D.

Нарушения *обмена железа и микроэлементов* с низкими уровнями в крови как железа, так и цинка, меди, кобальта определяют в значительной степени склонность таких больных к анемиям, трофическим расстройствам кожи, задержке роста, а возможно — иммунодефицитам.

Вязкость крови при МИНС повышена за счет гиперлипидемии, повышенной адгезивности тромбоцитов. В то же время уровни факторов свертывания крови (прокоагулянтов) и антисвертывания (антитромбин III, протеины C и S) снижены, что и объясняет сравнительно низкую частоту декомпенсированного ДВС-синдрома при МИНС.

Инфекции — прежде одно из очень частых осложнений МИНС. Особенно часто были перитониты, которые в большинстве случаев вызывались пневмококками, но в 25–50% случаев — кишечной палочкой.

Диагноз

Характерная клинико-лабораторная картина МИНС в подавляющем большинстве случаев (90–95%) у детей 2–7 лет позволяет поставить диагноз без биопсии почек. Хороший и быстрый ответ на терапию глюкокортикоидами подтверждает диагноз. В то же время, целесообразно у любого ребенка с НС определить уровень IgE, выяснить наличие хронических персистирующих вирусных инфекций (гепатит В, цитомегалия, герпес-вирусные инфекции и др.), так как положительные результаты существенно дополняют и модифицируют терапию. О рецидивирующем течении НС свидетельствуют 2 рецидива в год, а о часто рецидивирующем — 3 и более рецидивов в год. Ремиссию констатируют при отсутствии протеинурии или ее значении менее 4 мг/м² в час и достижении уровня альбумина сыворотки 35 г/л. Биопсия показана детям с НС в возрасте до 1 года и старше 12 лет для уточнения диагноза, ибо у них очень мала частота МИНС.

Дифференциальный диагноз

МИНС дифференцируют от НС при ГН (табл.137), то есть от БПГН, первично-хронических ГН, врожденного и семейного НС, первичного амилоид-

Таблица 137

Дифференциально-диагностические признаки МИНС и НС при ГН

Анамнез, возраст, симптом	Первичный нефротический синдром (липидный нефроз) — МИНС	Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите — НС при ГН
1	2	3
Анамнез	В прошлом симптомов поражения почек и изменений в моче не было	Чаще в прошлом перенесенный острый нефрит или кратковременные изменения в моче типа очагового нефрита
Возраст	Преимущественно ранний (преддошкольный), реже школьный	Преимущественно младший школьный, реже дошкольный
Отеки	Выраженные, с развитием анасарки, асцита, гидроторакса, отека половых органов	Выражены умеренно, скопление жидкости в плевральной и брюшной полости не бывает слишком большим
Кожные покровы	Очень бледные с перламутровым оттенком, сухие; шелушение эпидермиса, трещины; могут быть striae distensae; ломкость и потускнение волос и ногтей; признаки гиповитаминоза А, группы В, С, выражены ярко и на слизистых оболочках	Умеренная бледность, цвета разведенного молока; признаки дистрофии кожи и ее придатков чаще отсутствуют
Гипотрофия скелетной мускулатуры при отхождении отеков	Характерна	Нехарактерна
Диспепсия	»	»
Увеличение печени	Типично, значительное	Умеренное
Артериальное давление	Как правило, в пределах нормы и лишь у 5–10% повышено	Как правило, повышено
Диурез	Снижен	Снижен
Изменения в моче, протеинурия	Чаще селективная, содержание белка в моче в разгар болезни более 15–20%	Неселективная, содержание белка в моче чаще не превышает 10–15%, в моче наряду с альбуминами есть макроглобулины
Гематурия	Нехарактерна (около 10% больных)	Характерна
Цилиндрурия	Много, помимо гиалиновых — зернистых, восковидных цилиндров	Чаще преобладают гиалиновые цилиндры, другие наблюдают реже
Фильтрационная функция почки	Снижена	Снижена
Биохимический анализ крови:		
— остаточный азот и его фракции	В пределах нормы	Чаще уровень остаточного азота повышен
— холестерин, липиды (общие, триглицериды, свободные жирные кислоты, фосфолипиды)	Всегда резкая гиперхолестеринемия и гиперлипидемия	Умеренная или незначительная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
— белки и их фракции	Гипопротеинемия, резкое снижение уровня альбумина, γ -глобулинов	Умеренная гипопротеинемия, уровень γ -глобулинов чаще повышен
— титр С3-комплемента	Нормален	Снижен умеренно или резко

1	2	3
Анализ крови:		
— анемия	Нехарактерна в начале болезни	Умеренная, развивается часто
— СОЭ	Резко увеличена (более 30–40 мм в час)	Увеличена
Морфологические изменения клубочков при биопсии	Спаение педикул, «обезвоживание» и набухание подоцитов при наличии минимального гломерулонефрита	Мембранный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, ФСГС, полупуния и др.
Течение	Как правило, чувствителен к гормональной терапии; у большинства больных исход заболевания — выздоровление, хотя у 30–50% больных бывают рецидивы	Как правило, гормонорезистентные формы: у половины больных исход в хронический нефрит

доза, вторичного НС (отравления, диффузные болезни соединительной ткани и др.). Наряду с анализом анамнеза и клинической картины, лабораторных данных принимают во внимание и результаты биопсии почек. Показанием для биопсии почек у больных с НС являются: неэффективный 1–2-месячный курс преднизолонотерапии в полной дозе, наличие у больного с НС стойких признаков «нефритического синдрома» (гипертензии, азотемии, гематурии), а также низких величин комплемента в периферической крови, данных родословной о нескольких больных с нефропатиями в семье ребенка.

Распознавание *амилоидоза* в начальных фазах болезни затруднительно. Следует обращать внимание на нетипичность течения НС — наличие у больного выраженной гепато- и спленомегалии, полинейропатии, низкие уровни Т- и В-лимфоцитов при высоком уровне γ - и β -глобулинов. В моче можно обнаружить белок Бенс–Джонса (характерный для миеломной болезни), много γ -гликопротеинов и липопротеинов. В анамнезе у ребенка отмечают диффузные болезни соединительной ткани (ревматоидный артрит, красная волчанка и др.), интенсивно леченные гормональными и цитостатическими препаратами или рецидивирующие гнойные, гнойно-септические инфекции. При подозрении на амилоидоз необходима биопсия не только почки, но и слизистой оболочки прямой кишки.

Ортостатическую протеинурию подозревают у каждого ребенка, имеющего лишь изолированную протеинурию (без изменений осадка мочи, отсутствии каких-либо других лабораторных или клинических отклонений от нормы). У здорового человека в суточной моче может быть до 150 мг белка, но у 1% лиц любого возраста в анализах мочи протеинурия может быть и гораздо большей (1–3 г и более). После сбора мочи с соблюдением всех необходимых условий (исключение лихорадки, большой физической нагрузки, пребывания на холоде; туалет половых органов перед сбором мочи и др.) и при отсутствии других клинико-лабораторных доказательств нефропатии возникает подозрение на перемежающуюся или позиционную (ортостатическую) протеинурию.

Ортостатическая протеинурия возникает преимущественно у мальчиков и обычно не превышает 1 г/сутки. Для установления диагноза пациенты должны собирать мочу, начиная с утра и до отхода ко сну (примерно в течение

16 ч) и затем в течение ночи до следующего утра (примерно в течение 8 ч). В обеих порциях мочи определяют количество общего белка, полученные результаты пересчитывают на 24 ч. Диагноз ортостатической протеинурии устанавливают в том случае, если экскреция белка днем (в вертикальном положении) повышена, а экскреция белка ночью (в положении лежа) сохраняется в пределах нормы. Если же содержание белка повышено в обеих пробах, то у пациента имеет место «персистирующая» протеинурия, которая, как правило, свидетельствует о наличии структурного повреждения клубочков или канальцев. Патогенез позиционной протеинурии не ясен, и лишь у части детей она может быть объяснена усиленным поясничным лордозом, у других подозревают особенности почечной гемодинамики. Прогноз почти всегда хороший, лечение не требуется, однако диспансеризация таких детей у нефролога-уролога обязательна в течение 5 лет.

Течение

МИНС обычно протекает волнообразно (у 80% больных при коротком курсе преднизолонотерапии), обострения могут вызвать профилактические прививки, ОРВИ, охлаждение. Вследствие низкого уровня IgG, пропердина и других белков у детей с МИНС часто развиваются интеркуррентные инфекции, которые и могут вызвать обострение НС. Чаше при НС у больных ГН (35% болеют инфекциями при лечении в соматической клинике), чем при МИНС (15% имеют перекрестные инфекции в общем стационаре).

Осложнением при нефротическом синдроме может быть присоединившаяся ОПН в результате резких нарушений водно-электролитного обмена. В этих случаях к внеклеточной гипергидратации присоединяется внутриклеточная гипергидратация (излишек жидкости пропотевает в клетки), тогда набухание клеток канальцев приводит к еще большему снижению диуреза, в связи с этим повышается уровень остаточного азота в крови, развивается ОПН, клиника *отека мозга*: состояние больного резко ухудшается, усиливается анорексия, появляется отвращение к питью, тошнота, рвота, головные боли, мышечные подергивания, невралгии и судороги. Язык обильно обложен, но влажный. Температура тела понижена. Дифференцировать следует с гиповолемическим (нефротическим) шоком, абдоминальным нефротическим кризом.

Отек сетчатки глазного дна с расстройствами зрения также является одним из редких осложнений у детей.

Другими осложнениями могут быть тромбозы вен и артерий почки, флелботромбозы, эмболия легочной артерии.

Клиника тромбоза почечных вен при МИНС неспецифична, могут появиться боли в боковых отделах живота, макрогематурия, ухудшение самочувствия, снижение функции почек, гипертензия, ОПН.

До введения в терапию антибиотиков грозным осложнением были *инфекционные заболевания*: перитонит, пневмония, рожистое воспаление, сепсис и др.

Клиника лекарственных осложнений указана ниже.

Лечение

В период развернутых проявлений болезни терапия должна проводиться в стационаре. *Режим* в активный период болезни постельный. Расширение режима проводят по мере улучшения общего состояния и исчезновения отеков. Важно помнить, что длительное обездвижение вредно, так как способствует деминерализации костей, тромбозам, что делает целесообразным проведение ЛФК больным, даже находившимся на постельном режиме. Показаны постоянное согревание поясницы («ватничек»), ношение шерстяных носков, постоянная гигиена тела, особенно полости рта, профилактика запоров.

Диета бессолевая с ограничением жидкости, животных жиров, исключением продуктов, богатых экстрактивными веществами, приправ, острых блюд. Суточное количество жидкости должно быть равно диурезу за предыдущий день плюс 15 мл/кг массы тела (на неощутимые потери воды). При исчезновении отеков в рацион ребенка вводят поваренную соль, начиная с 0,5 г в сутки. Необходимо помнить, что для больных МИНС ограничения жидкости нужны лишь при выраженных отеках и нарушении функции почек. Более того, при гиповолемии на фоне назначения мочегонных средств и стероидов ограничение жидкости способствует ухудшению реологических свойств крови и возникновению тромбозов. Если в первые дни болезни количество белка в диете должно быть в пределах обычной нормы (2,5 г/кг в сутки), то после нормализации анализов мочи и четкой обратной динамике отеков назначают стол с оптимальным по возрасту содержанием белков (то есть 3,5–4 г/кг), что требует дополнительного введения продуктов, богатых белком: творога, курицы, яиц, речной рыбы и др. Полезны овсяные кисели, каши, отвары, обогащение диеты такими белковыми продуктами, как креветки, паста криля, морская капуста (не консервированные), свежие фрукты и овощи, богатые калием, витаминами, продуктами питания, приготовленными с добавлением β-ситостерина (способствует снижению синтеза холестерина). Указанным требованиям отвечает стол № 4. Больным диффузным гломерулонефритом с нефротическим синдромом при поступлении в стационар назначают стол № 3с с дальнейшим переходом на стол № 3б и № 3а. У детей с доказанным по анамнестическим, клиническим и лабораторным данным atopическим НС следует исключать такие продукты, как молоко, творог, сыр, рыба, цитрусовые, клубника, земляника, смородина, мед. Конечно, у таких больных необходимо провести аллергологические обследования на пищевые продукты и устранить из диеты выявленные аллергены. Этим детям показан задитен (кетотифен) 0,025 мг/кг на прием 2 раза в день после еды или налком (0,1 г внутрь 4 раза в день). Если выявлены антиглютеновые антитела, назначают аглиадиновую диету.

При выраженной гиповолемии и гипоальбуминемии (менее 15 г/л) назначают внутривенно по 25–35 капель в минуту реополиглокин на глюкозе или реоглюман в дозе 10–15 мл/кг, реже 10–20% раствор альбумина — (0,5–1 г альбумина на 1 кг массы тела). Это приводит к повышению ОЦК и стимуляции синтеза атриального натрийуретического гормона. По окончании введе-

ния волемиических препаратов вливают лазикс 1 мг/кг. Особенно осторожно нужно относиться к назначению альбумина, ибо он может усилить иммунопатологический процесс, богат натрием.

Назначение глюкокортикоидов — основной вид патогенетической терапии при МИНС. Предпочтителен преднизолон, который по сравнению с гидрокортизоном действует медленнее и продолжительнее. При МИНС преднизолон применяют в суточной дозе 60 мг на 1 м² поверхности тела (2–2,5 мг/кг). Половину дозы вводят парентерально в течение 10–14 дней. Необходимо суточное деление дозы: $\frac{2}{3}$ ее дают в 8 ч утра и $\frac{1}{3}$ — в 12–13 ч. В полной дозе преднизолон применяют до улучшения состояния, резкого уменьшения отеков (лучше исчезновения) и 10–14 дней после ликвидации протеинурии, но не менее 4–6 нед. Считают, что дети с МИНС к концу 1-й недели преднизолотерапии дают ремиссию в 10% случаев, 2-й недели — 70%, 3-й недели — 85% и, наконец, к концу 4-й недели в 92% случаев. Однако эта ремиссия стойкая (при прекращении гормонотерапии) лишь у 20–30% детей, поэтому гормоны в полной дозе следует давать 10–14 дней после нормализации анализов мочи и далее дозу снижать. Есть два метода:

- 1) дозу 1,5 мг/кг массы тела или 40 мг/м² давать во время завтрака каждые 48 ч 6 нед и далее в течение 2 нед постепенно снижать ее;
- 2) полную дозу (2 мг/кг) снижать постепенно по 1 таблетке (то есть 5 мг) в неделю до дозы 0,5 мг/кг, которую и давать ежедневно до 4–5 мес, после чего постепенно отменить.

Согласно общепризнанному мнению первоначальный курс гормональной терапии при МИНС должен быть не менее 3 мес и не более 6 мес. Именно такой режим обеспечивает наименьший процент рецидивов. Н. Д. Савенкова и А. В. Папаян (1997) на основании десятилетнего опыта клиники рекомендуют продолжительность первоначальной глюкокортикоидной терапии дебюта МИНС ограничивать 3 мес: преднизолон 2 мг/кг в сутки ежедневно до 3–4 последовательных отрицательных анализов суточной мочи на белок. Затем 2 мг/кг через день в течение 4–6 нед; 1,5 мг/кг через день — 2 нед; 1 мг/кг через день — 4 нед; 0,5 мг/кг через день — 2 нед с последующей отменой. Рецидив МИНС авторы рекомендуют лечить по той же схеме.

Длительное применение глюкокортикоидов может привести к развитию ряда *побочных явлений и осложнений*: усилению процессов глюконеогенеза, что вызывает гипергликемию, ожирение, стероидный диабет, катаболизм белков (задержка и остановки роста, азотемия); задержке в организме натрия и значительным потерям калия (астения, боли в мышцах, удлинение на ЭКГ интервала Q–T, снижение сегмента S–T, инверсия зубца T, появления зубца U), кальция (остеопороз позвоночника и трубчатых костей, патологические переломы); нарушение функции пищеварительной системы (увеличение аппетита, боли в эпигастрии, язвы желудочно-кишечного тракта, геморрагические панкреатиты); сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, расстройства сердечного ритма); ЦНС (эйфория, раздражительность, нарушение

психики, сна и др.); поражениям кожи (гирсутизм, полосы растяжения, угри), глаз (катаракта), системы крови (лимфопения, лейкоцитоз, уменьшение свертываемости); снижению устойчивости организма к инфекциям (частые сопутствующие инфекционные заболевания, активизация латентных очагов инфекции). Особенно часто ($2/3$ детей с НС) развивается *вторичный синдром Иценко—Кушинга* (лунообразное лицо, ожирение, гирсутизм, артериальная гипертензия).

В связи с этим глюкокортикоиды следует сочетать с препаратами калия (10% раствор внутрь по 1 десертной или столовой ложке 3–4 раза в день) и кальция, проводить лечение под контролем измерения АД, периодического определения уровня глюкозы, остаточного азота (в период применения максимальных доз препаратов), калия, натрия и кальция сыворотки крови, ЭКГ. Триамцинолон и дексаметазон оказывают меньшие побочные влияния на углеводный и водно-минеральный обмен, но длительное назначение их нецелесообразно, так как они сильнее, чем преднизолон, угнетают синтез глюкокортикоидов надпочечниками больного. Надпочечниковая недостаточность, особенно при снижении дозы, — типичное осложнение терапии глюкокортикоидами. Она может быть острой или хронической.

При выраженном остеопорозе целесообразно провести 2–3-недельный *курс лечения витамином D₂* в суточной дозе 2000 МЕ.

Ряд осложнений в результате длительного применения глюкокортикоидов связан с угнетением надпочечников больного: *синдром отмены* — обострение заболевания при снижении дозы и отмене гормонов; развитие надпочечниковой недостаточности при интеркуррентных заболеваниях, травмах у ребенка после окончания длительного курса гормонов. При обострениях и рецидивах болезни большинство клиницистов рекомендуют повторный курс лечения глюкокортикоидами, подобный первоначальному, но менее длительный — на 3–4 мес. Для стимуляции функции надпочечников при отмене глюкокортикоидов или назначении поддерживающих доз следует провести 3–4-недельные курсы этимизола или глицирама (препарат из корня солодки), пантотената кальция.

Иммуносупрессоры применяют при гормонорезистентности (неэффективность 2-месячного курса преднизолона в суточной дозе 2 мг/кг) или развитии гормональной зависимости (появление протеинурии при снижении дозы преднизолона, а отсюда невозможности «уйти» от высоких доз его). Показано назначение хлорбутина (лейкеран, хлорбуцил) в суточной дозе 0,2–0,3 мг/кг в течение 8 нед (дают 1 раз в день утром после еды), в дальнейшем назначают половинную дозу на 6–9 мес. Гораздо реже используют другие цитостатики — азатиоприн (имуран) и циклофосфан. На фоне хлорбутина снижают дозу преднизолона, увеличивают интервал между его приемами в прерывистом курсе с попытками отменить преднизолон вообще. Проведение курса хлорбутина значительно снижает частоту рецидивов при гормональной зависимости и способствует длительной клинико-лабораторной ремиссии. И все же назначение цитостатиков достоверно увеличивает риск развития злокачественных опу-

холей, поэтому у детей из семей с высоким уровнем опухолей среди родственников применение цитостатиков противопоказано.

Показанием к раннему назначению цитостатиков вместе с глюкокортикоидами, гепарином и антиагрегантами является стойкий НС, осложнивший течение ОГН, то есть практически первично-хронический гломерулонефрит, БПГН. Перед назначением цитостатиков целесообразно провести биопсию почек и при обнаружении мембранозно-пролиферативных, фибропластических, экстракапиллярных изменений у больного решать вопрос о применении цитостатиков. В последние годы в качестве иммуносупрессора при гормонорезистентном НС с успехом используют циклоспорин А в дозе 5 мг/кг в сутки в течение нескольких месяцев. Если стойкую ремиссию не удастся достичь на фоне сочетанной глюкокортикоидной и цитостатической терапии НС, следует назначать циклоспорин А по 100–150 мг/м² в сутки на 6–12 мес.

Мочегонные средства могут быть полезны в лечении, но необходимо помнить, что в начале болезни имеется выраженная гиповолемия, которую могут усилить диуретики. В этот период ограничение жидкости предпочтительнее использовать для лечения отеков, чем назначение диуретиков. Чаще применяют комбинацию фуросемида (разовую дозу 2 мг/кг вводят внутримышечно дважды — утром и днем) и альдактона (верошпирон) в суточной дозе 5 мг/кг, разделенной на 2 приема внутрь (днем и вечером), или амилорида (5 мг за 2 ч до введения фуросемида), гипотиазида (1 мг/кг внутрь 2 раза в день одновременно с фуросемидом). Все указанные мочегонные средства способствуют увеличению выделения калия с мочой, поэтому при их использовании необходимо диету обогатить калием (картофель, бананы, изюм, шпинат, чернослив, курага, сухая дыня и т. д.) или давать препараты калия в виде 10% раствора хлорида калия. Для поддержания адекватного диуреза у пациентов с тяжелой гипоальбуминемией введение петлевых диуретиков сочетают с инфузиями альбумина [Cibrik D.M., 1999].

Этот же автор рекомендует для снижения протеинурии при ГН с нефротическим синдромом:

- назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецептора ангиотензина II;
- осторожное применение нестероидных противовоспалительных средств;
- ограничение поступления белка с пищей.

При поступлении в клинику больному с нефротическим синдромом для профилактики пневмококковой инфекции назначают *курс антибиотиков* (ампиокс, ампициллин и др.).

Витаминотерапия. Назначают витамины А (1000 МЕ/кг, но не более 10 000 МЕ в сутки на 3 нед), Е, В₆, С, В₁, В₂ в обычных дозах.

Физиотерапию сводят к проведению световых ванн на поясницу (10 процедур, начиная с 10–15 мин с постепенным увеличением длительности ванны

до 20 мин). В клинике А. В. Папаяна используют с первых дней поступления в стационар больных МИНС электрофорез гепарина на область почек 200–300 ЕД/кг 1 раз в день № 10–15.

Этиотропная и патогенетическая терапия инфекционных процессов у больных МИНС может включать назначение антибиотиков при доказанных бактериальных инфекциях, виферона и других интерферонов — при носительстве вируса гепатита В, ацикловира — при доказанной герпетической инфекции, дифлюкана — при кандидозах и др.

Иммунорегулирующая терапия показана лишь по строгим иммунологическим показаниям.

Диспансерное наблюдение в поликлинике. Ребенка наблюдают нефролог и участковый врач до перевода во взрослую поликлинику. Проведение профилактических прививок таким детям противопоказано даже в период ремиссии в ближайший год, а далее проводят лишь по эпидемическим показаниям. Периодически (1 раз в 2 нед в первые 3 мес после выписки из стационара, 1 раз в месяц в следующие 9 мес и 1 раз в квартал в последующие 2 года) делают анализ мочи и измеряют артериальное давление. Очень важно рационально лечить острые и хронические инфекции у больного (в частности, противопоказан иммуноглобулин!). При интеркуррентных заболеваниях обязательно назначают десенсибилизирующие средства, делают анализ мочи как в разгар заболевания, так и через 10–14 дней после его окончания. С целью исключения хронических очагов инфекции больного 2 раза в год консультирует стоматолог и отоларинголог, делают анализы на яйца глистов (осенью и весной).

Санаторное лечение детей с НС лучше всего проводить через 12 мес после окончания обострения в климатическом курорте Байрам-Али, лечебное действие которого на почечных больных главным образом заключается в сухом и жарком климате, способствующем значительной потере жидкости через кожу и легкие, что облегчает работу больным почкам.

Прогноз

При МИНС при рациональной терапии прогноз чаще благоприятный — выздоравливают 90–95% больных. НС у больного диффузным ГН всегда является признаком ХГН. Обнаружено, что резистентность к глюкокортикоидам у больных с НС сцеплена с HLA антигеном DR7, а неблагоприятный прогноз с DR3, DR7, В8, А1. Именно у этих больных (в том числе и у детей с МИНС) и выявлен Т-клеточный дефицит, низкое содержание глюкокортикоидных рецепторов на лимфоцитах.

Практически всегда развивается ХПН при нефротическом синдроме у детей с ВИЧ-инфекцией, сахарном диабете, мембранозно-пролиферативном ГН, в 30–40% случаев — если НС осложнил течение красной волчанки, анафилактикоидной пурпуры или является проявлением фокального сегментарного склероза.

Профилактика не разработана.

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — группа разнородных первичных гломерулопатий, характеризующихся персистирующими прогрессирующими воспалительными, склеротическими и деструктивными процессами с последующим поражением и других отделов нефрона, в частности, и тубуло-интерстициальным склерозом. Клинически ХГН характеризуется длительным, чаще волнообразным течением и выраженным полиморфизмом клинической картины у разных больных. ХГН является у детей (за исключением новорожденных и детей раннего возраста) наиболее частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) и составляет около 40% случаев, при которых показан диализ и трансплантация почки.

Этиология

В настоящее время нет сомнений в том, что ХГН, как правило, является первично-хронической болезнью, то есть заболеванием *sui generis*. И все же нельзя исключить, что нерациональная лекарственная терапия (длительный прием нефротоксических медикаментов, полипрогмазия, злоупотребление гепарином, нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении ОСГН, отсутствие антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции и др.), хронические очаги инфекции, персистирующие вирусные инфекции, чрезмерные антигенные нагрузки (сочетанные и рецидивирующие инфекции, повторные введения иммуноглобулинов, неправильно проводимые профилактические прививки), тяжелые полигиповитаминозы, охлаждения, нерациональное питание при ОСГН или после его перенесения не имеют отношения к трансформации его в ХГН. Нам это кажется бесспорным, а поэтому столь важно рациональное поэтапное лечение больных ОСГН.

В то же время у большинства больных детей с ХГН в анамнезе нет ОСГН, а соответственно и этиология ХГН у них остается неясной. В последние годы особо подчеркивают роль латентных и медленно текущих инфекций в этиологии ХГН — гепатита В, цитомегалии, парагриппозной и др.

Патогенез

Определяющая роль иммунопатологического процесса в патогенезе ХГН у большинства детей не вызывает сомнений. При этом решающее значение может иметь либо повреждение почки, ведущее к длительному и массивному поступлению почечных антигенов в кровоток (вызванному как иммунологическими причинами — иммунными комплексами, аутоантителами, цитотоксическими лимфоцитами, так и неиммунными — нестабильностью мембран нефрона, повреждением гистогематического барьера разными факторами, в том числе лекарствами, дисплазией почек разного генеза), либо *расстройства иммунологической реактивности*, при которых возможен аутоиммунный процесс к неповрежденной ткани (чаще это системные болезни, при которых поражение почек вторично, то есть является одним из проявлений болезни).

Персистирующие вирусные инфекции могут вызвать оба процесса, так как у определенных индивидуумов они могут интенсивно повреждать почку, а также обладают способностью угнетать функцию Т-супрессоров, макрофагов. Дефицит Т-супрессоров может быть наследственно обусловленным. Длительная циркуляция у человека микроорганизмов и их антигенов может быть предопределена генетически, если человек гомозиготен по Ig-генам, определяющим слабый иммунный ответ. Генетически детерминированный антигенный состав почки, свойства ее клеточных мембран, от которых зависит, в частности, стабильность гистогематического барьера, способность стрептококков, вирусов повреждать этот барьер и вызывать выход «скрытых» почечных антигенов в кровотока, врожденные и приобретенные почечные дисплазии — факторы, предрасполагающие к ХНГ.

Изучают роль и других наследственных иммунодефицитов, в частности, системы комплемента в генезе рецидивирующих заболеваний почек. Известно, что недостаточность C1g, C4, C2, C5 компонентов комплемента может проявляться как системная красная волчанка, как волчаночноподобный синдром или сегментарным мезангио-пролиферативным ГН.

Классификация

Различаются клинические формы течения:

- 1) гематурическая,
- 2) отечно-протеинурическая (нефротическая),
- 3) смешанная.

Морфологическая классификация приведена выше.

При ХГН наиболее часто обнаруживают мембранозно-пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, мембранозную нефропатию. По стадиям заболевания выделяют гломерулонефрит без нарушения функции почек, с транзиторным нарушением их функции, ХПН (I, II, III стадии).

Клиническая картина

При *гематурическом* варианте течения иногда начало болезни неясно: при плановом обследовании или после перенесенного заболевания в анализах мочи обнаруживают микрогематурию и небольшую протеинурию. Эритроциты — выщелоченные, реже свежие, покрывают все поля зрения (либо количество их невелико), но при пробе Аддиса суточная эритроцитурия при повторных обследованиях выше 1–2 млн. Жалоб ребенок обычно не предъявляет, артериальное давление нормальное, а функциональные пробы почек не выявляют отклонений от нормы. Нередко у больных находят скрытые очаги инфекции (хронический тонзиллит и др.), небольшую анемию. При тщательном сборе анамнеза иногда удается установить, что больной в прошлом перенес острую нефритическую атаку.

Как правило, изолированный мочево́й синдром очень стойкий, и гематурия полностью на длительный срок не исчезает, хотя интенсивность ее меняется. Волнообразное течение изолированной гематурии характерно для болезни Берже. Нередко изолированный гематурический синдром без какой-либо клинки держится в течение 10–15 лет. Периодически у некоторых больных могут быть жалобы на нерезкие боли в пояснице, отеки, боли в животе, утомляемость, головную боль. Иногда пациенты бледны, у них обнаруживают анемию, повышение артериального давления. При стойкости симптомов речь идет уже о развитии ХПН. При биопсии почек обычно находят мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатию.

При *отечно-протеинурической* форме симптоматика гораздо более отчетливая и диагностика ее при плановом обследовании уже достаточно редка. Основными симптомами болезни являются массивная протеинурия (более 3% при обычных анализах мочи) и разной выраженности отеки. Не всегда имеется четкая связь между тяжестью протеинурии и отечного синдрома. Эта форма ХГН чаще имеет острое начало: после перенесенной респираторной инфекции, ангины, охлаждения, вакцинации, а иногда и внешне беспричинно развивается клиника острого нефрита с массивной протеинурией. Несмотря на лечение, существенного обратного развития протеинурии и отеков не происходит, хотя гипертензия и азотемия обычно исчезают. Развиваются гипопроteinемия, гиперлипидемия и другие симптомы, изложенные в разделе «Нефротический синдром». При биопсии почек типичен мезангио-пролиферативный гломерулит. Заболевание протекает длительно, волнообразно, с выраженной склонностью к интеркуррентным инфекциям. Длительное время азотовыделительная функция почек не нарушается, но в конце концов наступает ХПН.

Смешанная форма ХГН (сочетание гематурии, отеков, гипертензии, массивной протеинурии) протекает особенно неблагоприятно, рано развивается ХПН. Обычно начало болезни протекает как острый нефрит, но курабельность процесса невелика. К упомянутой выше симптоматике присоединяются проявления гипертензии: боли в пояснице, головная боль, головокружение, раздражительность или вялость, ухудшение зрения. Иногда паралич лицевого нерва может быть единственным проявлением тяжелой гипертензии. Гипертензионной энцефалопатии может предшествовать (или сопровождать ее) рвота, гиперрефлексия, атаксия и очаговые или генерализованные судороги. Границы относительного сердечного притупления расширены влево, часто выслушивают систолический шум на верхушке. У больного часто отмечают анемию. При рентгенографии обнаруживают сердце в виде «сидячей утки», на ЭКГ — признаки перегрузки левого желудочка. Артериальное давление значительно превышает возрастные нормативы (максимальное давление в мм рт. ст. = $90 + 2n$, где n — число лет, минимальное = $\frac{1}{2}$ максимального + 10). Результаты исследования глазного дна свидетельствуют о наличии гипертонической ангиоретинопатии. При этом течении хронического нефрита ХПН наступает через 1–2 года болезни, а то и раньше. При биопсии почек обычен пролиферативно-фибропластический гломерулит.

Клиническая картина ХПН изложена ниже.

Диагноз

ХГН диагностируют на основе комплекса клинико-лабораторных исследований, объем которых изложен в аналогичном разделе, посвященном ОГН. Диагностику стадий ХПН см. ниже. Больных с нефротическим синдромом необходимо обследовать на НВ -антигенемию, цитомегалию или определить у них уровень соответствующих антител. В. И. Наумова у 69% детей с ХГН нашла НВ-инфекцию.

В нефрологических центрах при торпидном течении нефропатий, несмотря на комплексную терапию (особенно при сочетании нефрологического синдрома с гипертензией), при подозрении на амилоидоз и почечный дизэмбриогенез делают биопсию почки. Биопсия противопоказана при III стадии ХПН, кистах и опухолях почки, туберкулезе почки, паранефрите и пиелонефрите, аневризме печеночной артерии, единственной или сморщенной почке и подозрении или выявлении геморрагического диатеза (чаще тромбоцитопатии), артериальной гипертензии с минимальным АД более 90 мм рт. ст.

Смысл биопсии заключается в уточнении диагноза, то есть в выявлении морфологического типа поражения почек, а отсюда и в решении вопроса о целесообразности назначения глюкокортикоидов, цитостатиков (иммунодепрессантов). Световая, электронная и иммунофлюоресцентная микроскопия биопсийного материала позволяют говорить и о прогнозе нефропатии. Выявление гипоплазии и дизэмбриогенеза почечной ткани делают практически бессмысленным терапию иммунодепрессантами, так как повреждающий эффект их велик, а положительного влияния лечения, конечно, не будет. При НС, осложнившим течение ГН с фокальным и диффузным склерозом, лобулярными и экстракапиллярными изменениями (клинически у таких больных всегда есть гипертензия), неэффективно изолированное назначение глюкокортикоидов. Противопоказаны глюкокортикоиды и при амилоидозе, инфекциях, опухолях. Мембранозный, диффузный фибропластический и экстракапиллярный типы изменений могут служить показанием для раннего назначения комбинации: цитостатики, глюкокортикоиды, антикоагулянты, антиагреганты.

Дифференциальный диагноз

ХГН особенно часто дифференцируют от хронического пиелонефрита, учитывая то, что лейкоцитурию нередко выявляют у больных с гломеруло-нефритом за счет интерстициального поражения. Систематические посевы мочи, тесты на степень бактериурии, иногда внутривенная урография позволяют поставить правильный диагноз. Лейкоцитурия при ХГН может быть и при отсутствии микробно-воспалительного процесса в почке, то есть без пиелонефрита.

Наличие лиц с заболеваниями почек среди прямых родственников ребенка, наличие дизэмбриогенетических стигм, отставание ребенка в росте, снижение слуха, торпидность процесса к терапии направляют врача на поиски данных, указывающих на наследственный нефрит или почечный дизэмбриогенез. Если у больного помимо поражения почек имеются артропатии, кож-

ные изменения, лихорадка, необходимо исключить системную красную волчанку. Лица с HLA B8, DRw3, DR3, SC01, Sw7 предрасположены к системной красной волчанке, а при дефиците C2 высока частота HLA Dw2, B18. При изолированной стойкой гематурии проводят дифференциальную диагностику с почечнокаменной болезнью, опухолями, туберкулезом почек, наследственным нефритом, поражениями почечных сосудов, осложнениями лекарственной терапии.

Лечение

Терапия должна быть *строго индивидуальной* в зависимости от формы болезни, наличия и стадии почечной недостаточности, сопутствующих заболеваний и осложнений. Всегда врач должен оценить активность процесса, возможность прогрессирования болезни и после этого взвесить риск тех или иных активных медикаментозных схем терапии. Приступая к активной терапии, необходимо быть уверенным в том, что риск побочных эффектов, осложнений (как ближайших, так и отдаленных) гораздо меньше, чем возможность замедления или остановки прогрессирования ХГН. К сожалению, именно для больных с ХГН в литературе существует обилие зачастую взаимно противоречащих рекомендаций, что и диктует целесообразность биопсии почек при установлении диагноза ХГН. Однако и после оценки результатов биопсии почек терапия все же больше определяется клиническим вариантом болезни. Единство взглядов существует лишь на необходимость комплексной четырехкомпонентной терапии при БПГН, мезангио-пролиферативном ГН. Если говорить о базисной терапии больных с ХГН, то она включает диету, фитотерапию, поиски и рациональное лечение сопутствующих заболеваний и осложнений.

Диета зависит от функционального состояния почек. При отсутствии нарушения функции почек целесообразно некоторое ограничение поваренной соли (не более 30–35 мг/кг в день), исключение из питания всех продуктов промышленного консервирования, грибов и блюд из них, мясных и рыбных бульонов, пряностей, копчений, солений, продуктов, содержащих много гистамина или вызывающих его освобождение. Таким образом, ограничения в диете лишь качественные. В период обострения у детей с гематурическим вариантом ХГН диету строят по типу назначаемой при ОГН.

При обострении у больных с гематурической и смешанной формами течения рекомендуют бессолевую малобелковую диету (суточное количество белка около 1 г/кг), то есть стол № 3с. Однако расширение диеты и увеличение белковых нагрузок проводят более медленно, чем при остром нефрите. Особенно это относится к больным с азотемией. Длительность строгого ограничения поваренной соли зависит от степени гипертензии, выраженности отеков. Принципы жидкостной нагрузки те же, что при ОГН.

Режим зависит от общего состояния больного, выраженности гипертензии и отеков. Необходимо помнить, что длительное обездвиживание больных нерационально, ибо при ХГН имеется деминерализация костей, усиливающая-

ся при отсутствии движений. Постельный режим назначают лишь при тяжелом состоянии больных в период обострения.

Фитотерапия. Н. Г. Ковалева на основании многолетнего собственного опыта рекомендует следующий сбор для больных с хроническими заболеваниями почек: лаванда колосовая; трава — 10 г, смородина черная, лист — 10 г; береза белая, лист — 10 г; будра плющевидная, трава — 10 г; можжевельник обыкновенный, плоды — 10 г; хмель обыкновенный, шишки — 10 г; роза крымская, лепестки — 10 г; толокнянка обыкновенная, листья — 20 г; буковица лекарственная, трава — 20 г; брусника, лист — 20 г; подорожник большой, лист — 20 г; крапива двудомная, трава — 30 г; шиповник коричневый, плоды толченые — 40 г; земляника лесная, плоды — 60 г; хвощ полевой, побеги — 60 г. Заварить 5–6 г сбора 500 мл кипятка, томить 30 мин, не кипятить; принимать по 50–150 мл 3 раза в день за полчаса до еды теплым. По мнению Н. Г. Ковалевой, настой можно принимать длительное время (месяцы и годы), обязательно под контролем анализов мочи.

Санация хронических очагов инфекции, лечение холецистопатий и других сопутствующих заболеваний — важное звено терапии больных. При этом важно избежать нефротоксических медикаментов, не применять γ -глобулин, препараты крови, избыточной витаминотерапии, то есть средств, которые резко активизируют иммунокомпетентную систему. При выявлении персистирующих вирусных инфекций усилия должны быть направлены на лечение их (интерфероны или интерфероногены, иммуномодулирующая терапия, специфические химиопрепараты и др.).

Симптоматическая терапия аналогична той, которая изложена в разделе «Острый диффузный гломерулонефрит».

Медикаментозное лечение. Глюкокортикоиды изолированно при ХГН не применяют. При морфологически мембранозном гломерулите (с постепенным развитием клинической симптоматики, сводящейся, в основном, к протеинурии и отекам) целесообразно некоторое время диетическое лечение с добавлением курантила (10 мг/кг в сутки в 3 приема) или индометацина (3 мг/кг в сутки в 3 приема), но если имеются даже начальные признаки почечной недостаточности или гипертензия, то целесообразна комплексная терапия глюкокортикоидами, цитостатиками и антиагрегантом. Из иммунодепрессоров в последние годы все больше рекомендуют циклоспорин А в дозах 3–10 мг/кг в сутки, то есть постепенно повышая дозу, под контролем уровня препарата в крови, который не должен превышать 400–450 нг/мл. Циклоспорин обладает нефротоксичностью, вплоть до развития необратимой ОПН. Из других цитостатиков назначают циклофосфамид или азатиоприн, хлорабуцил.

Мезангио-пролиферативный ХГН при первой атаке НС лечат глюкокортикоидами, при повторных с помощью 4-компонентной терапии (глюкокортикоиды + цитостатик + гепарин + антиагрегант).

Фокально-сегментарный гломерулосклероз — наиболее резистентная к терапии форма ХГН, а потому есть две точки зрения:

- 1) поддерживающая и симптоматическая терапия,
- 2) активная комплексная 4-компонентная терапия с периодическими курсами пульс-терапий глюкокортикоидами.

Подробности схем терапии целесообразно смотреть в руководствах по нефрологии: например, «Нефрология» под ред. И. Е. Тареевой (М., «Медицина», 1995), А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова «Клиническая нефрология детского возраста» (СПб, «Сотис», 1997) и др.

Лечение при ХПН см. ниже.

Прогноз

При ХГН прогноз зависит от клинической формы течения болезни. Прогноз для жизни хуже при смешанных формах, лучше — при других вариантах. Прогноз для полного выздоровления наиболее благоприятен при болезни Берже, нефротическом синдроме с минимальными изменениями мембраны клубочков (до 80–90% выздоровлений). В то же время, постоянно совершенствующаяся комплексная терапия позволяет в настоящее время улучшить прогноз и при других формах. Благодаря современным методам гемодиализа и пересадке почки прогноз для более длительной жизни даже у больных с ХПН существенно улучшился. И все же нефрологи-терапевты считают, что ХГН — «заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием: начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани. Случаи выздоровления казуистически редки. Мало того, даже острый ГН у половины больных не проходит бесследно и после периода кажущегося выздоровления, иногда многолетнего, может привести к уремии.» [Тареева И. Е., Мухин Н. А., 1995].

Диспансерное наблюдение

За больным ХГН диспансерное наблюдение осуществляют до перехода его во взрослую поликлинику: участковый педиатр осматривает и измеряет артериальное давление 1 раз в месяц после того, как больному сделают анализ мочи. Один раз в 2–3 мес больному необходимо сделать пробу Зимницкого, 2 раза в год — ЭКГ, проконсультировать у стоматолога и отоларинголога. Лекарственную терапию назначают в зависимости от формы и особенностей течения заболевания. С интервалом в 1 мес показаны 1–2-месячные курсы питья почечного сбора по Ковалевой. Обязателен индивидуальный план прививок, занятий физкультурой.

Очень важно:

- 1) своевременно выявлять и рационально лечить у таких детей хронические очаги инфекции, сопутствующие заболевания, не прибегая к иммуноглобулину и препаратам крови, избытку медикаментов, особенно нефротоксичных;
- 2) ребенку систематически получать диету, упомянутую при описании лечения (для больных без почечной недостаточности);

- 3) предохранять ребенка от охлаждений и других чрезмерных изменений внешней среды. К решению вопроса о хирургическом удалении миндалин, аденоидов при хронических очагах инфекции в них следует в каждом конкретном случае подходить индивидуально, помня о возможности обострений болезни под влиянием операции.

Профилактика не разработана.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ (ИН)

ИН — объединяет гетерогенную группу неспецифических поражений тубулоинтерстициальной ткани почек инфекционного, аллергического и токсического генеза, протекающих, как правило, остро. Однако у ряда больных заболевание приобретает затяжное течение с уменьшением массы функционирующих канальцев, появлением очагов склероза, некроза и развитием ХПН. Учитывая преимущественное поражение тубулоинтерстициальной ткани, многие нефрологи пишут, что поражение лучше называть тубулоинтерстициальными нефропатиями [Тареева И. Е., Андросова С. О., 1995].

Частота ИН у детей не установлена.

Этиология

Из бактериальных возбудителей токсины стрептококка и дифтерийной палочки могут вызвать ИН за счет тропности их к эндотелию капилляров интерстиция, а также базальной мембраны стенок канальцев почек. Такой же тропностью у ряда пациентов могут обладать вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, цитомегаловирус, вирус кори, а также токсоплазмы и лептоспиры, микоплазмы. ИН могут вызвать и разнообразные медикаменты (антибиотики — ампициллин, метициллин, карбенициллин, оксациллин, метациклин и другие тетрациклины, цефалоспорины I поколения, аминогликозиды, рифампицин, полимиксин, ванкомицин, амфотерицин В; мочегонные препараты — диакарб, гипотиазид, фуросемид; нестероидные противовоспалительные средства — метиндол, аспирин, амидопирин, анальгин, фенацетин; все сульфаниламиды; пеницилламин; аминокaproновая кислота; борная кислота; маннитол, гемодез и реополиглюкин; цитостатики; препараты висмута, железа, лития, меди и др.). Кроме того — гипervитаминоз D, отравления, ожоги, внутрисосудистый гемолиз, шок, коллапс, туберкулезная интоксикация, дисметаболические нарушения (диетические и др.) у детей с наследственными особенностями стабильности клеточных мембран почек, канальцевыми энзимопатиями, элементами дизэмбриогенеза почечной ткани, дефектами иммунитета или фагоцита. В этиологии хронического интерстициального нефрита (ХИН) решающую роль отводят дисметаболическим нефропатиям, чаще с гипероксалурией, гиперурикурией, гиперкальцийурией; в этиологии

острого интерстициального нефрита (ОИН) — лекарственным повреждением на фоне перечисленных наследственных особенностей, ожогах, шоку (в том числе септическому, бактериальному), а также аллергическим реакциям, в том числе и на медикаменты. Первичный ХИН в детском возрасте очень редок.

Патогенез

Участие иммунопатологических реакций в патогенезе ИН не вызывает сомнений, ибо в основе его лежит лимфогистоцитарная инфильтрация межточечной ткани почек. Полагают, что при ОИН решающее значение имеет повреждение лекарством, токсинами (и бактериальными тоже), вирусами базальной мембраны канальцев, образование комплексных антигенов (чужеродный антиген и антиген канальцев), привлечение в место повреждения комплекса, лейкоцитов, иммунных комплексов. У части больных ведущее значение имеет синтез аутоантител к белкам базальной мембраны (например, гликопротеину канальцев Тэмма—Хосфолла). Этот белок и антитела к нему появляются и в моче больных ИН. У части детей выявляют атопию — высокий уровень в крови IgE, отложение его в периваскулярных инфильтратах в интерстиции. Не исключено и участие реакции ГЗТ в патогенезе ИН. Предрасполагающим фактором к развитию ИН могут быть наследственные и приобретенные дефекты фагоцитарного звена.

ХИН чаще возникает при наследственных нефропатиях за счет накопления уратов, оксалатов в интерстиции, вызывающих моноклеарную инфильтрацию, освобождение медиаторов воспаления из лейкоцитов.

Воспаление и отек в межточечной ткани мозгового слоя почек приводят к механическому сдавливанию сосудов, канальцев, снижают почечный кровоток и повышают внутриканальцевое давление, что даже при интактных клубочках вызывает олигурию, азотемию. Вовлечение в процесс воспаления канальцев может привести к их дистрофии, некрозам, нарушению функции — гипозиостенурии, ацидозу и полиурии, гипокалиемии.

Морфологически различают:

- 1) серозный (отечный);
- 2) клеточный с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток или эозинофилов;
- 3) тубулонекротический варианты ИН.

ИН — основа для развития пиелонефрита.

Клиника

ОИН может протекать по-разному. У большинства больных отеков не бывает и лишь при присоединении олигурии или анурии появляется пастозность лица, век и голеней. Типична боль в животе (в пояснице), олигурия с гипостенурией и изостенурией, невысокие гематурия и протеинурия, гипонатриемия, гипохлоремия и гипокалиемия, ацидоз с характерными для них слабостью,

тошнотой, рвотой, астенией, потерей массы тела, сухостью кожи и слизистых оболочек. Иногда отек интерстиция приводит к снижению фильтрационного давления и возникает повышение концентрации мочевины и креатинина, мочевой кислоты с резкой олигурией, анурией, головной болью, то есть развитием ОПН. При остром тубулярном некрозе развивается обструкция канальцев и далее происходит обратная утечка тубулярной жидкости, уменьшение гломерулярной перфузии, вторичное сужение афферентных артериол, развивается ОПН. В моче обнаруживают обилие эпителия, клеток лимфо-моноцитарного характера, коричневые клетки, коричневые цилиндры.

Для аллергических реакций на медикамент типична триада симптомов: лихорадка с ознобом, кожные высыпания, артралгии, а также пиурия, олигурия, эозинофиурия. Визуально моча мутная, при лекарственно-индуцированном ОИН может быть скрытый период от 1–2 дней до нескольких недель.

Протеинурия канальцевая, а не клубочковая, и в этом случае в моче много β_2 -микроглобулинов, низкомолекулярных белков из-за низкой их реабсорбции в проксимальных канальцах. В анализе крови анемия, увеличенная СОЭ. ОИН может быть проявлением системной красной волчанки, эссенциальной криоглобулинемии, а также быть идиопатическим. Описан вариант ОИН у девочек-подростков в сочетании с увеитом и гранулемами в костном мозге и лимфатических узлах. Заболевание характеризуется внезапным проявлением общих симптомов (утомляемость, слабость, астения, анорексия, потеря массы тела), полиурии, глюкозурии, аминоацидурии, гипергаммаглобулинемии, азотемии, болей в пояснице, животе, суставах, кожных высыпаний. Увеит появляется позже нефропатии. Лечение преднизолоном обычно оказывает хороший эффект.

ХИН клинически начинается малосимптомно и чаще его диагностируют случайно при проведении анализов мочи по разным поводам у детей с лимфатико-гипопластической и экссудативной аномалиями конструкции, атопическим или нервно-артритическим диатезами. ХИН нередко вторичен и развивается у детей с дисплазиями почечной ткани, гипероксалурией или другими метаболическими нефропатиями. Специфической картины нет, но более постоянны 4 симптома: гематурия, дизурия-полиурия, канальцевый ацидоз и «сольтеряющая почка». Потеря с мочой солей ведет к развитию мышечной гипотонии и артериальной гипотензии, слабости, вялости, остеодистрофии, образованию камней. Могут быть боли в животе по типу почечной колики, плохой аппетит, задержки прибавок массы тела. Исходом ХИН может быть нефросклероз с вторичной артериальной гипертензией, развитие ХПН. Типичным исходом является развитие пиелонефрита.

Диагноз

ИН нередко трудно диагностировать, так как наряду с описанной выше клинической картиной существуют стертые, abortивные формы. ОПН (у больного без предшествующего поражения почек) на фоне ОРВИ, шока, гемолиза, отравлений дает основание заподозрить ИН. ОПН обычно неолитическая

Таблица 138

Классификация ИН у детей (Коровина Н. А., 1984)

Основные варианты	Стадии заболевания	Характер течения	Функции почек
1. Токсико-аллергический	Активная	Острое	1. Сохранена
2. Дисметаболический	I степень	Латентное	2. Снижение тубулярных функций
3. Поствирусный	II степень	Волнообразное	3. Парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций
4. Лептоспирозный	III степень		4. ХПН
5. На фоне почечного дизэмбриогенеза	Неактивная		5. ОПН
6. Циркуляторный	Клинико-лабораторная ремиссия		
7. Аутоиммунные	Ремиссия		

обратимая, сочетается с гипо- и/или изостенурией. Лимфоцитарный характер лейкоцитурии, невыраженная эритроцитурия, гипостенурия, обнаружение в крови и моче высокой активности трансаминады, β_2 -микроглобулина, антител к белку Тэмма—Хосфолла, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергаммаглобулинемия, иногда азотемия у больных с клинической картиной типичного ИН позволяют поставить правильный диагноз. Типичны также оксалурия или уратурия. Посев мочи — стерилен.

УЗИ — почки увеличены в размерах, особенно в толщину.

Классификация

Классификация по Н. А. Коровиной представлена в табл. 138.

Дифференциальный диагноз

Интерстициальный нефрит дифференцируют от пиелонефрита, диффузных и наследственных гломерулонефритов, туберкулеза почек, опухолей почек, почечнокаменной болезни, дисметаболических нефропатий.

Лечение

Учитывая многообразие форм ИН, подход к терапии должен быть дифференцированным. При развитии почечной недостаточности требуется посиндромная терапия, изложенная в разделе лечение ОПН. В настоящее время во многих центрах используют внепеченочные методы очищения крови — гемосорбцию и плазмаферез. При этом достигают детоксикации, улучшение реологических свойств (текучести) крови, удаление иммунных комплексов, антигенов и аутоантигенов.

При ИН инфекционной природы требуется этиотропная терапия — при бактериальных инфекциях антибиотики, вирусных — интерфероны, другие противовирусные препараты. При лекарственных ИН требуется отмена всех назначенных медикаментов. Иногда необходима кратковременная глюкокортикоидная терапия (на 3–5 дней). Лишь при аутоиммунном генезе ИН, а также при ОИН с увеитом и гранулемами необходим длительный курс терапии глюкокортикоидами. Лечение гипервитаминоза D см. главу 5.

При олигурии и начинающейся почечной недостаточности возможно назначение салуретиков, эуфиллина. При полиурии назначение диуретиков противопоказано.

Лечение при дисметаболических нефропатиях см. ниже.

Целесообразны лечение лекарственными травами (сбор по Н. Г. Ковалевой), физиотерапия (СВЧ, электрофорез с новокаином, никотиновой кислотой на поясничную область).

Прогноз

Прогноз ОИН, если не развился НС, благоприятный, при ХИН — определяется причиной, приведшей к нему. Описаны больные с исходом ОИН в ХПН.

Диспансерное наблюдение за больными, перенесшими ОИН, проводят в течение года. На этот срок противопоказаны профилактические прививки, введение γ -глобулина, нефротоксические препараты (особенно сульфаниламиды, анальгин, тетрациклины). Дают медицинское освобождение от занятий спортом. Диета по типу печеночного стола № 5. Анализы мочи делают ежемесячно и при любом интеркуррентном заболевании. Отсутствие изменений в моче и нормальная функция почек через 1 год (обследование в стационаре) — показание к снятию с учета. При ХИН диспансерное наблюдение педиатра и нефролога, уролога продолжают до передачи ребенка во взрослую поликлинику. Диета и характер медикаментозного лечения определяются характером салурии.

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

Этим термином объединяют поражения почек, обусловленные тяжелыми нарушениями обмена веществ: первичные и вторичные гипероксалурии и гиперуратурии, при сахарном диабете, гипермагниемии и гипокалиемии, гиперкальциемиях различного генеза. Общим для дисметаболических нефропатий является преимущественное поражение интерстициальной ткани почек с отложением в ней солей и дальнейшим развитием клеточных инфильтратов, фиброза, нарушения трофики канальцев почек, очагами атрофии, дилатации и регенерации в них. Все дети с дисметаболическими нефропатиями имеют патологию желчных путей (дискинезии, холециститы).

Оксалатная нефропатия

Это заболевание — следствие гипероксалурии. Она может быть первичной, в основе которой лежит нарушение обмена глицина (редкая наследственная ферментопатия с повышенным синтезом оксалатов из-за дефицита глиоксалат-аланиновой аминотрансферазы или D-глицератдегидрогеназы)

или вторичной (наследуемая по полигенному типу семейная нестабильность мембран, на фоне которой провоцирующую роль играет дефицит витаминов В₆, А, Е, бактериальные токсины, фосфолипазы, гипоксия, гипероксия, гиперуратемия, гиперкальциемия, в частности, при гипervитаминозе D, операции на кишечнике — илеостомия и др.). Среди родственников детей с первичной гипероксалурией повышена частота желчнокаменной болезни, мочекаменной болезни, холецистопатий, гастродуоденитов, язвенной болезни.

Клиническая картина

Оксалоз. Оба энзимных дефекта наследуются по аутосомно-рецессивному типу и при первом из них в моче обнаруживают много гликолата (до 100 мг при норме 15–16 мг в сутки), глиоксалатов и оксалатов, тогда как при втором — D-глицериновой кислоты (в норме ее нет) и оксалатов (при отсутствии повышенной экскреции гликолата и глиоксалатов). Суточное выделение оксалатов при оксалозах обоих вариантов превышает 200 мг (при норме не более 1 мг/кг в сутки). Клиническая картина идентичная: уже в раннем возрасте возникают рецидивирующие боли в суставах и их припухлость, боли в животе (почечные колики), легочные поражения, обусловленные отложением оксалатов в перечисленных органах. Отеки и гипертензия не характерны. Клинически наиболее важно поражение почек из-за развития ИН с последующим ПЕН, фиброзом и развитием ХПН. До развития (обычно в подростковом возрасте) ХПН оксалоз проявляется гематурией, лейкоцитурией, протеинурией, клиникой мочекаменной болезни (МКБ): почечные колики, гематурия, в моче кристаллы оксалата кальция, песок, небольшие камни. ХПН прогрессирует быстро. Осадок мочи при оксалурии насыщенного желтого цвета.

Вторичные оксалатные нефропатии типичны для состояний с повышенным всасыванием оксалатов (в норме всасывается лишь около 2% оксалатов пищи): резекция более 50 см подвздошной кишки; воспалительные заболевания кишечника; хронические панкреатит и болезни печени, желчных путей; анастомоз между тощей и подвздошной кишкой. Вероятно, при этих заболеваниях повышенное всасывание оксалатов обусловлено нарушениями утилизации жиров, когда свободные жирные кислоты в просвете кишечника связывают кальций, оставляя, таким образом, большое количество оксалатов для всасывания. В копрограмме типична стеаторея. В то же время, у больных повышен и синтез оксалатов из гликолата в печени.

Ю. Е. Вельтищев и Э. А. Юрьева полагают, что существует «оксалатный диатез», наследуемый полигенно и проявляющийся в основном в виде мультифакториально развивающейся оксалатной нефропатии. В родословной таких детей отмечают наличие у родственников не только повышенной частоты БОМС, но и заболеваний желудочно-кишечного тракта, аллергозов, патологии сердца и сосудов, обменных нарушений. Маркерами «оксалатного диатеза» у детей являются фосфолипидурия, повышенная экскреция с мочой этаноламина и его конъюгатов с липидами, активация фосфолипазы С в моче, повышенное содержание в моче оксалатов (норма 1 мг/кг в сутки), фосфатов

(норма 0,01–0,04 г/кг в сутки), снижение антикристаллообразующих свойств мочи и появление в моче значительных количеств водорастворимых липидов. Все это, по мнению Ю. Е. Вельтищева и Э. А. Юрьевой, свидетельствует о нестабильности клеточных мембран нефрона, способствующей образованию повышенного количества оксалатов в почке. Клиническую оксалатную нефропатию чаще выявляют у детей с atopическим диатезом и аллергическими заболеваниями, патологией желчевыводящих путей, вегетососудистыми дистониями, кариесом зубов. Характеризуется она рецидивирующими болями в животе, признаками ИН с уролитиазом или пиелонефритом: протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, оксалурия, бактериурия, рН мочи обычно сдвинута в основную сторону (7,0–8,4). У $\frac{1}{3}$ детей имеется никтурия, гипотензия. В крови нередко выявляют гиперхолестеринемию, гипер- α_2 -глобулинемию. Изменения в моче чаще выявляют случайно при плановых обследованиях. При рентгенологическом исследовании часты пиелоктазии, другие признаки МКБ. Склонность к развитию ХПН не велика, но к МКБ — типична.

Диагноз

Диагноз ставят на основании обнаружения вышеописанных клинико-лабораторных признаков (основной — повышение экскреции оксалатов с мочой более 1 мг/кг за сутки).

Лечение

Повышенное потребление жидкости (400 мл/м², то есть около 15 мл/кг массы тела каждые 6 ч) способствует уменьшению кристаллообразования и камнеобразования. Особенно полезно дать выпить на ночь 200–400 мл щелочной минеральной воды. Диету см. табл. 139.

Медикаментозное лечение: 2-недельные последовательные курсы витаминов Е, В₆ (20–40 мг в сутки), А, жженой магнезии (окись магния по 0,1 г 2 раза в день внутрь), метиленовой сини (0,2 г в день), артемизола (3–5 капель на сахаре), бензоата натрия (5 мг/кг 3 раза в день внутрь), димефосфона (30 мг/кг в сутки), магурлита, цитратной смеси. Назначают также длительные курсы комплексобразующих препаратов, являющихся одновременно стабилизаторами цитомембран. Э. А. Юрьева (1989) особенно рекомендует ксидифон в дозе 10–20 мг/кг массы тела 2 раза в день в течение 6–12 мес. Препараты назначают в виде 2% раствора внутрь.

При сочетании оксалурии и стеатореи хороший эффект оказывает курс лактата кальция и холестирамина в сочетании с ферментами поджелудочной железы.

При первичном оксалозе дозу пиридоксина рекомендуют повышать до 0,7 г в сутки.

Уратная нефропатия

Среди родственников детей с первичной уратурией повышена частота мочекаменной болезни (МКБ), подагры, ожирения, артропатий, сахар-

Таблица 139

Особенности диетотерапии больных с метаболическими нарушениями (Коровина Н. А. и соавт., 1999)

Разрешают	Ограничивают	Исключают
Оксалурия		
Оксалурия развивается при наличии щавелевой кислоты в пищевых продуктах более 0,9 г/кг. Показаны брюссельская, белокочанная, цветная капуста, абрикосы, бананы, бобовые, груши, виноград, тыква, огурцы, горох. Рекомендуют все виды круп. Периодически картофельно-капустная диета. Слабощелочные минеральные воды (2 курса в год). Белый хлеб, растительное масло	<i>Продукты, содержащие оксалаты от 1 до 0,3 г/кг:</i> морковь, зеленая фасоль, цикорий, лук, помидоры, крепкий настой чая; продукты, содержащие много кальция; говядина, курица, заливное, печень, треска; продукты, содержащие большое количество витамина С — смородина, антоновские яблоки, редис	<i>Продукты, содержащие оксалаты от 10 до 1 г/кг:</i> какао, шоколад, свекла, сельдерей, шпинат, щавель, ревень, лист петрушки; экстрактивные вещества (бульоны)
Уратурия		
Молочные продукты в первую половину дня. Картофельно-капустная диета. Цветная и белокочанная капуста, крупы (гречневая, овсяная, пшеничная), фрукты. Продукты, богатые магнием (курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби). Хлеб пшеничный, ржаной из муки грубого помола. Нежирное мясо и рыбу 3 раза в неделю по 150 г старшим детям в отварном виде в первой половине дня. Слабощелочные минеральные воды (2 курса в год). Отвар овса, ячменя	<i>Продукты, содержащие пурины от 30 до 50 мг/100 г:</i> горох, бобы, говядина, курица, кролик	<i>Продукты, содержащие пурины от 50 мг/100 г:</i> крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, печень животных, чечевица, свинина, субпродукты, жирная рыба; мясные и рыбные бульоны
Кальцийурия		
Мясо и мясные продукты в первую половину дня, масло сливочное, скумбрия, окунь, судак, пшено, манная, перловая крупы, макароны, картофель, капуста, зеленый горошек, арбузы, абрикосы, вишня, яблоки, виноград, груши	<i>Продукты, содержащие кальций от 50 до 100 мг/100 г:</i> сметана, яйца, гречневая и овсяная крупы, горох, морковь, сельдь, сазан, ставрида, икра.	<i>Продукты, содержащие кальций более 100 мг мг/100 г:</i> сыры, молоко, кефир, творог, фасоль, петрушка, лук зеленый
Фосфатурия		
Масло сливочное, растительное, рис, манная крупа, макароны, мука высшего и 1-го сорта, картофель, капуста, морковь, огурцы, свекла, томаты, абрикосы, арбуз, груши, слива, клубника, вишня	<i>Продукты, содержащие фосфор от 50 до 200 мг/100 г:</i> говядина, свинина, колбаса вареная, яйцо, крупа кукурузная, мука 2-го сорта, молоко, сметана; слабощелочные минеральные воды	<i>Продукты, содержащие фосфор более 200 мг/100 г:</i> сыр, творог, печень говяжья, мясо куриное, рыба, икра, фасоль, горох, шоколад, крупы овсяная, перловая, гречневая, пшеничная; щелочные минеральные воды
Цистинурия		
Усиленный питьевой режим (детям старшего возраста до 2 л в сутки), особенно в вечерние часы и ночное время. Слабощелочные минеральные воды. Картофельно-капустная диета. Животный белок в первой половине дня		Творог, рыба, яйца, сыр, грибы

ного диабета 2-го типа. Классическими заболеваниями с наследственно обусловленным повышенным синтезом уратов являются подагра и синдром Леша—Найхена (оба заболевания наследуются по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу). Подагра обычно проявляется у детей в виде нервно-артритического диатеза (см. главу 3), а у взрослых — чаще артрита и МКБ. Однако даже при достоверной подагре у взрослых частота МКБ, по данным разных авторов, не превышает 25–35%. Кристаллы мочевой кислоты в моче образуются в кислой среде, но в щелочной среде интерстиция мочевого пузыря откладывается в виде урата натрия, способствуя развитию ИН, ПЕН.

Синдром Леша—Найхена диагностируют лишь у мальчиков. Наследование — X-сцепленное рецессивное. Ген локализован — Xq26—q27. В первые месяцы жизни отмечают задержку развития двигательных навыков, а затем замечают экстрапирамидные хореоатетодные движения, гиперрефлексию, клонус стоп и спастичность конечностей. Дети склонны к самотравмирующему поведению, не ощущают боль: кусают пальцы, губы, выдергивают свои волосы и др. Агрессивность распространяется на окружающих. В отличие от больных подагрой, при этом синдроме характерна разной степени умственная отсталость. Типична умеренная мегалобластная анемия. Подагрические артриты, МКБ развиваются лишь у школьников. Участки отложения уратов можно найти и в подкожной клетчатке. В сыворотке крови в 10 и более раз выше, чем в норме (200–300 мкмоль/л), уровень мочевой кислоты. Причина болезни — практически полное отсутствие активности гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы.

Вторичные уратные нефропатии возникают при распаде большого количества ядерных клеток, приводящем к обилию пуринов и пиримидинов, конечным продуктов обмена которых и является мочевая кислота. Это бывает в начале лечения цитостатиками больных лейкозами, опухолями; при гемолитических кризах; терапии некоторыми лекарствами. Клинически эти состояния могут проявляться как изолированный мочевой синдром ИН, даже с развитием ОПН (что, правда, редко), либо как МКБ.

Диагноз ставят на основании выявления высокого уровня мочевой кислоты в крови (более 5 мг% или 0,3 ммоль/л и моче) (табл. 140).

Осадок мочи при уратурии коричневого или красно-коричневого цвета.

Таблица 140

Суточная экскреция мочевой кислоты с мочой
(Ривкин А. М., Папаян А. В., 1997)

Возраст	мг/кг	ммоль/кг
До 3 мес	28,3	0,17
3–6 мес	25,6	0,15
6–12 мес	24,5	0,14
После 1 года	15–20	0,09–0,12

Лечение

Необходима стимуляция диуреза (см. выше). Диету см. в табл. 139.

Медикаменты: цитратная смесь, уродан, проденецид — ингибитор реабсорбции уратов (детям до 2 лет не назначают, противопоказан при МКБ, острой подагре, расстройствах гемостаза; суточную дозу 25 мг/кг делят на два приема внутрь, далее суточную дозу повышают до 40 мг/кг) или аллопуринол (милурит) — ингибитор ксантиноксидазы, тормозящей синтез уратов (10 мг/кг внутрь в 4 приема, но не более 600 мг в сутки). Побочными эффектами обоих препаратов могут быть агранулоцитоз, анемия, холестаз, тромбоцитопения, сыпь, синдром Стивенса—Джонсона, алопеция, тошнота, запоры, почечная недостаточность. При большом уровне мочевой кислоты в крови прибегают к колихицину (0,5–2 мг в день). Все препараты дают несколько месяцев.

Диспансерное наблюдение

Осуществляют участковый педиатр, нефролог и уролог до передачи ребенка под наблюдение во взрослую поликлинику. Диету больной должен соблюдать всю жизнь. Периодически назначают курсы указанных выше медикаментов.

Другие обменные нефропатии описаны в соответствующих главах: циститоз и расстройства обмена триптофана — в 18, сахарный диабет — в 17, гипервитаминоз D — в главе 5.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (МКБ)

Уролитиаз — заболевание повсеместное, но в некоторых районах встречается особенно часто, отражая какие-то местные геохимические особенности земной коры. Считают, что 10% взрослых мужчин имеют нефролитиаз, а ежегодно в странах Запада 4–10 мужчин и 1–5 женщин на 1000 человек переносят симптоматический эпизод, связанный с перемещением камня по мочевым путям [Wiss M.F., 1999]. МКБ наиболее распространена у жителей Средней Азии, Северного Кавказа, Закавказья, Урала, Поволжья, Белоруссии, Казахстана, Алтая, Дальнего Востока. Жаркий сухой климат — предрасполагающий к МКБ фактор. Камни локализуются в одной из почек (несколько чаще в правой), и лишь у 15–30% больных они — двусторонние. Камни могут быть одиночными и множественными, самой разнообразной величины от 0,1 до 10–15 мм и более. Камни, выполняющие чашечно-лоханочную систему как слепок с утолщениями на концах отростков, называют коралловидными.

Этиология

МКБ чаще диагностируют уже у школьников. Мальчики болеют чаще девочек. Нет ни одного патогенетического механизма, которым можно было бы объяснить все случаи уролитиаза. Основными факторами риска камнеобразования являются:

Таблица 141

Состав камней при МКБ у детей (Полинский М. С., 1987)

Состав камней	США (340 больных)	Европа (315 больных)
Кальций	58%	37%
Струвит (инфекционные камни)	25%	54%
Цистин	6%	3%
Мочевая кислота	9%	2%
Другие	2%	4%

- 1) диетические нарушения обмена веществ, ведущие к гиперкальцийурии, гипероксалурии, гиперурикозурии,
- 2) инфекции мочевых путей,
- 3) застой мочи.

Однако два последних фактора не обязательны. В то же время, дефицит в моче ингибиторов камнеобразования, стойкие изменения рН, обусловленные указанными причинами, — существенные факторы риска МКБ.

Состав камней мочевых путей представлен в табл. 141.

Кальциевые камни, как правило, оксалатные, реже состоят из фосфата кальция.

Наследственные аномалии обмена веществ со стойким повышением в крови уратов или кальция, оксалатов, ксантина, глицина обнаружены лишь у 10% больных МКБ. Уролитиаз — мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит наследственное предрасположение, в большинстве случаев сводящееся, прежде всего, к тубулопатиям [Лопаткин Н. А., Яненко Э. К., 1995]. Согласно данным этих авторов, оксалурия — наиболее распространенная тубулопатия, встречающаяся у половины больных МКБ (идентичная тубулопатия найдена и у родственников больных), уратурию выявляют у 25% больных МКБ, а генерализованную аминоацидурию обнаруживают у большинства больных МКБ и примерно у 50% их родственников (2,5–5,7 г/сут при норме 1–2 г/сут). При этом уровни соответствующих метаболитов в крови — норма.

Способствуют гиперкальцийурии (выделение за сутки более 4 мг/кг кальция): дистальный тубулярный ацидоз, длительное лечение мочегонными (фуросемид, гипотиазид), избыток коровьего молока в диете, длительная иммобилизация, гипервитаминоз D, экзогенный и эндогенный избыток глюкокортикоидов, тиреотоксикоз, гиперпаратиреозидизм, гипероксалурия (энтерогенная или наследственная), гиперурикозурия, гипоцитратурия. По сводным данным литературы, у 10–15% больных с кальциевыми камнями имеется гиперпаратиреоз, а если образование кальциевых камней рецидивирует — у 40–50% больных. Считают, что трипельфосфатные камни (фосфаты магния, аммония и кальция) свидетельствуют о важной роли инфекции в камнеобразовании.

Патогенез

Органический матрикс камня состоит в основном из вещества А (гликопротеин с низкой массой 30 000–40 000), которое может выделяться из сосочков почки под влиянием токсинов бактерий, гипоксии почки, других причин. Другими идентифицированными активаторами кристаллизации являются урат натрия, брусит ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$), мочевая инфекция, изменяющаяся рН мочи, активизирующая уреазу. С другой стороны, перенасыщение канальцевой жидкости сверх предела ее стабильности и дефицит ингибиторов перенасыщения мочи (белок Тамма—Хорсфалля, уропонтин, нефрокальцин, пептид протромбин F₁, цитрат, магний, пирофосфат, гликозаминогликаны, дифосфонат, мелкие пептиды, мочевины и рН раствора), кислая рН мочи способствуют выпадению кристаллов мочевой кислоты, щелочная — фосфатов, карбонатов.

Повышенному выделению кальция с мочой (гиперкальциурии) способствуют: злоупотребление молоком и антацидами при лечении язвы желудка (молочно-щелочной синдром), длительное обездвиживание ребенка (при долгой иммобилизации кости теряют мукопротеины, которые и могут быть в моче центром кристаллизации для камня), гипервитаминоз D, гиперпаратиреоз (в том числе и вторичный, например при иммобилизации), дистальный почечный канальцевый ацидоз, саркоидоз, некоторые формы рака, болезнь Кушинга, интенсивная и длительная терапия глюкокортикоидами.

Клиническая картина

Клиника МКБ у детей отличается от взрослых тем, что гораздо реже бывают типичные приступы почечных коликов. У них чаще при уrolитиазе в раннем возрасте отмечают отхождение мелких камней. При спазмах мочевыводящих путей малыши отвечают общим беспокойством, плачем, тошнотой, рвотой, подъемом температуры тела, ригидностью брюшной стенки, дизурией и реже макрогематурией. Чем старше ребенок, тем реже при отсутствии наложения инфекции у больной МКБ имеются общие симптомы интоксикации, лихорадки, тем более четко он локализует боли (в пояснице, спине), но в то же время все чаще появляются периоды макрогематурии. В моче у больных МКБ почти всегда имеется микрогематурия, но может быть также лейкоцитурия, умеренная протеинурия и очень часто — кристаллы солей. У старших детей уже нередко встречается типичная картина почечной колики взрослых, как правило, возникающая внезапно во время или после физической нагрузки, ходьбы, бега, обильного приема жидкости. Острая боль распространяется на всю соответствующую половину живота, иррадирует в паховую область. Нередко возникают частые болезненные мочеиспускания, макрогематурия или императивные позывы к мочеиспусканию с выделением мочи по каплям. Больные непрерывно меняют положение, пытаются облегчить боль. При осмотре можно обнаружить напряжение мышц передней брюшной стенки, явления пареза кишечника, болезненность почки при пальпации, положительный симптом Пастернацкого. Почечная колика может сопровождаться тошнотой, рвотой, задержкой стула, олигурией.

МКБ — фактор застоя мочи, способствующий инфицированию мочевых путей, и у 60–70% больных имеется сопутствующий пиелонефрит.

Таким образом, для МКБ клинически характерны боль, гематурия, пиурия.

Осложнения

Калькулезные пиелонефрит, гидронефроз, пионефроз, уросепсис.

Диагноз

Большинство почечных камней состоит из солей кальция (фосфаты, оксалаты, карбонаты), которые хорошо видны на обзорных снимках почечной области. Если же камни рентгенонегативны (пропускают рентгеновские лучи), состоят преимущественно из мочевой кислоты, ксантина или цистина, то для их обнаружения делают внутривенную пиелографию. При этом на фоне контрастного вещества виден дефект заполнения, который соответствует величине и форме камня. Из дополнительных методов обследования при подозрении на мочекаменную болезнь прибегают к посевам мочи, по показаниям — к восходящей урографии, изотопной ренографии, сканированию почек, хромоцистоскопии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) — ценнейший диагностический метод.

Всем больным желательно определить суточную экскрецию с мочой кальция, оксалатов, мочевой кислоты, фосфатов, провести анализ аминокислотного состава мочи. Различные кристаллы солей хорошо различают и в осадке мочи (рис. 80).

Дифференцировать МКБ следует от гломерулонефрита, пиелонефрита, аномалий мочевой системы, туберкулеза почек, нарушений обмена, которые могли привести к уролитиазу. Особенно важно выявлять у больных дисметаболические нефропатии и осложняющий их течение интерстициальный нефрит.

Синдром Фрейли клинически проявляется болями в пояснице, микрогематурией; при инфицировании присоединяется пиелонефрит. Суть аномалии сводится к врожденному изолированному гидрокаликозу (синдром увеличенной из-за сдавления аномально расположенным артериальным сосудом «верхней чашечки»). Аналогичное сдавление может быть и нижней чашечки (синдром «нижней чашечки»). УЗИ позволяет заподозрить диагноз. Его подтверждают при нисходящей урографии, при которой выявляют гидрокаликоз верхней группы чашечек с характерным линейным дефектом заполнения в области ее шейки. Лечение — симптоматическое, консервативное.

МКБ как одну из форм *первичного гиперпаратиреоза* (ГПТ) описал еще в 1934 г. Ф. Олбрайт. Частота первичного ГПТ — 3 : 10 000 населения, но у детей до 10 лет его диагностируют очень редко. При первичном ГПТ, как правило, имеется аденома и редко (10–15%) лишь гиперплазия. МКБ при ГПТ, как правило, двухсторонняя, нередко сопровождается нефрокальцинозом, види-

КИСЛАЯ МОЧА



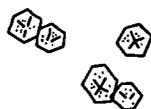
Мочевая кислота



Оксалат кальция («конверт»)



Аморфные ураты



Цистин («шестиугольник»)

ЩЕЛОЧНАЯ МОЧА



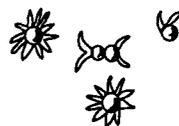
Трипельфосфаты («крышки гроба»)



Фосфат кальция



Карбонат или оксалат кальция («гантели»)



Мочекислый аммоний

Рис. 80. Типичные формы кристаллов различных солей.

мым рентгенологически. Типична также полиурия. Костными проявлениями ГПТ являются: системный остеопороз — «прозрачные» кости; образование кист в трубчатых костях; череп, «изъеденный молью»; патологические переломы. Как характерные симптомы ГПТ у детей описывают именно костные изменения, боль в ногах, искривление конечностей, костей таза, облысение, кариес, изменение зубной эмали, прекращение роста, гипертензию и невроло-

гические явления, как следствие гиперкальциемии (адинамия, утомляемость, мышечная слабость, парезы, параличи, упорные рвоты, реже запоры). Возможны язвы желудка. Паратиреотоксический криз (боли в надчревьe, неукротимая рвота, резкая адинамия, олигурия с анурией) у детей бывает очень редко.

Диагноз ставят на основании обнаружения в крови гиперкальциемии (более 3 ммоль/л), гиперкальцийурии (более 5 мг/кг за сутки), гипофосфатемии (менее 0,6 ммоль/л), повышенной активности щелочной фосфатазы и высокого уровня паратиреоидного гормона в крови.

Лечение

При почечной колике показана теплая ванна, назначение атропина или платифиллина с анальгетиками, спазмолитина, келлина, но-шпы, баралгина, а при неэффективности их — новокаиновая анестезия семенного канатика или круглой маточной связки.

Показаниями к операции при МКБ служат (по А. Я. Пытелю):

- 1) сильные, часто повторяющиеся приступы почечной колики;
- 2) острый и хронический пиелонефрит, осложнившийся уролитиазом;
- 3) олигурия и анурия (обусловленные камнем);
- 4) большие камни мочеточника и камни, осложненные его стриктурой;
- 5) блокада почки, вызванная камнем, если спустя примерно неделю функция почки не восстанавливается;
- 6) неподвижные, не мигрирующие в течение трех месяцев камни мочеточника;
- 7) камни единственной почки;
- 8) гематурия, угрожающая жизни больного.

Диетическое лечение направлено на то, чтобы концентрация солей в моче, из которых состоит камень, была минимальной. Концентрацию солей уменьшают путем увеличения диуреза (до 2 л в день), а также ограничения употребления блюд, богатых этими солями (см. раздел «Лечение дисметаболических нефропатий»). При фосфатурии усиливать диурез не рекомендуется, так как повышается рН мочи (алкалоз), что способствует образованию фосфатных и карбонатных камней. Растворимость солей в моче зависит от ее реакции, поэтому следует рационально менять реакцию мочи. В щелочной моче повышается растворимость мочевой кислоты, цистина и ксантина. В этих случаях нужно «ощелачивать» организм, делая мочу слабощелочной или нейтральной реакции путем назначения молочно-растительной диеты. Можно давать и ощелачивающие препараты в виде гидрокарбоната натрия по 2–3 г в день или цитрата натрия по 0,15 г в день. Полезны фруктовые соки, цитрусовые. При обилии в моче мочевой кислоты рекомендуется ежедневно употреблять сок двух лимонов. При кислой реакции мочи увеличивается растворимость фосфатов кальция, поэтому при щелочных мочевых камнях, фосфатурии ре-

комендуют смешанную диету (отварные мясные и рыбные блюда, каши, черный хлеб, сахар, мед, виноград, яблоки, груши) и из рациона исключают продукты, содержащие много кальция, молоко, яйца, бобы. С целью подкисления мочи применяют хлорид аммония, цитрат аммония, метионин, фосфорнокислый натрий.

При уратурии применяют щелочные *минеральные воды* (эссендуки № 4 и № 17, смирновская, славяновская, боржом), при оксалурии — слабоминерализованные воды (эссендуки № 20, нафтуса, саирме), при фосфатурии — воды, способствующие окислению мочи (доломитный нарзан, нафтуса, арзни). Чрезмерное употребление минеральных вод может ухудшить течение МКБ.

При всех видах камней следует стремиться к максимальной витаминизации пищи (особенно необходимо достаточное количество витаминов А, С, В₁, В₆), но избыток витамина С — фактор, способствующий гипероксалурии.

При лечении мочекаменной болезни назначают ряд *медикаментозных средств*, тормозящих рост камней и препятствующих рецидиву камнеобразования после операции. С этой целью проводят курсы лечения цистеналом, артемизолом, роватином, роватинексом (по 2–5 капель на сахаре за $\frac{1}{2}$ –1 ч до еды 3 раза в день). При уратных камнях с этой целью используют уродан, салицилаты, карбонат лития, пиперазин, аллопуринол, микстуру Айзенберга: лимонной кислоты 40 г, цитрата натрия 60 г, цитрата калия 66 г, настойка померанцевого корня 6 г, сахарного сиропа 600 мл (по 1 чайной, десертной или столовой ложке 3 раза в день в течение 3–12 нед). Установлено снижение синтеза уратов при длительном приеме колхицина (0,5–2 мг в сутки), аллопуринола (10 мг/кг в сутки), оротата калия (20 мг/кг в сутки). Положительный эффект дают урикуретики: урикован — 1 таблетка в день, усидион — по 1 таблетке 4 раза в день в течение недели, а затем по 1 таблетке 2 раза в день. Показаны также уролит-И — 1 ложка 3 раза в день после еды; магурлит — 1 порошок 3 раза, солимока, солуран.

Больным с карбонатными и фосфатными кальциевыми камнями назначают препараты марены красильной, динатриевую соль ЭДТА. Экстракт марены красильной сухой, обладая диуретическим и спазмолитическими свойствами, окисляет мочу. При оксалатном литиазе применяют окись магния (0,15–0,2 г в день), витамин В₆ (0,05–0,1 г в день), марилин, сукцинамид, витамины А, Е, ортофосфаты ($\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ и $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ в эквимолярном отношении). Хорошее действие (в некоторых случаях даже растворение камней) при цистиновом уролитиазе оказывают пеницилламин, меркаптопропионилглицин, при уратном и оксалатном — магурлит, димефосфон.

Однако минеральными водами, препаратами марены красильной, цистеналом и другими указанными выше препаратами можно лечить только больных с удовлетворительной функцией почек.

В настоящее время разрабатывают методы растворения камней с помощью ударно-волновой *литотрипсии*, непосредственного промывания мочевыводящих путей растворами ЭДТА, цитратов, пиперазина, ферментов (трипсина)

и др. Однако после сеанса литотрипсии образовавшийся «песок» может «забить» не только мочевые пути, но и интерстиций, вызвав ИН, ОПН.

При нефролитиазе применяют также *фитотерапию*. Рекомендуют такой сбор: укропа (семена) 20 г, корня солодки 20 г, петрушки 20 г, чистотела 10 г, земляники 20 г, березового листа 10 г, шиповника 30 г. Все смешать и растереть. Заварить 1 столовую ложку сбора 300 мл кипятка и пить по 1–2 столовые ложки 4 раза в день.

Дети с нефролитиазом должны находиться под *диспансерным наблюдением* с контролем за анализами мочи до перехода во взрослую поликлинику. Санаторно-курортное лечение проводят в Железноводске, Ессентуках, Трускавце, Боржоми.

Прогноз

Для жизни благоприятный. Прогноз неблагоприятен при дисметаболических нефропатиях, осложнившихся интерстициальным нефритом и хронической почечной недостаточностью.

Профилактика

Рациональное лечение пиелонефрита, указанные выше ограничения в диете при стойкой салурии, исключение передозировок эргокальциферола, гигиена половых органов.

ПИЕЛОНЕФРИТ (ПЕН)

ПЕН — микробновоспалительное заболевание почек с поражением чашечно-лоханочной системы, интерстициальной ткани паренхимы почек и канальцев. По данным разных авторов, ПЕН обнаруживают у 2–3% взрослых (на аутопсийном материале морфологические признаки ИН и ПЕН выявляют у 15% взрослых), в 50–70% случаев болезнь начинается в раннем детстве. В дальнейшей жизни может быть длительная клиническая ремиссия (рис. 81).

Этиология

Бактериями, вызывающими ПЕН, являются, как правило, комменсалы кишечника, то есть микробы, обитающие в кишечнике здоровых лиц: кишечная палочка, протей, энтерококки, клебсиеллы, реже золотистый или кожный стафилококки, палочка сине-зеленого гноя.

Чаще всего из мочи выделяют кишечную палочку и протей, но особых уропатогенных разновидностей (*E. coli* O-6, O-2, O-4, O-75, O-1 серотипов по O-антигенам, 1 и 2 — по K-антигенам; *proteus* чаще вида *rettgeri*, а также *mirabilis*). При хроническом пиелонефрите у детей в последнее десятилетие чаще стали высевать из мочи энтеробактеры, клебсиеллы, эпидермальные стафилококки, грибы рода *Candida*.

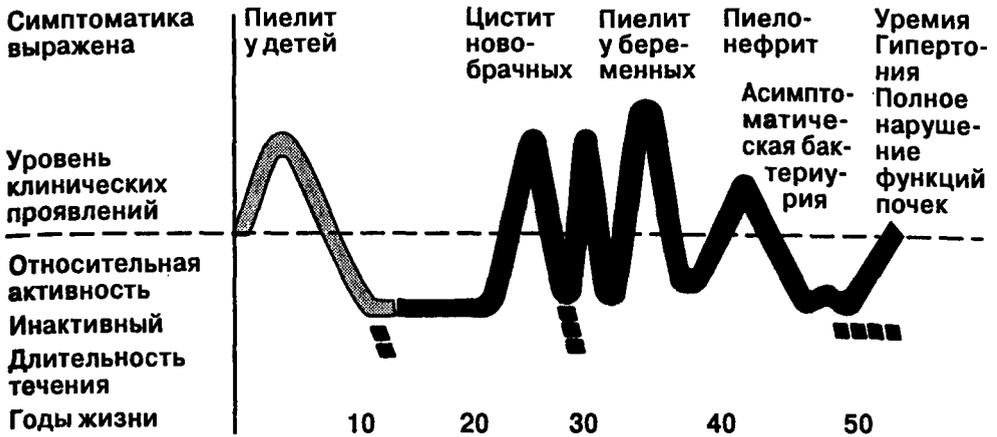


Рис. 81. Кривая естественного течения пиелонефрита (З. Виктор).

В персистенции бактериальных антигенов в почках определенную роль играют вирусы, микоплазмы (*urealyticum*, *genitalium*, возможно, *hominis*), хламидии, вызывающие также и уретрит.

Одним из важнейших предрасполагающих факторов к возникновению ПЕН являются хронические заболевания почек, и прежде всего, ПЕН у других членов семьи, особенно у матери (в частности, ПЕН во время беременности). Л. С. Лозовская показала, что примерно у 50% больных ПЕН из крови и мочи можно выделить определенные виды вируса Коксаки В (у детей без ПЕН в 5–10 раз реже). Примерно у 50% новорожденных от матерей с ПЕН, имеющих вирус Коксаки В, можно уже из пуповинной крови выявить тот же вариант вируса. При катамнестическом обследовании у подавляющего большинства таких детей развивался в дальнейшем бактериальный ПЕН.

Несомненна роль наследственных факторов в патогенезе ХПЕН. В частности, ПЕН может быть проявлением ксантоматоза, наследственных аномалий обмена веществ и тубулопатий с повышенным выделением с мочой цистина, щавелевой кислоты и ее солей, мочевой кислоты, фосфатов, продуктов обмена триптофана. Наследственные дефекты иммунитета, фетопатии, приведшие к почечному дизэмбриогенезу, — все это факторы, предрасполагающие к возникновению пиелонефрита.

Патогенез

Подавляющее большинство уропатогенных грамотрицательных бактерий имеет своеобразные реснички белковой природы — Р-фимбрии, которые и определяют возможность бактерий успешно прикрепляться к клеткам мочевых путей. Рецепторами для Р-фимбрий являются гликофинголипиды уроэпителия. К-антигены бактерий препятствуют опсонизации и фагоцитозу, а О-антигены, являющиеся бактериальным липополисахаридом, определяют

их эндотоксический эффект. Эндотоксин (липополисахарид А) грамотрицательных бактерий оказывает выраженное влияние на гладкую мускулатуру мочевых путей, снижает их перистальтическую активность, вплоть до ее полной блокады, функциональной обструкции.

Эти нарушения уродинамики приводят к повышению внутрилоханочного и внутримочеточникового давления, возникновения пиелотубулярного рефлюкса. Адгезия бактерий к уроэпителию препятствует механическому вымыванию их из мочевых путей, а эндотоксический эффект, ведущий к нарушению уродинамики, облегчает ретроградное продвижение бактерий по мочевым путям. Кроме того, протеи выделяют α -уреазу, и образующийся под ее влиянием аммиак может вызывать некроз почечной ткани. В течение заболевания, как правило, происходит смена штамма или даже вида возбудителя; нередко повторные обострения уже вызывает смешанная бактериальная флора (в 20–25% случаев при хроническом течении ПЕН). Запоры и другая патология желудочно-кишечного тракта, сопровождающаяся дисбактериозом, — нередкие спутники ПЕН у ребенка (вероятно, и «поставщики» бактериальной флоры). Отсюда ряд авторов делает вывод, что основной путь проникновения уропатогенных штаммов бактерий — лимфогенный, а источником их является кишечник.

Отсутствие бактериурии у больного пиелонефритом после окончания антибактериальной терапии еще не свидетельствует о том, что бактерии не играют ведущей роли в патогенезе дальнейшего поражения почек. Установлено, что бактериальные антигены (липополисахариды) могут быть обнаружены в почках больных спустя 5–6 мес после обострения заболевания при отсутствии в течение 2–5 мес бактериурии. По-видимому, длительная циркуляция аморфного бактериального антигена в почках у больных пиелонефритом может создавать условия для более легкого реинфицирования почки, чем у здоровых детей. В патогенезе хронического пиелонефрита важную роль играют L-формы бактерий или протопласты, то есть бактерии, лишенные клеточной оболочки. Протопласты погибают в гипотонических средах тканей организма, но в гипертонической среде мозгового слоя почек или в условиях интраэпителиального паразитирования они могут выживать, превращаясь в дальнейшем при снижении реактивности организма, например, под влиянием интеркуррентных инфекций, в вегетативные формы.

По данным современных исследований, у подавляющего большинства больных ПЕН имеются нарушения уродинамики, то есть затруднения или нарушения естественного тока мочи. При этом считают, что нарушения уродинамики предшествуют возникновению ПЕН, только при их наличии и может возникнуть ПЕН. Именно восходящий (уриногенный) путь инфицирования и является ведущим в попадании возбудителя сначала в лоханки, затем в каналы, интерстиций почки. Объяснение, каким образом при постоянном токе мочи вниз микробы попадают в почку, дает учение о рефлюксах (рефлюкс — обратное течение).

Рефлюксы представляют собой патологическое явление (хотя могут наблюдаться достаточно часто и у здоровых детей раннего возраста без патологии

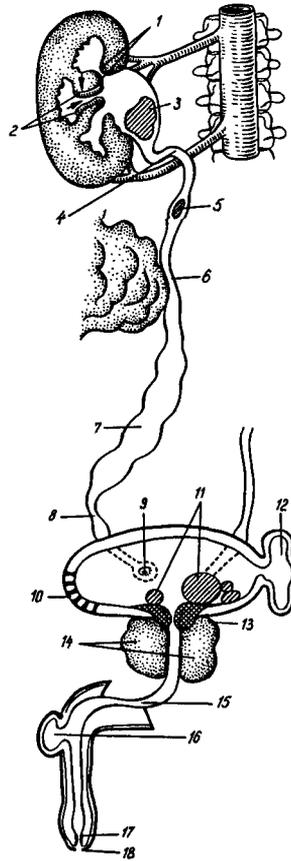


Рис. 82. Причины уростаза (Н. Е. Савченко и др.).

- 1 — дискинезия перешейка чашечки,
- 2 — сужение перешейка чашечки,
- 3 — камень лоханки,
- 4 — добавочный сосуд,
- 5 — камень мочеточника,
- 6 — опухоль, сдавливающая мочеточник,
- 7 — ахалазия мочеточника,
- 8 — стриктура мочеточника,
- 9 — уретероцеле,
- 10 — мионейрогенная атония мочевого пузыря,
- 11 — камни мочевого пузыря,
- 12 — дивертикул мочевого пузыря,
- 13 — склероз шейки мочевого пузыря,
- 14 — врожденные заболевания предстательной железы,
- 15 — стриктура мочеиспускательного канала,
- 16 — дивертикул мочеиспускательного канала,
- 17 — сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала,
- 18 — фимоз.

почек), возникающее в результате анатомических дефектов, препятствующих току мочи (их описано около 100, и некоторые из них приведены на рис. 82), или нарушения нервной регуляции тонуса мускулатуры разных отделов мочевыводящей системы (чаще в нижних ее отделах). Различают пузырно-мочеточниковый и лоханочно-почечный рефлюксы. Последний, в свою очередь, делят на пиелотубулярный и форникальный рефлюксы (разрыв свода чашечки). В восходящем инфицировании почки придают основное значение пузырно-мочеточниковому рефлюксу — везикоуретеральному рефлюксу (ВУР).

Согласно Международной классификации, различают 5 степеней ВУР:

- I степень — контраст при цистографии попал только в мочеточник;
- II степень — контраст заполнил внешне неизмененные мочеточник, лоханку и чашечки;
- III степень — от легкого до умеренного расширения и (или) поворот мочеточника, умеренное расширение лоханки; сглаженный (притупленный) рисунок чашечек;
- IV степень — выраженное расширение и (или) поворот мочеточника, лоханок, чашечек; полное исчезновение острых углов в рисунке чашечек, но сохранение впечатления при этом папиллярного рисунка большинства чашечек;
- V степень — очень большое расширение и поворот мочеточника (мегауретер) и лоханок, чашечек; рисунок чашечек теряет черты сосочкового (рис. 83).

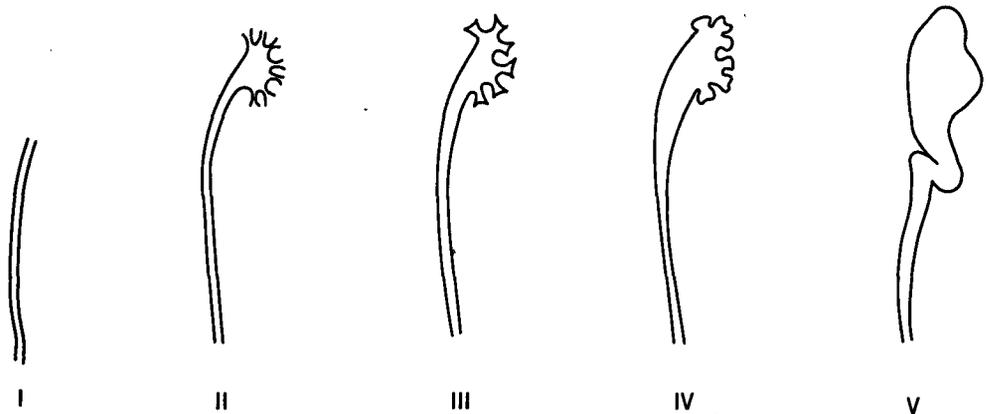


Рис. 83. Пять степеней пузырно-мочеточникового рефлюкса. Пояснения в тексте.

По мнению ряда авторов, описанный рисунок чашечек при IV–V степенях ВУР свидетельствует о лоханочно-почечных рефлюксах и является фактором высокого риска развития рубцовых изменений в почке.

ВУР может быть обусловлен:

- 1) анатомическими дефектами (дивертикул или удвоение уретера; эктопия мочеточника; короткая внутримышечная, то есть в стенке мочевого пузыря, часть уретера — в норме отношение ее длины к диаметру уретера 4–5 : 1, а при ВУР—1,5 : 1; патология мышц и нервных окончаний в области треугольника Льево — треугольник между отверстиями мочеточников и мочеиспускательным каналом, и др.);
- 2) циститом;
- 3) нарушениями нервной регуляции мышечной стенки и сфинктерного аппарата мочевого пузыря, приводящими к функциональным расстройствам, называемым «нейрогенный мочевой пузырь» (НМП). ВУР может быть и наследственного, врожденного генеза.

Термин *НМП* объединяет разнообразные формы нарушений резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря, развивающиеся вследствие поражений нервной системы на разных уровнях (от коры головного мозга до интрамурального аппарата). Наиболее тяжелые формы НМП с ВУР III–V степеней бывают при миелодисплазиях (некоторые авторы указывают, что у $1/3$ – $1/2$ таких больных имеются спинномозговые грыжи), травмах (в том числе родовой спинальной травме), опухолях, воспалительно-дегенеративных заболеваниях спинного мозга, патологии внеспинальных проводящих путей. Согласно В. М. Державину, наиболее частой формой НМП у детей является незаторможенный *гиперрефлекторный*, когда в ответ на поступление мочи детрузор (мышечная стенка мочевого пузыря) реагирует не дилатацией, а ритмическим незаторможенным сокращением с большими колебаниями давлений. Клинически у таких детей отмечают поллакиурию, усиление позывов на мочеиспускание. При втором варианте НМП — *гипорефлекторном* — отмечают редкие мочеиспускания, большой объем мочи за мочеиспускание, возможно недержание мочи по типу *ischuria paradoxa* (парадоксальное недержание, характеризующееся выделением мочи по каплям при переполненном мочевом пузыре). В табл. 142 указаны основные дифференциально-диагностические различия двух вариантов НМП.

Основным осложнением ВУР является *рефлюкс-нефропатия*, характеризующаяся образованием фокального склероза, стойким нарушением тубулоинтерстициальных функций, постоянной протеинурией, снижением гломерулярной фильтрации, развитием артериальной гипертензии, создавая группу высокого риска по формированию ХПН. Дж. Леви замечает, что только возникшая у детей до 5 лет рефлюкс-нефропатия может привести к появлению рубцов в почке. При многолетнем наблюдении за детьми (7–15 лет) ВУР прекращается (исчезает) при I степени в 89% случаев, II степени — в 86%, III сте-

Таблица 142

Дифференциально-диагностические критерии различных форм нейрогенного мочевого пузыря (А. В. Папаян и Д. В. Марушкин, 1997)

Признак	Гиперрефлексия	Гипорефлексия
Тонус мочевого пузыря	Повышен	Снижен
Частота мочеиспусканий	Часто, мелкими порциями	Снижена
Характер позыва на мочеиспускание	Усиление, императивные позывы	Ослаблен или отсутствует
Характер акта мочеиспускания	Стремительный	Медленный, возможно в несколько порций
Объем мочевого пузыря	Уменьшен	Увеличен
Остаточная моча	Отсутствует	Имеется
Осложнения	Чаще отсутствуют	Часто присоединяются инфекции мочевых путей

пени — в 83%, а IV и V степени — лишь в 41% случаев. Тяжелый ВУР у плода может привести к большим потерям паренхимы почки и к почечной недостаточности уже в периоде новорожденности. У новорожденных ВУР ассоциируют с высокой частотой инфекции мочевых путей и последующего ПЕН. Инфекции мочевых путей могут приводить к транзиторному ВУР. Считают, что $\frac{1}{3}$ детей с бессимптомной бактериурией (1–2% девочек и 0,05% мальчиков в школьном возрасте) имеют ВУР.

Вторым условием возникновения ПЕН (первое — нарушение уродинамики) является *повреждение интерстициальной ткани почек*, ИН. Причинами его могут быть вирусные и микоплазменные инфекции (например, внутриутробные Коксаки В, микоплазменная, цитомегалия и др.), лекарственные поражения (например, гипервитаминоз D), дисметаболическая нефропатия, ксантоматоз и др. При тщательном исследовании В. М. Державин и соавт. обнаружили у 15–20% детей с хроническим ПЕН (ХПЕН) врожденные дисплазии почек, а у 12% — недоразвитие сосудистого русла почек.

В результате перечисленных обструктивных нарушений, сформировавшегося ВУР, поражений интерстиция почек в них создается «locus minoris resistentiae», и при развитии бактериемии и бактериурии на фоне ослабленной реактивности организма либо возникает, либо обостряется ПЕН.

Причиной *бактериурии* и бактериемии могут быть интеркуррентные заболевания половых органов (вульвиты, вульвовагиниты и др.), кариес зубов, хронический холецистит, колит, хронический тонзиллит и др. Клинический опыт свидетельствует о высокой частоте патологии желудочно-кишечного тракта у больных ПЕН.

В настоящее время считают, что в патогенезе ХПЕН у ряда больных определенная роль принадлежит *аутоаллергии*. На это указывает наличие у них положительных реакций, свидетельствующих о развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа к возбудителю, выделенному из мочи (реакции лейкоцитоллиза, бласттрансформации, торможения миграции макрофагов и др.), обнаружение в крови антител к белку Тэмма–Хорсфелла.

Таким образом, в патогенезе ПЕН играют роль следующие факторы:

- 1) нарушения уродинамики — наличие аномалии мочевых путей, ВУР, приводящих к задержке мочи;
- 2) бактериурия, развивающаяся как при остром заболевании, так и вследствие присутствия хронического очага инфекции (чаще в желудочно-кишечном тракте при дисбактериозе или наружных гениталиях) или прорыв бактерий через мезентериальные лимфоузлы;
- 3) предшествующее поражение интерстициальной ткани почки (вследствие метаболической нефропатии, перенесенных вирусных заболеваний, злоупотребления некоторыми лекарствами, гипервитаминоза D и др.);
- 4) нарушения реактивности организма, его гомеостаза, в частности, иммунологической реактивности. Из изменений иммунологической реактивности при обострении ПЕН отмечают: снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и завершенности фагоцитоза, дефицит общего количества Т-клеток, но при увеличении Т-супрессоров. При ОПЕН у 90% больных в моче выявляют бактерии, покрытые антителами, тогда как при ХПЕН — лишь у 10%.

При ПЕН, вследствие неравномерного проникновения бактерий, патологический процесс в почках не носит диффузного характера и даже может быть односторонним. Восходящая инфекция и интерстициальное воспаление повреждают в первую очередь мозговой слой почки, то есть ту часть, которая включает собирательные трубочки и часть дистальных канальцев. Гибель этих отрезков нефрона нарушает функциональное состояние и тех отделов канальцев, которые располагаются в корковом слое почки. Воспалительный процесс, переходя на корковый слой, вторично уже нарушает функцию клубочков, тогда может развиваться тотальная почечная недостаточность.

Классификация

Различают следующие формы ПЕН *по патогенезу*:

- 1) первичный;
- 2) вторичный:
 - а) обструктивный;
 - б) необструктивный;

по течению:

- 1) острый;
- 2) хронический:
 - а) манифестная рецидивирующая форма;
 - б) латентная форма;

по периоду:

- 1) обострения (активный);
- 2) обратного развития симптомов (частичная ремиссия);
- 3) ремиссии (клинико-лабораторная);

по функции почек:

- 1) без нарушения функции почек;
- 2) с нарушением функции почек;
- 3) ХПН.

Первичный ПЭН — микробновоспалительный процесс в почечной паренхиме, когда при использовании современных методов исследования не удается выявить факторы и условия, способствующие фиксации микробов и развитию воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек.

Вторичный обструктивный ПЭН — микробновоспалительный процесс, развивающийся при наличии органических (врожденных, наследственных или приобретенных) или функциональных (нейрогенный мочевого пузыря с везико-уретеральным рефлюксом) нарушений уродинамики.

Вторичный необструктивный ПЭН — микробновоспалительный процесс в почечной ткани, возникающий на фоне повреждения интерстиция паренхимы почек при обменных нарушениях (оксалурии, уратурии, фосфатурии, цистиурии и т. д.), дизэмбриогенезе почки как наследственного, так и врожденного характера при внутриутробных вирусных инфекциях и др., врожденных при приобретенных иммунодефицитных состояниях, эндокринных заболеваниях.

Хронический пиелонефрит диагностируют в тех случаях, когда клинические и (или) лабораторные признаки ПЭН наблюдаются у ребенка более 1 года. В диагнозе обязательно следует указать наличие и характер патологии верхних и нижних отделов мочевых путей, ВУР и его степень.

Клиническая картина

Среди школьников, больных ПЭН, девочек в 3–5 раз больше, чем мальчиков, в то время как в раннем возрасте мальчики и девочки болеют ПЭН одинаково часто (в грудном возрасте больных ПЭН мальчиков даже больше, чем девочек). Клиническая картина острого пиелонефрита (ОПЭН) в типичном случае характеризуется:

- 1) болевым синдромом (боли в пояснице или в животе);
- 2) дизурическими расстройствами (императивные позывы, поллакиурия, болезненность или ощущение жжения, зуда при мочеиспускании, никтурия, энурез);
- 3) симптомами интоксикации (повышение температуры с ознобом, головная боль, вялость, слабость, плохой аппетит, бледность с легким желтушным оттенком и др.).

Боль в пояснице не острая, скорее это чувство напряжения и натяжения. Боль заметно усиливается при резкой перемене положения тела, наклоне, прыжке, уменьшается при согревании области поясницы. Интенсивность боли определяется выраженностью отека почки и нарушений уродинамики. Внезапно возникающая острая боль с подъемом температуры тела характерна для ВУР. В то же время болевой синдром нередко слабо выражен и выявляется лишь при пальпации живота и поколачивании по пояснице в области проекции почек, что обычно упрощенно расценивают как положительный симптом Пастернацкого. Отеков у больных, как правило, нет, артериальное давление нормальное, диурез несколько увеличен. Моча часто бывает мутной, с неприятным запахом.

При обследовании можно обнаружить болезненность на стороне поражения при пальпации по ходу мочеточников, в области почек, в углу между позвоночным столбом и последним ребром, при поколачивании по поясничной области.

При анализах мочи отмечают протеинурию (до 1%), нейтрофильную лейкоцитурию, микрогематурию (у 25–30% больных), большое количество клеточного эпителия и иногда солей. Суточный диурез несколько увеличен. Относительная плотность мочи нормальная или несколько сниженная. Реакция мочи может быть как щелочной, так и кислой (чаще). Цилиндрурии у большинства больных нет, так как у них отсутствует одно из важных условий образования цилиндров — уменьшение диуреза.

В крови обнаруживают лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличенную СОЭ.

У детей раннего возраста в клинической картине ОПЕН доминируют общие симптомы: вялость или беспокойство, анорексия, лихорадка, похудание, рвота, запор или диспепсия, иногда желтуха, судороги, менингеальные симптомы. Дизурические явления могут быть выражены нерезко. У грудных детей при ОПЕН имеется выраженная склонность к генерализации инфекции, быстрому развитию нарушений водно-солевого обмена с эксикозом, ацидозом, диареей, расстройству функции не только почек, но и печени, надпочечников, ЦНС с последующим появлением признаков тяжелой интоксикации и глубокого обезвоживания, коллапса. Клиническая картина напоминает сепсис. В то же время при ХПЕН у детей раннего возраста могут отмечаться только такие общие симптомы, как снижение аппетита, недостаточное увеличение массы тела, роста, отставание психомоторного развития, субфебрилитет.

У детей старшего возраста в клинической картине ХПЕН также могут преобладать признаки интоксикации: апатия, вялость, головные боли, плохой аппетит, расстройство питания, повышенная утомляемость, субфебрильная температура тела, неопределенной локализации боли в животе, реже боли в пояснице при минимально выраженных дизурических расстройствах или даже их отсутствии. У $\frac{1}{3}$ больных все же имеется дизурия, а при обструктивном процессе иногда и недержание мочи. ПЕН может протекать клинически бессимптомно, с минимальными изменениями в моче.

Клиническая картина пиелонефрита у детей раннего и старшего возраста (Коровина Н. А. и соавт., 1999)

Признаки	Дети первого года жизни	Дети старшего возраста
Пол	Половых различий нет	Чаще девочки
Дебют заболевания	Преобладание симптомов общеинфекционного характера	Сочетание симптомов общеинфекционного характера и «местных» (боли в пояснице, животе, дизурия и т. д.)
Симптомы интоксикации	Выражены, вплоть до нейротоксикоза	Зависят от характера течения ПЕН, возраста, наличия обструкции
Менингеальные симптомы	Возможны	Крайне редко
Лихорадка	Фебрильная (в дебюте), реже субфебрильная. Возможны «беспричинные» подъемы температуры тела	Фебрильная, субфебрильная, часто «беспричинные» подъемы температуры тела
Срыгивания, рвоты	Частые срыгивания, возможна рвота	Рвота при выраженной интоксикации
Цвет кожных покровов	Бледно-серый колорит кожи (при выраженной интоксикации), периорбитальный цианоз, возможна субиктеричность	Бледность кожных покровов, периорбитальные тени; симптомы зависят от выраженности синдрома эндогенной интоксикации; при тяжелом течении сероватый оттенок кожных покровов
Аппетит	Слабое сосание, возможен полный отказ от еды	Чаще снижен
Вес	Отсутствие прибавок массы тела, развитие гипотрофии	Снижение массы тела при тяжелом течении ПЕН
Боли в животе, поясничной области	Эквивалент боли — беспокойство	Боли в пояснице, околопупочной области, иногда иррадиация по ходу мочеточников
Нарушение мочеиспускания	Учащенное или редкое, вплоть до острой задержки мочи	Недержание мочи, редкое или учащенное, безболезненное
Кишечный синдром	Нередко, чаще в дебюте заболевания	Редко
Вульвит, вульвовагинит	Часто, иногда синехии	Нередко
Баланит, баланопостит	Часто	Редко
Гепатолиенальный синдром	У 1/3 детей	Редко
Тахикардия	Характерна при интоксикации	Соответствует температурной реакции

Особенности клинической картины ПЕН у детей разного возраста представлены в табл. 143.

У большинства больных ПЕН имеются хронические очаги инфекции: хронический тонзиллит или аденоидит, кариес зубов, хронический холецистит, вульвовагинит и др.

При обследовании большого числа детей с ПЕН А. Л. Ческис обнаружил хронический цистит (по данным цистоскопии и морфологического изучения стенки мочевого пузыря) с одинаковой частотой (92%) как при обструктивных, так и при необструктивных формах пиелонефрита.

В. М. Державин у 41,2% из 360 детей с пиелонефритом в возрасте 3–15 лет диагностировал нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, а также врож-

денный или приобретенный нейрогенный мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря с инфравезикальной обструкцией, эктопию пузырно-мочеточникового соустья. Напомним, что ВУР считают ответственным за 70–75% случаев пиелонефрита у детей.

Осложнения

Апостематозный нефрит (множество абсцессов в почках), протекающий у детей как острейшее септического характера заболевание с высокой, чаще гектической, температурой тела, выраженной интоксикацией и тяжелым общим состоянием (рвота, тошнота, сухость кожных покровов, судороги, обезвоживание). Диагноз ставят при УЗИ почек.

На экскреторной урограмме *карбункул почки* проявляется сдавлением чашечки и лоханки либо ампутацией одной или нескольких чашечек, подобно опухоли почки.

При *паранефрите* (воспаление околопочечной клетчатки) ведущим симптомом тоже является боль в поясничной области; в дальнейшем появляются лейкоциты в моче. Может быть также высокая лихорадка, иногда гектического типа. Обнаруживают положительный симптом Гольдфлама—Пастернацкого. Ребенок иногда принимает вынужденное положение с согнутой в тазобедренном суставе ногой без ограничения подвижности в этом суставе. Это положение вызывается контрактурой поясничной мышцы в результате раздражения ее воспалительным процессом. Если ребенка поставить на ноги и смотреть на его спину, то можно заметить искривление позвоночника из-за сдавления больной области. Диагноз ставят при УЗИ почек. При рентгеноскопии на пораженной стороне может быть видно ограничение подвижности края легкого и отсутствие смещения почки при дыхании. В дальнейшем может появиться припухлость в поясничной области, чего не бывает при пиелонефрите. *Некроз почечных сосочков*, проявляющийся кровотечением — макрогематурией (иногда с отхождением секвестров почечной ткани), может быть следствием поражения артерий синуса почки (артериальный педункулит).

Указанные осложнения ОПЕН у детей развиваются значительно реже, чем у взрослых.

Осложнениями ХПЕН могут быть, помимо указанных выше состояний, МКБ, *нефрогенная гипертензия*, ХПН вследствие вторично-сморщенной почки.

Диагноз и дифференциальный диагноз

При остром течении заболевания или обострении ХПЕН диагноз не представляет больших трудностей. Необходимо провести следующий комплекс обследований (особенно тщательным обследование должно быть при малосимптомном течении заболевания).

1. Анализы мочи в динамике (1 раз в 7–10 дней). Если при общих анализах мочи убедительных данных для диагностики заболевания нет, необ-

ходимо исследовать осадок в 1 мл мочи (пробы Нечипоренко), в моче, выделенной за 1 мин (проба Амбурже), еще лучше в 12-часовом количестве мочи с пересчетом на суточный диурез (проба Каковского—Аддиса, при которой за сутки в норме выделяется не более $2,5 \times 10^6$ лейкоцитов, 8×10^5 эритроцитов и 2×10^3 гиалиновых цилиндров). Определенное вспомогательное значение имеет обнаружение в осадке мочи активных лейкоцитов по Пытелю и Рябинскому, особенно при исследовании в осадке из 6–12-часовой порции мочи. Для пиелонефрита характерны лейкоцитурия и бактериурия, гематурия — нехарактерна.

2. Посевы мочи (не менее 3 раз; можно производить посев из «средней струи», так как катетеризация мочевого пузыря может способствовать рефлюксу) с определением чувствительности выделенного микроба к антибиотикам. Обычные посевы мочи малоинформативны из-за частого загрязнения флорой половых органов. Поэтому важно обмывать наружные половые органы (в том числе и у мальчиков с необрезанной крайней плотью) стерильными тампонами, смоченными в нераздражающем антисептическом растворе (например, фурацилина 1 : 5000, марганцовокислого калия 1 : 8000). Далее раствор удаляют, ополаскивая промежность стерильной водой. Девочек подмывают спереди назад.
3. Определение степени бактериурии. Бактериурия считается достоверной, если в 1 мл мочи содержится 100 000 микробов и более. Чтобы выяснить степень бактериурии, подсчитывают микробное число при посевах по Гоулду или применяют «нитритный тест» по Аншелевичу, пробу с тетрафенилтетразолия хлоридом (ТТХ-тест). Последние два теста выпадают положительными лишь при количестве микробов в 1 мл мочи большем, чем 10^5 . Специфичность тестов — высока (92–100%), но чувствительность — 35–85%.
4. Определение функционального состояния почек с помощью:
 - а) пробы Зимницкого 1 раз в 7–10 дней (при остром и нетяжелом течении ХПЕН, за исключением увеличения диуреза и никтурии, отклонений нет, но при поражении большого количества канальцев может быть снижена концентрационная функция почек, гипоизостенурия);
 - б) пробы Реберга — фильтрация нарушается лишь при тяжелом поражении почек; уменьшение реабсорбции наступает раньше, чем фильтрации;
 - в) определение секреторной функции почек и почечного кровотока (почечный кровоток при пиелонефрите снижен, что диссоциирует с нормальной фильтрацией). Кроме того, желательным (а в специализированных клиниках обязательно) определением показателей, характеризующих функцию дистального нефрона (определение аммиака и титруемой кислотности мочи), проксимальных канальцев (определение β_2 -микроглобулина в моче, меллиурии, кальцийурии,

фосфатурии, протеинурии), петли Генле (осмотическая концентрация мочи).

5. Биохимический анализ крови. Уровень общего белка, холестерина, остаточного азота при ПЕН длительное время остается нормальным; диагностическое значение имеет обнаружение диспротеинемии (с увеличением уровня α_2 - и γ -глобулинов), повышения уровня сиаловых кислот, мукопротеинов, положительная реакция на С-реактивный белок.
6. Ультразвуковые исследования почек и мочевыводящей системы, в том числе в реальном масштабе времени для диагностики ВУР. УЗИ возможно и при высокой активности инфекционно-воспалительного процесса в почках.
7. Рентгенологические и другие исследования мочевыводящих путей через 1 мес после ликвидации обострения инфекции. Нисходящая урография должна быть произведена каждому больному ПЕН (особенно раннего возраста). На нисходящих урограммах при пиелонефрите на ранних стадиях обнаруживают снижение тонуса верхних мочевых путей, уплощенность и закругленность форниксов, сужение и вытянутость чашечек. В поздних стадиях отмечается резкая деформация чашечек, их сближение, пиелозктазии, наличие пиелоренальных рефлюксов. Характерным становится [Борисов И. А., 1995] увеличение ренально-кортикального индекса (РКИ) выше 0,4, а также выявление симптома Ходсона — уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с толщиной ее в средней части. Важна верификация грубых анатомических аномалий мочевыводящих путей, лежащих в основе пиелонефрита и вызывающих обструкции мочевых путей (рис. 84А, 85А, В). По данным А. В. Папаяна и соавт. (1997), частота наиболее распространенных аномалий мочевых путей у детей следующая: удвоение почек — 1 : 150, дистопии почек — 1 : 800–1000, подковообразная почка — 1 : 400–500, дивертикул лоханки, чашечек — 1 : 500, удвоение мочеточников — 1 : 150, пороки развития мочевого пузыря и уретры — 1 : 40 000–50 000, эписпадия 1 : 50 000 новорожденных.
8. Радиоизотопную ренографию целесообразно проводить всем больным ПЕН, так как она дает возможность оценить экскреторную и секреторную функции почек, асимметрию их поражения (рис. 84В, 85Б).
9. Цистография и цистоскопия обязательны для всех детей с дизурическими расстройствами, недержанием мочи (особенно при ХПЕН). Кроме того, у таких детей делают микционную цистоуретрографию (во время мочеиспускания), ретроградную цистометрию, фармакоцистометрию, пиелометрию уретры, электромиографию мочевого пузыря, урофлоуметрию, прямую цистометрию, а также определяют линейную скорость и давление струи мочи на основании дальности полета горизонтально направленной струи ребенка при самопроизвольном мочеиспускании. Все эти исследования необходимы для определения уродинамики в нижних отделах мочевых путей, диагностики НМП.

10. Составление родословной с указанием всех лиц с почечной патологией.
11. Консультации специалистов (уролога, детского хирурга, окулиста, невропатолога, оториноларинголога, стоматолога, фтизиатра).
12. При резистентности к терапии больного ПЕН обследуют на наличие таких инфекционных агентов как хламидии, микоплазмы, грибы, вирусы, микобактерии.

Пиелонефрит следует дифференцировать от *туберкулеза почек*. В последнем случае в анамнезе имеется указание на контакт с больным туберкулезом. У ребенка окажется положительной кожная реакция на туберкулин, и при рентгенографии легких могут обнаружиться специфические поражения. В осадке мочи находят микобактерии туберкулеза. В моче у детей, как правило, преобладает гематурия.

Особенно важно своевременно распознать *диффузный гломерулонефрит* (табл.144).

Таблица 144

Дифференциально-диагностические признаки острого диффузного гломерулонефрита и острого или обострения хронического пиелонефрита

Признаки	Острый гломерулонефрит	Пиелонефрит
Начало заболевания	На 2–3-й неделе после ангины, скарлатины, катара верхних дыхательных путей	На фоне острых бактериальных и вирусных инфекций
Дизурические расстройства	Не характерны	Характерны
Боли в пояснице	Встречаются у 25–30% больных	Наблюдаются у большинства детей школьного возраста
Температура тела	Как правило, нормальная или субфебрильная	Как правило, фебрильная или субфебрильная
Мочевой синдром	Гематурия и цилиндрурия (иногда лейкоцитурия в 2–3 первых дня) Олигурия Относительная плотность мочи нормальная или повышена	Лейкоцитурия. Нормальный или повышенный диурез. Монотонная, сниженная относительная плотность мочи в разных ее порциях
Посев мочи	Всегда стерильный	В 85% случаев имеется положительный высев
Остаточный азот крови, мочевины	Повышены	Норма
Отеки	Характерны	Отсутствуют
Гипертензия	Имеется у большинства больных	Не характерна
Основные показатели функции почек:		
— фильтрация	Снижена	Нормальная
— реабсорбция	Нормальная	Чаще нормальная, но может быть снижена
— секреция	Чаще нормальная	Чаще снижена
Морфологические изменения почек	Типично поражение капилляров клубочков, пролиферация клеток капсулы клубочка (боуменовой)	Преимущественное поражение интерстициальной ткани почек

В настоящее время установлено, что пиелонефрит — типичное осложнение *наследственных тубулопатий*, поэтому у каждого больного ХПЕН целесообразно исключить эти заболевания, что достигается изучением суточной экскреции с мочой аминокислот (норма 0,001–0,005 г на 1 кг массы тела), кальция (норма 0,004–0,008 г/кг, менее 300 мг в сутки), фосфатов (норма 0,01–0,04 г/кг, менее 1 г в день), оксалатов (норма 0,001 г/кг в сутки, менее 40 мг в сутки), цитратов (норма около 0,006–0,012 г/кг), мочевой кислоты (норма менее 0,001 г на 1 мл мочи, не более 20 мг/кг в сутки), титруемых кислот (норма 1–2 ммоль на 1 кг массы тела), аммония (норма 1–3 ммоль/кг), мочевины (норма около 0,3 г на 1 г белка в диете).

Необходима дифференциальная диагностика с *вульвитом, вульвовагинитом*. Каждая девочка при лейкоцитурии и бактериурии должна быть осмотрена с этой точки зрения (лучше гинекологом — взятие и анализ влагалищных мазков). Если после лечения вульвита или вульвовагинита изменения в моче не исчезли, девочка должна быть обследована по подозрению на пиелонефрит. Спешить с диагнозом ПЕН при впервые выявленных признаках острой инфекции мочевых путей не следует. Сначала таким детям нужно назначать уросептики и проследить за эффектом лечения. Гипердиагностика ПЕН не менее вредна, чем гиподиагностика, так как ведет к длительным курсам ненужной терапии.

Наслоение ПЕН на ГН в основном диагностируют на основании повторных посевов мочи. Иногда дифференциальная диагностика между ними возможна лишь при биопсии почек.

Лечение

В острый период или при обострении заболевания ребенка следует госпитализировать. *Постельный режим* при отсутствии явлений почечной недостаточности необходимо соблюдать в течение всего периода лихорадки и 3–4 дня спустя.

Прием *жидкости* при пиелонефрите повышают. Если у ребенка любого возраста в период обострения ПЕН имеется интоксикация, начинают лечение с форсирования диуреза и назначения диуретиков. Суточное количество жидкости в этих случаях примерно в 1,5 раза превышает возрастные потребности. Дополнительную жидкость (в дозе 20–50 мл/кг в сутки) больной получает за счет арбуза, клюквенного или брусничного морса, соков, компота, кефира. Показаны свежие овощи и фрукты, особенно дыни, кабачки, обладающие диуретическим свойством. В период обострения на короткий срок целесообразно несколько дней давать молочно-растительную пищу с умеренным ограничением белка (1,5–2 г/кг) и соли (до 2–3 г), а затем перевести ребенка на стол № 5а. Значительное ограничение белка в диете больных ПЕН (при отсутствии ХПН) нецелесообразно. *Ограничения в диете* зависят и от характера солей в осадке мочи, ее кислотности (подробно см. в разделе «Лечение мочекаменной болезни»). Целесообразно назначение щелочных мине-

ральных вод (боржом, саирме, смирновская, арзни и др.), исключают из диеты острые блюда, экстрактивные вещества, жареное.

При болевом синдроме показана *антиспастическая терапия* (но-шпа, папаверин, баралгин). При наличии рефлюкса применяют *режим принудительных мочеиспусканий* — во время бодрствования мочеиспускание каждые 1,5–2 ч в положении на корточках.

Ввиду того, что ПЕН — микробновоспалительное заболевание, необходимо назначать *антибактериальные препараты* с предварительным посевом мочи и определением чувствительности к антибиотикам выделенной флоры.

При наличии признаков интоксикации, дизурических расстройств, болевого синдрома лечение начинают с антибиотиков — амоксициллина, «защищенных» пенициллинов (аугментин, амоксиклав, уназин), цефалоспоринов II, III поколений, вводимых внутримышечно 3–4 раза в день. К антибиотикам резерва относят аминогликозиды. Их назначают лишь при восстановлении пассажа мочи. Учитывая их потенциальную нефротоксичность, аминогликозиды вводят 2 раза в день в среднетерапевтических дозах и не дольше 7 дней, а детям раннего возраста их (так же как и левомецетин) не назначают. Олигурия, почечная недостаточность — противопоказания к применению аминогликозидов. Антибиотиками лечат до исчезновения лихорадки и признаков интоксикации. После курса антибиотиков обязателен курс лактобактерина или бификола.

Если обострение воспалительного процесса проявляется только лейкоцитурией, а также после курса антибиотиков можно применить один из следующих медикаментов: нитрофурановые препараты (фурадонин, фурагин, фуразолидон, фуразолин, солафур — суточную дозу 5–8 мг на 1 кг массы тела делят на четыре приема), налидоксिनую кислоту (неграм, невиврамон — суточную дозу 50–60 мг/кг делят на 4 приема), 5-НОК и нитроксолин (в дозе 8–10 мг/кг на 4 приема), никодин (0,05–0,07 г/кг в сутки на 4 приема), бисептол (разовая доза 2–3 мг/кг по триметоприму 2 раза в день), фенолсалицилат (салол), грамурин.

Следует знать оптимальные значения рН для действия антибактериальных препаратов: ампициллина — 5,5–6,0, левомецетина — 2,9–9,0, гентамицина — 7,6–8,5, канамицина — 7,0–8,0, 5-НОК — 5,5–6,0, невиврамона — 5,5–6,5, фурадонина — 5,0–6,0. Назначением минеральных вод, метионина, лимона, хлористоводородной кислоты можно добиться подщелачивания или подкисления мочи. Этого же можно достигнуть диетой: овощи, фрукты, ягоды, сахар, молоко — способствуют сдвигу обмена в сторону алкалоза, а кефир, творог, каши, хлеб, рыба, мясо — ацидоза.

Длительность антибактериальной терапии у конкретного больного должна быть индивидуальна. Считают, что при ОПЕН можно ограничиться 7–10-дневным курсом антибиотика (его необходимо давать 3–5 дней после нормализации анализа мочи) и курсом уросептика, а далее перейти на противорецидивную терапию в течение 3–5 мес, сводящуюся к недельному курсу клюквенного морса, отвара шиповника и приема поливитаминов в воз-

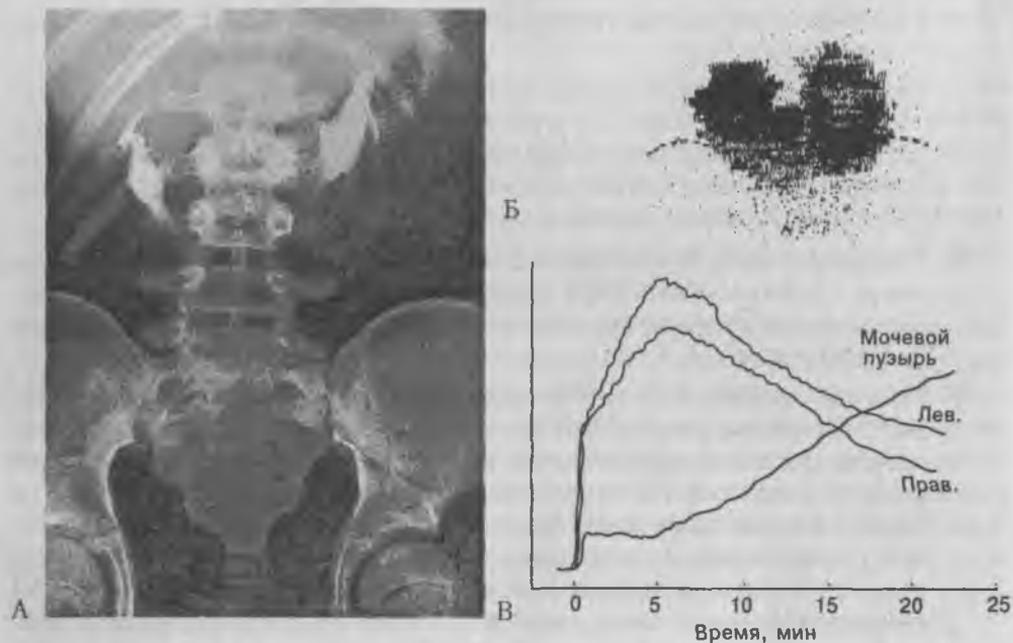


Рис. 84. Нисходящая урограмма (А), скенограмма (Б) и ренограмма (В) больного с подковообразной почкой.

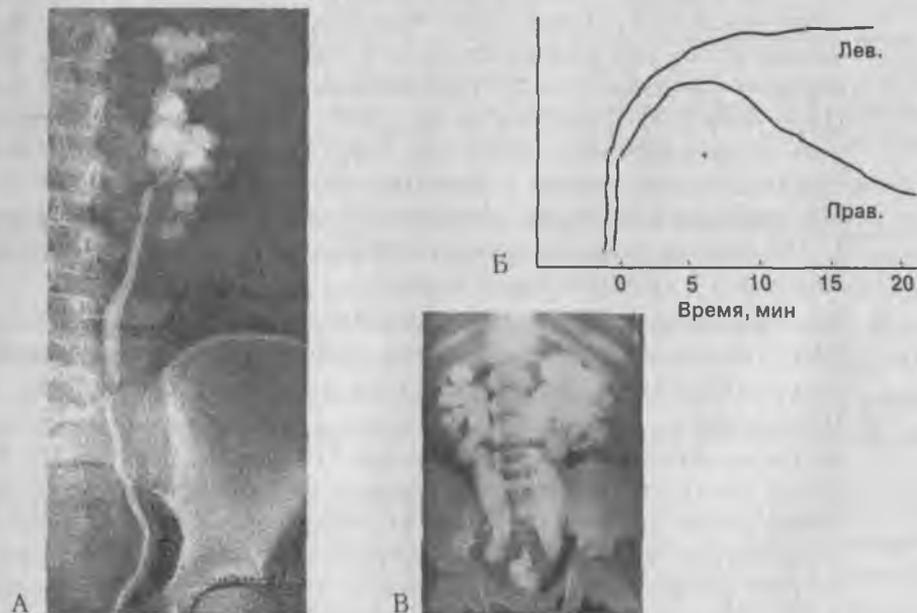


Рис. 85. Нисходящая урограмма (А), ренограмма (Б) больной 8 лет с левосторонним гидронефрозом; нисходящая урограмма больной 5 лет с двусторонним гидронефрозом (В).

растных дозировках, далее – двухнедельному курсу фитотерапии (см. ниже), а в течение 4-й недели месяца – приему одного из уросептиков.

При очередном обострении ХПЕН курс антибактериальной терапии должен быть не менее 1 мес и далее противорецидивную терапию определяют следующим образом: если период ремиссии (между 2-м и 3-м рецидивами) составлял менее 3 нед, профилактическую терапию проводят в течение 1 года, при интервале ремиссии от 3 нед до 3 мес – 3 мес, а при интервале ремиссии более 3 мес противорецидивную терапию можно не проводить. И все же решать следует индивидуально, и если у больного есть анатомические неустраняемые дефекты мочевыводящих путей, то необходима периодическая фитотерапия (не менее 2 нед в месяц), периодические курсы мембраностабилизирующих средств (карсил, липоевая кислота, ликвиритон, эссенциале), растительных адаптогенов (элеутерококк, заманиха, радиола розовая и др.), бифидум-препаратов.

Фитотерапия. Больным ПЕН назначают сборы лекарственных растений следующих групп:

1) мочегонные:

- а) эфиромасличные (плоды шиповника, укроп, петрушка, сельдерей, хмель, розмарин, корень девясила);
- б) сапониновые (лист березы, брусника, адонис, толокнянка, корень солодки и стальника, почечный чай, золотая роза, бузина черная);
- в) содержащие силикаты и сапонины (хвощ полевой, птичий горец, пикульник);
- г) улучшающие почечный кровоток (спаржа, овес, кресс водяной);

2) литолитики (арбуз, птичий горец, брусника, земляника лесная, пырей, укроп, петрушка, хвощ полевой);

3) антисептики:

- а) содержащие антибиотические вещества (зверобой, подорожник, шалфей, лекарственная ромашка, можжевельник, бадан),
- б) содержащие арбутин (толокнянка, брусника, вереск, будра плющевидная, грушанка, зимолобка зонтичная);

4) действующие противовоспалительно (чистотел, буковица лекарственная, подорожник, корень девясила, будра плющевидная, календула, зверобой);

5) укрепляющие сосудистую стенку (рута, шиповник коричневый, тысячелистник, крапива двудомная, рябина черноплодная);

6) улучшающие витаминный и микроэлементный состав организма (черная смородина, крапива двудомная, земляника лесная, черника, брусника, рябина, малина).

Наиболее рационально назначать сбор по Ковалевой (пропись см. в разделе «Лечение хронического нефрита») на 3–6 мес, увеличивая количество рас-

тений, действующих антисептически, в 2 раза. Рекомендуют такие сборы при ПЕН у детей:

- 1) зверобой продырявленный, полевой хвощ, толокнянка, крапива, тысячелистник;
- 2) зверобой продырявленный, мать-и-мачеха, шиповник, ячмень обыкновенный, клевер пашенный;
- 3) зверобой продырявленный, крапива, брусничный лист, золототысячник зонтичный, шиповник.

Растения смешивают в равных количествах, заливают 1 столовую ложку сбора 0,5 л кипятка и настаивают полчаса; пить по 100–150 мл в сутки.

Проводят *физиотерапию*: в остром периоде назначают короткий курс ультразвука (5–8 сеансов), затем СВЧ-терапию (6–8 процедур) и далее электрофорез с 1% раствором фурадонина и ампициллина (10 сеансов). При гипотонии мочевых путей используют синусоидальные модулированные токи.

Важно своевременно обнаружить и *санировать хронические очаги инфекции* и источники сенсibilизации (кариес зубов, хронический холецистит, хронический тонзиллит, гельминтозы, особенно энтеробиоз, и др.).

Ребенок с ПЕН должен быть *проконсультирован урологом*, и, если обнаружена причина застоя мочи, совместно с педиатром намечают план ведения больного, устанавливают возможность и сроки оперативного лечения.

Базисной терапией при НМП для *гиперрефлекторных дисфункций*, по мнению урологов, является низкочастотный ультразвук и электростимуляция анального сфинктера с региональной гипертермией мочевого пузыря, назначением М-холинолитиков (атропин, белладонна и др.), нейротрофиков (пантогам или пирацетам и др.); М-холиномиметиков (ацеклидин и др.), антихолинэстеразных препаратов (прозерин, галантамин) в сочетании с препаратами, влияющими на биоэнергетику гладких мышц (АТФ, цитохром С, рибофлавина мононуклеотид) и нейротрофиками — для *гипорефлекторных дисфункций*.

Лечение детей с ВУР может быть хирургическим и консервативным. В качестве консервативной терапии используют антибактериальные средства по упомянутой выше схеме, метод принудительных мочеиспусканий, форсированного диуреза (мочегонные — фуросемид, дают через 2 дня на третий). Необходимо ультразвуковой контроль наличия и выраженности ВУР каждые 6 мес. Хирургическая коррекция обструктивных анатомических нарушений крайне полезна, но антирефлюксные операции при функциональных обструкциях, по данным международной группы экспертов, дают такой же эффект, как и консервативная терапия. Выбор препаратов для лечения детей с НМП и ВУР зависит от формы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (табл. 145).

Диспансерное наблюдение

Проводят в поликлинике. Участковый педиатр ставит ребенка на диспансерный учет. Длительность диспансерного наблюдения при ОПЕН — 3 года,

**Дифференцированная терапия при различных формах
нейрогенных дисфункций мочевого пузыря**
(Папаян А. В., Марушкин Д. В., 1997)

Группа фармпрепаратов	Формы дисфункций	
	Гиперрефлекторная	Гипорефлекторная
Антихолинэстеразные	-	++
Холиномиметики	-	++
Холинолитики	++	-
α -адреностимуляторы	-	++
β -адреностимуляторы	++	-
α -адреноблокаторы	++	-
β -адреноблокаторы	+	+
Транквилизаторы	+	-
Ноотропы	++	+
Трициклические антидепрессанты	++	+
Витаминопрепараты	+	++

при ХПЕН — до перехода ребенка во взрослую поликлинику. После выписки из стационара до окончания курса непрерывной антибактериальной терапии анализы и посев мочи делают 1 раз в 2 нед, в следующие 6 мес — 1 раз в мес; через год после начала последнего обострения анализы мочи производят 1 раз в 2–3 мес и обязательно 2 раза при любой интеркуррентной инфекции (первый раз в разгар заболевания, второй — через 1 нед после его окончания). Осматривает больного врач в первый год после начала обострения 1 раз в месяц, а в дальнейшем при отсутствии обострений — 1 раз в квартал. Перед осмотром педиатром у больного нужно определить степень лейкоцитурии (по Нечипоренко, но лучше по Каковскому—Аддису) и бактериурии; 1 раз в полгода врач направляет ребенка на осмотр к стоматологу (исключение кариеса зубов), отоларингологу (исключение хронического тонзиллита, аденоидита и др.), производит трехкратные анализы кала на яйца глистов (с обязательным соскобом на яйца остриц). Целесообразна организация специальных детских садов (или групп) для детей с нефропатиями.

Из рациона на все время диспансерного наблюдения исключают продукты, богатые экстрактивными веществами, пряности, маринады, копчености, колбасы, консервы, специи. Полезно проводить зигзагообразную диету, то есть 7–10 дней с преобладанием продуктов, обуславливающих преимущественно щелочную, а следующие 7–10 дней — кислую реакцию мочи.

Медицинское освобождение от занятий спортом и физкультурой в основной группе дают на год после обострения. В то же время ребенку необходимы умеренные занятия физкультурой.

С учетом характера заболевания в настоящее время рекомендуют в течение 3–5 мес после ОПЕН и по крайней мере 1 года после обострения ХПЕН

проводить следующую противорецидивную терапию: первые 7–10 дней каждого месяца — уросептик, а следующие 14 дней — упомянутые выше сборы трав по Ковалевой (применяют и более простые сборы: ромашка, шиповник, брусничный лист или зверобой, птичий горец, алтей лекарственный). Уросептик дают лишь 1 раз в день на ночь ($1/4$ суточной дозы).

При наличии у ребенка рефлюкса, аномалии развития повторную госпитализацию производят через 1,5 года, а уросептики рекомендуют давать непрерывно в течение 3–6 мес ($1/3$ суточной дозы дают раз в день на ночь). Фитотерапию проводят курсами по 2–3 мес с интервалом в месяц.

Санаторное лечение больных ПЕН осуществляется в местных санаториях, а через 1 год после обострения — на курортах: в Железноводске, Трускавце, Ижевске, Друскининкае, Саирме.

Прогноз

Зависит прежде всего от того, какой характер носит болезнь (первичный или вторичный), от интенсивности лечения, наличия сопутствующих заболеваний. Если при вторичном ПЕН невозможно ликвидировать причину уростаза, лечение должно быть направлено на профилактику обострений заболевания. В то же время, при первичном ПЕН, особенно у детей раннего возраста, возможно полное выздоровление. На это указывает тот факт, что среди детей раннего возраста, больных ПЕН, одинаково часто встречаются и мальчики, и девочки, тогда как среди взрослых в 5–7 раз больше женщин, чем мужчин. Первичный ОПЕН излечивают (при правильной терапии и рациональной профилактике обострений) в 40–60%, первичный ХПЕН — в 25–30% случаев. Однако прогноз в отношении полного выздоровления следует ставить во всех случаях осторожно, при условии 5-летнего наблюдения за больным, изучения анализов мочи, определения бактериурии и функции почек.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Инфекции мочевой системы (ИМП) — воспалительный процесс в органах мочевой системы без специального указания на локализацию (мочевыводящие пути или почечная паренхима) и определения его характера.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) — воспалительный процесс в мочевыводящих путях (мочеточники, мочевой пузырь, уретра) без вовлечения почечной паренхимы. У 10–20% больных ИМВП локализовать уровень поражения не удается.

ИМВП могут быть первичным заболеванием или развиваться на фоне инфекционно-воспалительного заболевания в любом органе. Например, на высоте ОРВИ или пневмонии, бактериальной диареи у больного обнаруживают лейкоцитурию, бактериурию и незначительную протеинурию, которые на фоне рационального лечения основного заболевания быстро исчезают. Диагностически

Таблица 146

**Частота различных проявлений инфекции мочевого тракта
в зависимости от возраста (Шелдон С. А. и Ваксман Дж., 1997)**

Симптом	0-1 мес	1-24 мес	2-5 лет	5-12 лет
Задержка развития, пониженное питание	53%	36%	7%	0
Желтуха	44%	0	0	0
Резкое беспокойство, плач	0	13%	7%	0
Мутная моча с неприятным запахом	0	9%	13%	0
Диарея	18%	16%	0	0
Рвота	24%	29%	16%	3%
Лихорадка	11%	38%	57%	50%
Судороги	2%	7%	9%	5%
Гематурия	0	7%	16%	8%
Частое мочеиспускание, дизурия	0	4%	34%	41%
Энурез	0	0	27%	29%
Боли в животе	0	0	23%	30%
Боли в пояснице	0	0	0	0
Соотношение мальчики : девочки	3:1	1:1	1:10	1:10

значимой бактериурией считают обнаружение колоний микроорганизмов одного вида в моче:

- 100 000 колоний в 1 мл мочи;
- 1000 колоний в 1 мл мочи, взятой катетером;
- любое количество микроорганизмов в 1 мл мочи, взятой путем надлобковой пункции.

Подчеркивают, что пиурия (нейтрофильная лейкоцитурия) является неспецифическим признаком ИМВП и иногда может отсутствовать. В этих случаях говорят об асимптоматической бактериурии.

Типичным *клиническим симптомокомплексом*, характерным для ИМВП, является сочетание синдромов интоксикации (немотивированные подъемы температуры тела, бледность кожных покровов, нарушения поведения, снижение аппетита, диспептические расстройства и др.), дизурии (учащенные, болезненные мочеиспускания и др.), болевого абдоминального синдрома. В зависимости от возраста больного клинические симптомы ИМВП варьируют (табл. 146).

Распространение

Максимальную частоту ИМВП отмечают в периоде новорожденности. А. В. Папаян и соавт. (1997) при обследовании 1762 новорожденных диагностировали ИМВП у 2,4% детей (у 1,9% — симптоматическую и у 0,5% — асимптоматическую) с доминированием частоты у мальчиков. Согласно их данным, после 1-го месяца жизни происходит снижение частоты ИМВП у

мальчиков, достигая 1–2% в раннем возрасте, 0,5% — в дошкольном возрасте и 0,1% — в препубертатном возрасте. Начиная с конца первого года жизни, ИМВП у девочек встречаются гораздо чаще, чем у мальчиков, с 2 лет — примерно в 9–10 раз чаще. По данным тех же авторов частота ИМВП у девочек на первом году жизни — 2,7%, в дошкольном возрасте — 4,7%, в школьном — 1,2–1,9% всех девочек соответствующего возраста.

Подчеркивают, что в периоде новорожденности и раннем возрасте доминирующим возбудителем при ИМВП является *E. coli*, тогда как в школьном возрасте у девочек в 30% случаев ИМВП высевают из мочи разные виды стафилококков, а у мальчиков — протеев.

Предрасполагающими факторами к ИМП и ИМВП, помимо возраста и пола, являются нарушения мочеиспускания, в частности, при нейрогенном мочевом пузыре, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, пороки развития мочевой системы, хронические запоры, фимоз, иммунный статус (у детей с рецидивирующими ИМП и ИМВП в моче снижен уровень IgA и 90% больных имеют Р-фенотип групп крови, определяющих возможность Р-фимбрий *E. coli* прикрепляться к уротелию), дисбиозы кожи и кишечные дисбактериозы, дефекты ухода за ребенком (в частности длительное нахождение ребенка в мокрых памперсах).

Цистит

Инфекция может проникать в мочевой пузырь следующими путями:

- 1) нисходящим из почек;
- 2) восходящим — через мочеиспускательный канал;
- 3) гематогенным;
- 4) контактным (наиболее редко).

Этиология

Анатомическая особенность мочевыводящих путей у девочек (широкий и короткий мочеиспускательный канал) предрасполагает к тому, что они болеют циститом чаще, чем мальчики, так как при этих заболеваниях преобладает восходящая инфекция. При недостаточном соблюдении гигиенического режима или дисфункциях кишечника, когда ребенок лежит в загрязненных фекалиями пеленках, возможность проникновения через мочеиспускательный канал микробной флоры очень велика. Огромную роль в возникновении циститов играют и острицы: во время сна ребенка они заползают, неся на себе множество микробов, в уретру и, возможно, в мочевой пузырь, инфицируя его.

Доказана возможность развития небактериального цистита — аллергического или вирусного происхождения. Геморрагический цистит может наблюдаться при аденовирусной инфекции (11-й и 21-й типы), как осложнение

лекарственной терапии (например, на фоне лечения гексаметилентетрамином, цитостатиками — циклофосфаном и др.). Общеизвестно широкое распространение циститов после охлаждения у девочек (купание в холодной воде и т. п.). Цистит может возникнуть и при аппендиците в случае тазового расположения червеобразного отростка.

К сожалению, в 90-е годы у старших школьников возросла частота циститов специфической этиологии — гонорейного, трихомонадного, хламидийного.

Классификация

По течению выделяют: острый и хронический циститы; *по этиологии*: инфекционный (специфический и неспецифический), химический, термический, лекарственный, аллергический, радиационный, послеоперационный, паразитарный; *по распространенности*: диффузный и очаговый (шеечный, тригонит); *по характеру морфологических изменений* при цистоскопии: катаральный, геморрагический, язвенный, грануляционный, фибринозный, некротический (гангренозный), флегмонозный, полипозный, кистозный, интерстициальный.

Клиническая картина

Острый цистит. Заболевание начинается с беспокойного поведения ребенка. Появляются боль в надлобковой области, дизурические симптомы: императивные позывы на мочеиспускание, частое (поллакиурия), малыми порциями, болезненное мочеиспускание. Иногда возникает недержание мочи. Если ребенок совсем маленький и не может сказать, что ему больно мочиться, дизурические явления все равно можно заметить по учащенному мочеиспусканию, беспокойству и крику ребенка, после которых мать обнаруживает мокрую пеленку. Моча — мутная, нередко красноватого цвета.

Течение острого цистита может быть самое разнообразное — от легких форм с нерезко выраженными симптомами до тяжелых, сопровождающихся интоксикацией, лихорадкой. В ближайшие 3–5 дней наступает улучшение и нормализуется моча. Считают, что если при правильном лечении в течение 2–3 нед моча не нормализуется, необходимы урологическое исследование и внутривенная урография.

Хронический цистит возникает обычно на фоне неадекватно леченного острого цистита у ребенка при наличии врожденных и приобретенных заболеваний мочевыделительной системы (пороки развития, нарушения кровообращения в стенке мочевого пузыря и малом тазу, кристаллурия и др.). Предрасполагающими факторами могут быть и длительные, тяжелые соматические и инфекционные заболевания, гиповитаминозы, гипотрофии, экссудативно-катаральная и лимфатико-гипопластическая аномалии конституции, наследственные и приобретенные иммунодефициты. Хронические циститы — чаще вторичные, и потому в клинической картине доминируют признаки основного заболевания. По клиническим проявлениям хронический цистит может

быть малосимптомным (латентным) и рецидивирующим. Переохлаждения вызывают рецидивы, интеркуррентные инфекции, обострение основного заболевания. В клинической картине рецидива обычно выявляют один или два основных симптома острого цистита — чаще императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия, нередко недержание мочи.

Необходимо помнить, что у подавляющего большинства детей с хроническим циститом имеется ВУР, у 82–92% детей хронический цистит сочетается с пиелонефритом.

Осложнения

Осложнения: ВУР, ПЕН, стеноз дистального отдела мочеиспускательного канала, склероз шейки мочевого пузыря, парацистит, перфорация стенки мочевого пузыря, перитонит.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз ставят на основании выделения мутной мочи, иногда со сгустками свежей крови, что является признаком тяжелого воспалительного процесса. В моче находят следы белка и много лейкоцитов и микробов (иногда свежих эритроцитов). Кроме того, в мочевом осадке может быть в повышенных количествах плоский эпителий. В посевах мочи обнаруживают условно-патогенную микрофлору.

Цистит следует дифференцировать прежде всего от *вульвиты, трихомонадного вульвовагинита* у девочек и *фимоза, баланита* у мальчиков, при которых в мочу может попасть некоторое количество лейкоцитов. Для исключения этих заболеваний тщательно осматривают наружные половые органы ребенка. При вульвите обнаруживают покраснение оболочки вульвы, на белье часто остаются следы от выделений. Окончательно решают вопрос путем исследования трех порций («пробы трех стаканов») мочи, взятой из мочевого пузыря стерильным катетером. Если лейкоциты попали в мочу из вульвы или влагалища, то в моче, взятой катетером из мочевого пузыря, они будут отсутствовать.

Гематурия при циститах — «терминальная», то есть в третьем стакане, в результате выделения крови из разрыхленной и кровоточащей слизистой оболочки мочевого пузыря при его сокращении во время акта мочеиспускания. Тотальная гематурия бывает при гангренозных, некротических циститах. При геморрагических циститах моча — цвета мясных помоев. Эритроциты при цистите — «свежие», то есть невыщелоченные.

Всем детям с ИМП в возрасте до 5 лет проводят лучевые исследования — в первую очередь УЗИ (выявляет грубые anomalies мочевых путей) и микционную цистоуретрограмму (для выявления возможного пузырно-мочеточникового рефлюкса). Если эти обследования не обнаружили патологию, то дальнейшее обследование в этот момент не показано. Однако, если определяются нарушения, необходимо дальнейшее обследование — внутривенная урография или сканирование почек.

Дифференциальный диагноз с ПЕН иногда достаточно труден и возможен лишь при динамическом наблюдении за больным. Принимают во внимание и следующее обстоятельство: при цистите в порции мочи гной обычно быстро оседает на дно и слой мочи выше осадка значительно просветляется и иногда делается прозрачным. При ПЕН моча диффузно мутная и при стоянии слой мочи над осадком не просветляется. После промывания мочевого пузыря при цистите в анализе мочи, взятой по окончании процедуры, либо изменений нет, либо они незначительны, тогда как при ПЕН динамики осадка мочи нет.

Дизурические расстройства могут быть первым симптомом *острого аппендицита* при забрюшинном ретроцекальном и тазовом расположении червеобразного отростка. Трудность дифференциации цистита от этих форм аппендицита обусловлена тем, что при тазовом и ретроцекальном забрюшинном аппендиците длительное время могут отсутствовать болезненность при пальпации и напряжение мышц передней брюшной стенки, а симптом Щеткина—Блумберга может быть отрицательным. Вместе с тем, в случае забрюшинного ретроцекального аппендицита при пальпации поясничной области справа определяют мышечное напряжение и резкую болезненность, положительный симптом Гольдфлама—Пастернацкого. При тазовом аппендиците нередко одновременно с дизурическими симптомами появляется частый жидкий стул с примесью слизи и крови. Большую помощь в установлении правильного диагноза оказывает ректальное пальцевое исследование, при котором можно обнаружить резко болезненное нависание или инфильтрат справа.

При гранулярном цистите углубленно обследуют на туберкулез.

Лечение

Режим при остром цистите должен быть полупостельный. При очень болезненных мочеиспусканиях состояние облегчается, если ребенка посадить в ванночку с теплым слабым 0,02% раствором фурацилина или отвара ромашки (10 : 1000). Ванны рекомендуют и при наличии вульвовагинита. Показана *физиотерапия*: УВЧ, СВЧ на мочевого пузырь.

Для увеличения диуреза и лучшего промывания мочевых путей ребенку дают *обильное питье* (чай с сахаром и витаминными соками). Диета обычная, но исключают экстрактивные и острые вещества. Целесообразно назначение минеральных вод. Если заболевание протекает в тяжелой форме с резкой анорексией, рвотой и обезвоженностью, то жидкость (2 части 5% раствора глюкозы и 1 часть раствора Рингера) приходится вводить капельно внутривенно. Назначают *антибиотики* (ампиокс, амоксициллин, зиннат, амоксиклав и др.), при сильных болях — баралгин, но-шпу, свечи с папаверином и др. Длительность антибактериальной терапии 7–14 дней. Антибиотики или уросептики следует назначать с осторожностью при асимптоматической бактериурии и нормальной концентрационной функции почек. При легких формах можно применить бисептол, неграм, фурадонин. Если у ребенка имеются острицы, то после ликвидации острых явлений нужно приступить к их изгнанию.

При затяжном течении и хроническом цистите больного обязательно *консультируют с урологом*, который проводит лечение в трех направлениях: устранение нарушения резервной функции мочевого пузыря, интенсификация биоэнергетических процессов его стенки, создание максимальной концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления и местное введение антисептических растворов. Вид терапии избирают в зависимости от особенностей больного и морфологии цистита, возможностей и навыков уролога.

Прогноз

При остром цистите, если проводят правильное лечение, благоприятный. В течение 1–2 нед все патологические явления исчезают.

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Наследственные и врожденные заболевания почек диагностируют у 22–35% лиц с хронической почечной патологией.

Предложена следующая **классификация** наследственных и врожденных нефропатий (по М. С. Игнатовой).

1. Анатомические аномалии органов мочевой системы:
 - а) анатомические аномалии почек: количественные (агенезия, аплазия, добавочные почки); позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация); аномалии формы (подковообразная, S- и L-образные почки);
 - б) аномалии мочеточников, мочевого пузыря и уретры;
 - в) аномалии строения и расположения почечных сосудов (включая лимфатическую систему);
 - г) аномалии иннервации органов мочевой системы с синдромом нейрогенного мочевого пузыря (включая миелодисплазии).
2. Гистологический дизэмбриогенез почек:
 - а) с кистами: поликистозная болезнь; нефронофтиз Фанкони; болезнь Сениора, финский тип врожденного нефротического синдрома; другие виды кистозной болезни;
 - б) без кист: олигонефрония; сегментарная гипоплазия (болезнь Аска–Упмарка); нефропатия при гипопластической дисплазии (*sui generis*) с анатомической аномалией мочевой системы и (или) с дисметаболическими нарушениями, с гломерулонефритом и (или) с интерстициальным нефритом.
3. Наследственный нефрит:
 - а) без тугоухости;
 - б) с тугоухостью (синдром Альпорта).

4. Тубулопатии:

- а) первичные: с преимущественным поражением проксимальных канальцев (ренальная глюкозурия — почечный диабет, фосфат-диабет, болезнь де Тони—Фанкони, цистинурия, иминоглицинурия, почечный тубулярный ацидоз II типа и др.); с преимущественным поражением дистальных канальцев (почечный несахарный и солевой диабет, почечный тубулярный ацидоз I типа);
- б) вторичные: при наследственной патологии обмена веществ (галактоземия, цистиноз, подагра, ангиокератома Фабри и др.);
- в) дисметаболическая нефропатия с кристаллурией при семейной неустойчивости клеточных мембран (оксалатная и уратная нефропатия).

5. Нефро-, уропатии в структуре хромосомных и моногенных синдромов.

6. Эмбриональная опухоль почек (опухоль Вильмса).

М. С. Игнатова обращает внимание на то, что у детей с врожденными и наследственными нефропатиями, в частности наследственным нефритом, почечными дисплазиями, гораздо чаще можно обнаружить стигмы дизэмбриогенеза, чем при приобретенных нефропатиях.

Анатомические аномалии строения органов мочевой системы, опухоли изучают в курсах онкологии и урологии на хирургических кафедрах и поэтому излагаются в соответствующих учебниках.

Синдром Поттера — двусторонняя агенезия почек, сочетающаяся с пороками лица (лицо Поттер — гипертелоризм, приплюснутый или в форме клюва попугая нос, низкорасположенные и загнутые ушные раковины, микрогнатия, выпуклый эпикантус), легких (гипоплазия), половых органов и др., диагностируемая у 1 : 4000–10 000 новорожденных. Характерной особенностью является маловодие у матери. Этиология не ясна. Часты мертворождения, живорожденные часто умирают от пневмоторакса.

Односторонняя агенезия почки встречается примерно у 1 : 1000–5000 новорожденных и, как правило, клинически не проявляется, ибо единственная почка через несколько лет гипертрофируется в 2 и более раз. На стороне отсутствующей почки может отмечаться аномалия формы и расположенияшной раковины. Прогноз определяется тем, есть ли дефекты развития единственной почки, а также характером возможных сопутствующих аномалий других органов (сердца, скелета, нервной системы, половых органов и др.).

Гипоплазия почек, гипопластическая дисплазия почек. Причины дефектов не ясны, но обычно это вирусная или другая патология перинатального периода. У одних детей масса функционирующей почечной паренхимы уменьшена (количество долек в почке 5 и менее), но нефроны в ней нормально дифференцированы, у других, наряду с уменьшением размеров почки, в ней обнаруживают и

признаки дисплазии — кистоз, примитивные клубочки, дефекты стромы. Одновременно могут быть и аномалии мочеточников, мочевого пузыря, уретры, обилие стигм дизэмбриогенеза и др. Эти изменения почек могут быть основой для формирования нефропатии, протекающей по типу ГН, ИН, НС, но очень плохо поддающейся лечению. Гипоплазия почек обычно в школьном возрасте проявляется задержками роста, гипертензией, постепенным снижением почечных функций по тубулярному типу, развитием ХПН. Нередко выявляют в связи со стойкими изменениями в анализах мочи, взятых при плановых диспансерных обследованиях. Типичными являются и обструктивные нарушения в органах мочеотделения, развитие ПЕН. Диагностируют на основании результатов ультразвукового и других методов обследования почек, биопсии, проведенной в связи с торпидной к терапии нефропатией. Лечение: симптоматическое и активная терапия приобретенных нефропатий, иногда трансплантация почки.

Добавочная почка, подковообразная почка, эктопия почки могут и не проявляться клинически, но они создают условия для обструктивных нарушений, рефлюксов, инфицирования мочевых путей и развития ПЕН. Лечение сводится к лечению инфекции; показана консультация уролога.

Гидронефроз — стойкое, прогрессирующее расширение почечной лоханки и чашечек на почве нарушения оттока мочи в пиелоретеральном сегменте, приводящее к постепенной атрофии почечной паренхимы. При врожденном гидронефротенозе может иметь место порок клеточной структуры нефрона или стеноз пиелоретерального сегмента, который обусловлен стенозом, клапаном слизистой оболочки мочеточника, сдавлением добавочным сосудом и т. д. Приобретенный гидронефроз может быть вызван МКБ, опухолями, повреждением мочевых путей.

Различают 4 степени гидронефроза в зависимости от выраженности атрофии паренхимы почек: при I степени паренхима сохранена, а при IV — практически отсутствует, и соответствующая почка не функционирует, II и III степень — промежуточные между этими двумя крайностями. Клинически гидронефроз проявляется болями в животе, вторичным ПЕН и опухолевидным образованием в брюшной полости, обнаруживаемым при пальпации живота. У детей раннего возраста на первый план могут выступать увеличение живота, диспептические явления, рвоты, беспокойство и признаки ИМВП. При двустороннем гидронефрозе возможно отставание ребенка в физическом развитии. Иногда гидронефроз клинически проявляется скудно или даже течет бессимптомно. Диагноз ставят на основании УЗИ, экскреторной урографии и ренографии. Лечение при I стадии — консервативное, направлено на стимуляцию оттока мочи, лечение ПЕН. При следующих стадиях решают вопрос о хирургическом лечении, направленном на восстановление проходимости пиелоретерального сегмента. Иногда прибегают к многоэтапному хирургическому лечению.

Сегментарная гипоплазия (почка Аска—Упмарка). Проявляется в школьном возрасте в виде гипертензии, болей в животе, реже полиурии, по-

лидипсии, отставании массы тела и роста ребенка. Девочки болеют в 3 раза чаще мальчиков. Сегментарная гипоплазия может быть односторонней или двусторонней. На внутривенной урографии видны нечеткие контуры пораженных сегментов, сегментарные истончения коркового слоя, расширенные чашечки. Гипоплазированным сегментам почечной ткани соответствует и гипоплазия артерий (поэтому целесообразна ангиография) за счет утолщения их стенок. Гипертензия вызвана гиперренинемией. В настоящее время оспаривают точку зрения, что это — аномалия развития, и основное значение в ее генезе придают рефлюкс-нефропатии разной этиологии. Лечение симптоматическое, но при упорной артериальной гипертензии возможно хирургическое удаление пораженных сегментов, и у некоторых больных после этого снижается артериальное давление.

Олигонефрония (олигомеганефрония). Врожденное заболевание, в основе которого лежит значительное увеличение длины части нефронов, в то время как общее их количество и размеры почки значительно уменьшены. Число нефронов может составлять лишь $\frac{1}{5}$ нормального. Помимо перечисленных признаков характерен выраженный интерстициальный фиброз. У части детей с рождения, у других — на первом году жизни развивается рвота, эпизоды дегидратации, гипертермии, протеинурия, наблюдаются задержка физического развития, остеопатии, азотемия, гипертензия, полиурия и полидипсия, анемия, ацидоз, то есть развивается клиника хронической почечной недостаточности.

Диагностика возможна на основании биопсии почки.

Лечение симптоматическое.

Прогноз неблагоприятный, возможна трансплантация почки.

Синдром ногтей — коленной чашечки (наследственная онихоостеодисплазия) наследуется по аутосомно-доминантному типу и тесно связан с группой крови. Ген локализован на 9-й хромосоме (9q34). Для больных характерны:

- 1) гипоплазия, отсутствие, выпуклость или утолщение ногтей пластин (особенно больших пальцев стоп, указательных пальцев);
- 2) отсутствие или гипоплазия надколенников в сочетании с другими костными аномалиями — гипоплазией проксимальных головок лучевых, подвздошных костей с патологическими их выступами, деформацией стопы («конская стопа»);
- 3) сгибательная контрактура суставов (особенно локтевых);
- 4) глазная патология (глаукома, страбизм, птоз и др.);
- 5) патология почек (протеинурия, микрогематурия, НС, развитие ХПН).
Базальная мембрана клубочков утолщена, канальцы атрофируются, склероз в мезангии. Специфического лечения нет.

Варианты почечного кистоза представлены в табл. 147.

Таблица 147

Основные варианты почечного кистоза

Нозологическая форма; тип наследования	Основные клинические признаки	Морфологические особенности патологии, в частности, почек
1	2	3
Поликистозная болезнь детского типа; аутосомно-рецессивный ген картирован на 6-й хромосоме. Частота от 1:6000 до 1:40 000	Неонатальная форма: олигогидроамнион; может быть лицо Поттер (см. выше); большой живот (нередко в форме «сливового живота»), увеличенные почки; олигурия, макро-, микрогематурия; ацидоз; протеинурия; гепатомегалия; гипоплазия легких; пневмоторакс. Смерть в раннем возрасте. Ювенильная форма: начало после 2 лет, доминируют признаки портальной гипертензии, но может быть и прогрессирующее ухудшение тубулярной функции: ацидоз, гипонатриемия, протеинурия; ХПН у взрослых. Лечение симптоматическое	Кисты 90% дистальных канальцев и собирательных трубочек, фиброз печени (неонатальная форма). Кисты в мозговом слое (20% нефронов), кистоз и фиброз печени (ювенильная форма). УЗИ диагностика возможна антенатально с 20-й недели
Поликистоз почек взрослого типа; аутосомно-доминантный; ген картирован на 16-й хромосоме (85–90% всех больных) и на 4-й хромосоме. Частота от 1:400 до 1:1000	Обычно болезнь проявляется у взрослых, но и у детей возможны гематурия, ацидоз, гипонатриемия, гипотония, затем гипертензия; увеличение размеров почек, диагноз очевиден при УЗИ, ХПН. Лечение — поддерживающее, трансплантация почек. Нередко есть пороки сердца, коарктация аорты	Кисты большого размера, деформирующие линии почек и чашечек, поражены проксимальные канальцы, собирательные протоки. У 1/3 имеется поликистоз печени, у 10% — поджелудочной железы. Возможны аневризмы мозговых артерий, грудной и брюшной аорты
Микрокистоз почек (врожденный нефротический синдром финского типа); аутосомно-рецессивный; ген локализован на 19-й хромосоме	Встречается в Карелии, Ленинградской области, Эстонии. Плацента велика (более 40% массы тела ребенка), много стигм дизэмбриогенеза, асфиксия при рождении, селективная протеинурия, гипопроteinемия чаще с первых дней жизни, но отеки развиваются позже, частые инфекции, прогрессирующая ХПН. В амниотической жидкости высокий уровень α -фетопротеина. Может помочь трансплантация почки, но после нее возможен вновь НС	Кистоз проксимальных канальцев, вероятно, иммунопатологического генеза
Медуллярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони); аутосомно-рецессивный	Начало болезни чаще в возрасте 2–7 лет: полиурия и полидипсия, жажда, анемия, отставание в росте и массе тела, метаболический ацидоз, потеря с мочой солей (Na, K, Ca) и отсюда гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия. Гипоизостенурия. Осадок мочи без особенностей. Могут быть другие пороки развития. Прогрессирующая ХПН. Иногда начинается у подростков и взрослых или сочетается с аномалиями сетчатки (синдром Сениора). Лечение симптоматическое. Показана трансплантация почек	Кистоз мозгового слоя почек и атрофия проксимальных канальцев, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, корковое вещество истончено, почки маленькие. Оптимальный метод диагностики — тонкослойная компьютерная томография почек или ядерно-магнитно-резонансное исследование

Окончание табл. 147

1	2	3
Мультикистозная почка; полигенный	Объемное образование в животе, рентгенологически немая почка с одной стороны. ПЕН. Лечение хирургическое	Тотальная почечная дисплазия
Губчатая почка (болезнь Какки—Риччи); аутосомно-рецессивный	Бессимптомное течение или гематурия, боли в животе, ПЕН, МКБ. Чаще двусторонний процесс. Может быть причиной ХПН. Показана трансплантация почки	Множественные мелкие кисты дистальных канальцев
Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля; аутосомно-рецессивный	Ожирение, гипогенитализм, олигофрения, пигментный ретинит, полидактилия, ПЕН, протеинурия, гематурия, канальцевая недостаточность. Лечение симптоматическое	Кисты в корковом слое почек, другие аномалии мочевой системы
Синдром Зольвегера; аутосомно-рецессивный (ген на 7-й хромосоме)	Клиника несовместимых с длительной жизнью аномалий легких, печени, почек, сердца у ребенка с обилием стигм дизэмбриогенеза. Лечение симптоматическое	Кисты в корковом слое и клубочковые кисты

Наследственный нефрит. Синдром Альпорта

Впервые описан в 1927 г. Альпортом как сочетание наследственного нефрита с глухотой. Описано 6 вариантов синдрома Альпорта, которые наследуются по сцепленному с X-хромосомой доминантному или рецессивному типу (ген картирован на длинном плече X-хромосомы q22, ответственен за синтез 4A5 коллагена), или аутосомно-доминантному, или аутосомно-рецессивному типу (ген картирован на 2-й хромосоме).

Патогенез

В основе болезни лежит нарушение образования трехспиральной структуры коллагена IV типа, в том числе базальных мембран клубочков, аналогичных структур уха и глаза. При морфологических исследованиях выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативные, мезангио-пролиферативные изменения, атрофию и дистрофию канальцев, интерстициальный фиброз. Во внутреннем ухе находят потерю нейронов и волосяных клеток, атрофию спиральных связок, поражения VIII пары черепно-мозговых нервов, Кортиева органа. Со стороны глаз с разной частотой обнаруживают снижение остроты зрения, передний лентиконус, пятна на сетчатке, кератоконус, катаракту. При биохимических исследованиях мочи характерно преобладание дерматансульфата, глюкозилгалактозилосолизина при уменьшении экскреции оксипролина. У части больных обнаружены также снижение уровня в крови IgA, T- и B-лимфоцитов, фагоцитарной активности.

Клиника

Отмечается выраженный клинический полиморфизм. Наиболее характерным является гематурия, протеинурия, периодическая бактериурия, сниже-

ние слуха. Первые признаки синдрома Альпорта появляются обычно в возрасте 5–10 лет. Выраженность мочевого синдрома поначалу минимальна, нет нарушений функции почек. В дальнейшем постепенно появляются и неуклонно нарастают явления ХПН (более быстро и тяжело у лиц мужского пола). Снижение слуха может развиваться еще до появления почечной патологии. В начале это нейросенсорное снижение слуха высоких тонов, далее — низких, переходящее из звукопроводящей в звуковоспринимающую тугоухость. Могут быть также миастения, потеря памяти и интеллекта, тромбоцитопения. В семьях больных описаны лица с изолированной тугоухостью, доброкачественной гематурией.

Диагноз

Важно составление родословной и обнаружение лиц как с сочетанием нефрита и глухоты, так и с доброкачественной гематурией, тугоухостью, ХПН. Диагноз подтверждают при биопсии почек, обнаружении в моче D/L-3-гидроксипролина, глюкозилгалактозилоксилизина. У части больных выявляют сужение прилоханочного отдела мочеточника, удвоение, незавершенный поворот почек.

Лечение

Назначение глюкокортикоидов и цитостатиков неэффективно и лишь ухудшает прогноз. Диета высококалорийная в соответствии с возрастом и функциональным состоянием почек. Показано раннее выявление и активное лечение как мочевой инфекции, так и хронических очагов инфекции, последовательные курсы «трофических» препаратов — АТФ, кокарбоксилазы, пиридоксина, ксидифона, витаминов А, Е, В5, В15 и др., фитотерапия. Некоторые авторы описывают положительный эффект от применения делагила в дозе 5–10 мг/кг в сутки в течение 6–12 мес, левамизола (2,5 мг/кг в сутки 2–3 раза в неделю в течение 4–6 нед). При начальных признаках ХПН показана трансплантация почки, хотя у 1–5% после трансплантации может развиваться нефрит с антителами к базальной мембране клубочков.

Тубулопатии (ТП)

ТП — группа заболеваний с нарушением мембранного транспорта различных веществ в почечных канальцах. Различают первичные ТП, при которых транспорт тех или иных веществ нарушен преимущественно в мембранах почечных канальцев, и вторичные ТП, когда канальцевые поражения — составная часть либо общего дефекта обмена веществ в организме, либо болезней клубочков и других частей почки, распространившихся на канальцы. Первичные ТП, как правило, — основной диагноз (редко конкурирующий, сопутствующий), вторичные — осложнение основного заболевания.

Основными проявлениями тубулопатий являются расстройства водно-электролитного обмена (обезвоживание, дефицит в организме электролитов)

и кислотно-основного состояния (КОС), поражения интерстициальной ткани почек (интерстициальный нефрит — ИН) с последующими нарушениями клубочкового аппарата, в совокупности приводящими к хронической почечной недостаточности (ХПН), уролитиазу.

В данном разделе кратко изложены сведения об основных ТП. При первичных ТП ведущим патогенетическим звеном нарушений могут быть:

- 1) изменения структуры мембранных белков-носителей;
- 2) энзимопатии — наследственно обусловленная недостаточность ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт;
- 3) изменение чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов;
- 4) изменения общей структуры цитомембран клеток.

Почечная глюкозурия (почечный глюकोдиабет). Связана с наследственным дефектом ферментных систем проксимальных канальцев, обеспечивающих реабсорбцию глюкозы. Частота болезни 2–3 на 10 000 детей, наследование по аутосомно-доминантному, реже аутосомно-рецессивному типу, ген картирован на 6-й хромосоме (6p21). В отличие от сахарного диабета почечная глюкозурия характеризуется следующими особенностями:

- 1) повышенная экскреция глюкозы (от 2–5 до 100 г в сутки) наблюдается при нормальном содержании сахара в крови;
- 2) степень глюкозурии не зависит от поступления глюкозы с пищей, одинакова днем и ночью;
- 3) сахарная кривая после нагрузки глюкозой не выявляет отклонения от нормы.

Экскреция моносахаров с суточной мочой у здоровых детей составляет 150–200 мг.

Клинические проявления патологии бывают лишь при тяжелых гипогликемиях: мышечная слабость, чувство голода, полиурия, иногда задержка физического развития, а при длительном голодании — ацетонурия, гипокалиемия. Для диагностики заболевания важно идентифицировать выводимый сахар как глюкозу.

Дифференциальную диагностику заболевания проводят между сахарным диабетом, фруктозурией, пентозурией, канальцевым некрозом почек, вариантами глюкозоаминофосфатного диабета.

Специального лечения заболевание, как правило, не требует, но важно рационально построить диету, не допуская как избытка, так и недостатка углеводов, предупреждая гипогликемию.

Прогноз — благоприятный.

Фосфат-диабет. В основе заболевания лежит снижение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Наследуется по доминантному, сцепленно-

му с X-хромосомой (Хр22) типу с пониженной клинической экспрессивностью у женщин. По данным Прадера, частота заболевания составляет 1 на 25 000 новорожденных.

Патогенез фосфат-диабета пытаются объяснить:

- 1) повышенной чувствительностью эпителия канальцев почек к паратгормону;
- 2) первичным дефектом реабсорбции фосфатов в канальцах (энзимопатия);
- 3) синтезом в организме больного фосфатурических метаболитов витамина D;
- 4) дефектом синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Клиническую картину, диагноз и лечение см. главу 5.

Дифференциальный диагноз проводят с другими вариантами гипофосфатемического рахита, наследуемыми по аутосомно-доминантному типу (заболевание проявляется у детей старше 3 лет и клинически протекает более мягко, чем фосфат-диабет); аутосомно-рецессивному типу (характеризуется выраженной тяжестью скелетных аномалий, мышечной слабостью, гипокальциемией, незначительной фосфатурией и обусловлено нарушением абсорбции фосфора в кишечнике). Описан вариант гипофосфатемического рахита с повышенной чувствительностью к витамину D и развитием гипervитаминоза при лечении этим витамином. Поэтому непременным условием терапии витамином D является периодическое проведение пробы Сулковича и при резком положительном ее результате, полученном дважды, — отмена витамина D.

Синдром Дебре—де Тони—Фанкони (глюкозофосфатаминовый диабет, нанизм с витамин D-резистентным рахитом). В типичной форме проявляется как рахитоподобные деформации скелета в сочетании с симптомами недостаточности проксимальных канальцев (глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, бикарбонатурия). Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу с различной степенью экспрессивности (некоторые авторы считают, что наследование имеет аутосомно-рецессивный характер). Описаны «неполные формы» синдрома Дебре—де Тони—Фанкони: сочетание рахитоподобных остеопатий с аминофосфатурией или фосфатглюкозурией, глюкозоаминоацидурией. При гистологическом исследовании почек находят уплощение эпителия проксимальных извитых канальцев, тонкий проксимальный сегмент, получивший название «лебединой шеи», атрофию, склероз клубочков, интерстициальный фиброз. Согласно гипотезе де Тони, в основе патогенеза заболевания лежит ферментативный дефект в цикле Кребса и, следовательно, энергетическая недостаточность канальцев эпителия.

Первыми признаками заболевания, возникающими у большинства детей во втором полугодии или на 2-м году жизни, являются слабость, вялость, потеря аппетита, нередко рвота, субфебрилитет, гипотрофия, задержка роста и

умственного развития, мышечная гипотония и артериальная гипотензия, гипорексия, жажда, полиурия, запоры, симптомы дегидратации, частые инфекционные заболевания. Позднее обнаруживают костные изменения: остеопороз, искривления трубчатых костей (вальгусная деформация нижних конечностей), частые переломы костей, кифоз, далее — хроническая почечная недостаточность.

В крови обнаруживают гипофосфатемию, гипокалиемию, ацидоз; повышается активность щелочной фосфатазы. В моче — гипераминоацидурия (аланин, аргинин и др.), фосфатурия, глюкозурия, натрийурия, калийурия.

Клинико-лабораторный симптомокомплекс синдрома Дебре—де Тони—Фанкони может быть проявлением как идиопатической формы синдрома, так и вторичным при целом ряде других врожденных метаболических нарушений: цистиноз, непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, гликогеноз, синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром), болезнь Вильсона. Кроме того, возможны и приобретенные формы синдрома — отравления тетрациклином с истекшим сроком хранения, свинцом, ртутью, кадмием. Исходя из этого ясно, что внутри самого синдрома Фанкони необходим дифференциальный диагноз самых разных болезней.

Лечение состоит в назначении больших доз витамина D (25 000–100 000 МЕ в сутки или кальцитриола 0,5–1,5 мкг в сутки), коррекции ацидоза (назначение гидрокарбоната натрия или цитратов в прописи Олбрайта) и недостатка калия, диеты с высоким содержанием белка (ограничивают серосодержащие аминокислоты), а также кальция и фосфора, анаболических стероидов.

Дифференциальную диагностику проводят с рахитом, остеопатиями при хронической почечной недостаточности, почечным тубулярным ацидозом, цистинурией, фосфат-диабетом, цистинозом.

Прогноз неблагоприятен. Большинство больных, если не сделана трансплантация почки, умирают от ХПН в возрасте до 15 лет.

Глицинурия — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с нарушением реабсорбции глицина в почечных канальцах и выраженной глицинурией (более 1 г в сутки при норме 100–200 мг). Клинически характеризуется упорной лейкоцитурией, нефролитиазом (кальциево-оксалатные камни). Описаны больные с поражением глаз в виде атрофии и дегенерации клетчатки, развитием ХПН. Вторичные глицинурии возможны при медикаментозных поражениях почек, диффузных гломерулонефритах, пиелонефрите. Специфическое лечение не разработано.

Иминоглицинурия (синдром Жозефа) — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание с нарушением канальцевого транспорта аминокислот (в моче много пролина, гидроксипролина, глицина). Клинически проявляется судорогами, снижением слуха, задержкой психомоторного и полового развития, нефролитиазом, протеинурагией, развитием ХПН. Специфическое лечение не разработано.

Цистинурия — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание с повышенным выделением с мочой цистина и структурно сходных с ним лизина, орнитина, гомоцистина, дисульфидцистина, аргинина. Цистин в организме синтезируется из метионина. Выделены три формы болезни по характеру нарушений абсорбции цистина и лизина в кишечнике, хотя при всех повышено выделение цистина с мочой. *Клиническая картина* гетерогенна и зависит от формы болезни. Уже на первом году может отмечаться задержка физического развития, лейкоцитурия, протеинурия, беспокойство перед мочеиспусканием, повышение температуры тела. Типично раннее присоединение пиелонефрита, развитие нефрокальциноза. В то же время существуют формы, при которых болезнь проявляется в старшем школьном возрасте и позднее: почечные колики, боли в животе, нефрокальциноз, интерстициальный нефрит.

Диагноз основан на выявлении кристаллов цистина при микроскопии осадка мочи, при нефробиопсии. *Лечение* сводится к ограничению в диете продуктов, богатых серусодержащими аминокислотами (творог, сыр, яйца, бобы, рыба), периодически картофельно-капустной диете, обильному питью с доминированием щелочных растворов (цистиновые камни образуются в кислой среде), а также курсам пенициллина (купренила), назначению мембраностабилизаторов. Возможен чрезкожный локальный хемолитиаз за счет введения N-ацетилцистеина при нефростомии.

Дифференциальный диагноз проводят с цистинозом (см. главу 18).

Ксантинурия — наследственное заболевание (тип наследования аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный), в основе которого лежит дефицит ксантиноксидазы, катализирующей окисление ксантина и гипоксантина с последующим образованием мочевой кислоты, повышенным выделением этих метаболитов с мочой и образованием ксантиновых камней в моче. В крови и в моче резко снижены уровни мочевой кислоты. Клинически типична мочекаменная болезнь, прогрессирующий интерстициальный нефрит с развитием ХПН. Специфическое лечение не разработано, показана та же диета, что и при уратурии.

Почечный тубулярный ацидоз. Клинический синдром, лабораторно характеризующийся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов в крови и гиперхлоремией (а у большинства больных и гипокалиемией), что проявляется одышкой, обезвоживанием, рвотой, отсутствием аппетита, запорами, мышечной слабостью, нередко нефрокальцинозом и пиелонефритом. Первичный тубулярный ацидоз бывает двух видов: проксимальный (II тип) и дистальный (I тип). Классификация канальцевого ацидоза представлена в табл. 148. Проксимальный вариант поражения протекает более тяжело, чем дистальный, ибо в проксимальных канальцах реабсорбируется 85% профильтровавшегося бикарбоната, а в дистальном — остальные 15%. Практически весь профильтровавшийся калий, большая часть (65%) натрия

Классификация почечного канальцевого ацидоза

(Бергстейн Дж. М., 1994)

Проксимальный (II тип)	Дистальный (I тип)	Недостаточность минералокортикоидов (IV тип)
<i>Изолированный</i>	<i>Изолированный</i>	<i>Патология надпочечников</i>
<i>Спорадический</i>	<i>Спорадический</i>	$(\downarrow A, \uparrow P)$
<i>Наследственный</i>	<i>Наследственный</i>	Болезнь Аддисона
<i>Синдром Фанкони</i>	<i>Вторичный</i>	Врожденная гиперплазия
<i>Первичный</i>	<i>Интерстициальный нефрит</i>	Первичный гипоальдостеронизм
<i>Вторичный</i>	<i>Обструктивный</i>	
<i>Наследственный</i>	<i>Пиелонефрит</i>	Гипоренинемический
<i>Цистиноз</i>	<i>Отторжение трансплантата</i>	<i>гипоальдостеронизм</i>
<i>Синдром Лове</i>	<i>Нефропатия при серповидно-клеточной анемии</i>	$(\downarrow A, \downarrow P)$
<i>Галактоземия</i>	<i>Волчаночный нефрит</i>	Обструкция
<i>Фруктоземия</i>	<i>Нефрокальциноз</i>	Пиелонефрит
<i>Тирозинемия</i>	<i>Цирроз печени</i>	Интерстициальный нефрит
<i>Болезнь Вильсона</i>	<i>Эллиптоцитоз</i>	Сахарный диабет
<i>Медуллярный кистоз</i>	<i>Медуллярная губчатая почка</i>	Нефросклероз
<i>Приобретенный</i>	<i>Токсины</i>	<i>Псевдогипоальдостеронизм</i>
<i>Соли тяжелых металлов (ртуть, свинец)</i>	<i>Амфотерицин В</i>	$(\uparrow A, \uparrow P)$
<i>Тетрациклин с истекшим сроком хранения</i>	<i>Литий</i>	
<i>Диакарб</i>	<i>Толуен</i>	
<i>Протеинурия</i>	<i>Амилорид</i>	
<i>Интерстициальный нефрит</i>		
<i>Гиперпаратиреоз</i>		
<i>Витамин-D-дефицитный рахит</i>		

Примечание: А — альдостерон, Р — ренин.

и кальция, фосфора также реабсорбируется в проксимальных канальцах, а потому при тубулопатиях II типа чаще встречаются расстройства электролитного обмена, рахитоподобные поражения костей, другие тубулярные дефекты, но при I типе ацидоза более част нефрокальциноз. Основные клинико-лабораторные критерии канальцевого ацидоза I и II типа представлены в табл. 149.

Для дифференциальной диагностики двух вариантов ацидоза можно использовать показатель, называемый «анионный пробел» = $Na^+ + K^+ - Cl^-$. Если указанная разница концентраций в моче отрицательна, то это предполагает адекватную экскрецию аммония, что возможно при гиперхлоремическом метаболическом ацидозе, при диарее, а также проксимальном тубулярном ацидозе. Если «анионный пробел» положительный, то вероятен дистальный тубулярный ацидоз, кетоацидоз. Подчеркнем, что «анионный пробел» в крови у этих детей менее 15 ммоль/л (при обоих вариантах ацидоза), то есть это «не-

Таблица 149

Основные признаки почечного тубулярного ацидоза I и II типа (Ю. Е. Вельтишев)

Признак	Тип I, дистальный синдром Баттлера—Олбрайта	Тип II, проксимальный Лайтвуда
Ацидификация мочи	Всегда нарушена, pH не бывает ниже 6,5 (чаще с рождения)	Не нарушена, pH бывает ниже 6,5
Экскреция H ⁺ (титруемая кислотность, аммоний)	Всегда нарушена (резко снижена)	Не нарушена, адекватная пищевому режиму
Почечный порог реабсорбции ионов бикарбонатов	Норма (23 ммоль/л)	Резко снижен (менее 19–20 ммоль/л)
Экскреция бикарбонатов с мочой	Нормальная (0–2% профильтрованного количества)	Резко повышена (около 10% профильтрованного количества)
Наследственность	Аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования	При первичной форме X-сцепленный, рецессивный, может возникать спорадически, болеют мальчики раннего возраста. Чаще вторичный
Клиника	Бледность кожи, анорексия, отставание в росте, мышечная гипотония, запоры, рахитоподобные изменения костей, кризы обезвоживания и полиурии, гиперкальциурия, гиперкальциурия (10–20 мг/кг, при норме 1–4 мг/кг в сутки), нефрокальциноз и уrolитиаз, пиелонефрит, щелочная реакция мочи и постоянный дефицит оснований в крови. ИН, ХПН, но при раннем правильном лечении прогноз может быть неплохой	У ребенка 3–18 мес: снижение аппетита, рвота, подъемы температуры тела неясного генеза, отставание в развитии; возможны полидиспсия, полиурия, рахитические изменения костей, рвота, запоры, вальгусная деформация костей, снижение резистентности к инфекции, гиперхлорурия. Прогноз неясен, но описано спонтанное выздоровление
Лечение	Ежедневно внутрь бикарбонат натрия (2–3 ммоль/кг), 10% растворы цитрата калия и натрия (2–3 мл/кг в день), при гиперкальциурии — гипотиазид, при остеомаляции — витамин D ₂	Ежедневно внутрь бикарбонат натрия в дозе 10 ммоль/кг, препараты калия, гипотиазид на фоне коррекции ацидоза, цитратная смесь

дельта-ацидоз» (в крови «анионный пробел» высчитывают как разницу между суммами концентраций Na⁺ + K⁺, с одной стороны, Cl⁻ и HCO₃⁻ — с другой).

Почечный несахарный диабет (ПНД) — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой заболевание (ген картирован — Xq28) с нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону (АДГ, вазопрессин) и выделением большого количества мочи с низкой относительной плотностью (ОПМ, старое название — удельный вес мочи), с полиурией, гипостенурией. АДГ увеличивает реабсорбцию воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках посредством повышения в них синтеза циклического 3,5-АМФ. При I типе ПНД в ответ на введение экзогенного АДГ не только не происходит увеличения ОПМ, сокращения диуреза, но и не увеличивается секреция с мочой 3,5-АМФ, тогда как при II типе — увеличение экскреции с мочой 3,5-АМФ происходит, а изменений ОПМ нет.

Болеют преимущественно мальчики, хотя у их матерей и находят сниженную чувствительность к экзогенному АДГ, то есть у женщин понижена экспрессивность гена. Вторичный ПНД может быть осложнением ХГН, ХПН, ИН разного генеза.

Наследственный ПНД, как правило, проявляется с рождения или в первое полугодие жизни: полиурия, полидипсия, повторяющиеся периоды гипернатриемического обезвоживания, рвоты, снижение тургора кожи, запоры, гипотрофия, задержка роста. Может быть и задержка психомоторного развития. При тяжелом обезвоживании могут развиваться гипертермия («солевая лихорадка»), судороги.

Диагноз основан на данных родословной (болеют мужчины по материнской линии), анамнеза, клиники и характерных лабораторных данных (ОПМ очень низкая — 1,001–1,003). Типично отсутствие изменения ОПМ после внутривенного введения вазопрессина (0,01 ЕД/кг) в середине 2-часовой нагрузки 5% раствором глюкозы (275 мл/м² в час) внутривенно.

Дифференциальный диагноз основан на том, что при гипофизарном и других видах несахарного диабета, почечном солевом диабете, канальцевом ацидозе, нефронофтисе Фанкони чувствительность канальцев к АДГ сохраняется.

Лечение включает ограничение в диете поваренной соли до 30–35 мг на 1 кг массы тела в сутки (Na — 2–2,5 ммоль/кг в сутки) и увеличение количества жидкости (до 6–10 л/м² поверхности тела в сутки). Положительный эффект может оказать прием гипотиазида (2 мг/кг в сутки) и амилорида (0,3 мг/кг в сутки), индометацина (3 мг/кг в сутки). При таком лечении необходимо дополнительно давать внутрь 2–3 ммоль/кг в сутки калия и контролировать уровень калия в крови.

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм, рецепторный гипоальдостеронизм, синдром потери соли). Характеризуется низкой реабсорбцией натрия почечными канальцами вследствие низкой их чувствительности к альдостерону. Наследуют заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления отмечаются с первых дней жизни: полиурия, полидипсия, отсутствие аппетита, адинамия, ацидоз, гиперкалиемия, артериальная гипотензия. В дальнейшем у детей отмечаются недостаточное увеличение массы тела, задержка роста и психического развития, оксификации костей скелета. Диурез всегда достаточный, выделение с мочой натрия и альдостерона повышено, кетостероидов и оксикортикоидов — нормальное, а после нагрузки АКТГ повышается, что исключает гипоплазию надпочечников. В крови всегда обнаруживают гипонатриемию (ниже 130 ммоль/л) и гиперкалиемию. В моче уровень альдостерона резко повышен. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с первичными формами гипоальдостеронизма.

Лечение направлено на предупреждение тяжелых степеней гипонатриемии: назначают в день по 5 г поваренной соли. С ростом потребность ребенка в до-

полнительном введении поваренной соли уменьшается. Суточную нагрузку натрием можно рассчитывать (в миллимолях) по формуле:

$$x = (140 - n) \times \frac{1}{5} \text{ массы тела больного (в кг),}$$

где n — содержание натрия в сыворотке крови больного в ммоль/л.

Барттера синдром — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, чрезвычайно высокими величинами в крови уровней альдостерона и ренина (при нормальном артериальном давлении), повышенной экскрецией с мочой хлоридов, калия, простагландина E_2 , низкой агрегационной активностью тромбоцитов под воздействием коллагена. При биопсии почек находят гиперплазию юкстагломерулярного аппарата. Патогенез дефекта не ясен, считают, что первичным является нарушение реабсорбции хлоридов.

Клинически характерны: беременность у матери с наличием гидрамниона, преждевременные роды, с раннего детства плохой аппетит, рвоты, низкие прибавки массы тела и роста, мышечная слабость, запоры, полиурия, полидипсия, гипокалиемические судороги. В крови и моче выявляют вышеописанные нарушения. В дальнейшем дети отстают в физическом развитии, но при ранней диагностике и направленном на ликвидацию гипокалиемии и другом симптоматическом лечении адаптируются к болезни. Мы наблюдали ребенка с синдромом Барттера, диагностированным в периоде новорожденности, у которого в конце первого полугодия жизни развилась хлортерияющая диарея. Возможно развитие вторичного, транзиторного синдрома Барттера при муковисцидозе, лекарственных отравлениях, шоке, ИН. Лечение при синдроме Барттера сводится к назначению индометацина (1 мг/кг массы тела 3 раза в день) вместе с препаратами калия и при необходимости — кальция и магния.

Синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром) — заболевание, наследуемое по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу (ген картирован на длинном плече X-хромосомы — $Xq26$). Заболевание характеризуется сочетанием мышечной гипотонии, катаракты, умственной отсталости и тубулопатии. Патогенез не вполне ясен. Следствием проксимальной тубулопатии являются генерализованная аминоацидурия, протеинурия, глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемический рахит, ацидоз.

Клинически характеризуется сочетанием симптомов поражения мозга, глаз и почек. Дети обычно блондины, со светлой кожей, голубыми склерами, низким расположением ушных раковин. Они отстают в физическом развитии и обычно имеют задержку или отставание психомоторного развития, резкую мышечную гипотонию, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, анорексию, запоры, периодические лихорадки неясного генеза. Иногда дети гиперактивны, агрессивны, имеют визгливый голос, гиперподвижность суставов. У подавляющего большинства больных развивается катаракта (чаще двусторонняя) или глаукома, рубцы на роговице, энофтальм. Тубулопатия приводит к рахитическим изменениям костей, постепенному развитию ХПН. Воз-

можен и нефротический синдром. Патогенетическая терапия не разработана, проводят лишь симптоматическое лечение.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОПН)

ОПН — клинический синдром различной этиологии с внезапной транзиторной или необратимой утратой гомеостатических функций почек, обусловленный гипоксией почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани. ОПН характеризуется нарушением выделения из организма воды, нарастающей азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным метаболическим ацидозом. Основным клиническим проявлением ОПН является олигурия — диурез менее $\frac{1}{3}$ от нормального или менее 300 мл/м^2 поверхности тела за сутки, то есть $10\text{--}12 \text{ мл/кг}$ в сутки или менее $0,5 \text{ мл/кг}$ в час. Исключение — новорожденные старше 7 дней и дети первого квартала жизни, когда олигурией считают уменьшение диуреза менее 1 мл/кг в час. Однако гомеостатические функции почек могут быть нарушены и при диурезе, равном и более 300 мл/м^2 в сутки — неолигурическая ОПН (острый интерстициальный нефрит, поражение аминогликозидами). Упомянутая величина — минимальное количество мочи, необходимое для выделения 600 мОсм осмотически активных веществ, образованных за сутки при нормальной диете и метаболизме. Анурия — диурез менее 60 мл/м^2 в сутки. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 5% нормы — ведущее патогенетическое звено ОПН.

Этиология

Различают преренальную, ренальную и постренальную (обструктивную) ОПН, хотя нередко один и тот же фактор, например, ишемия почки может выступать как преренальная, так и ренальная причина ОПН.

Преренальная ОПН (почечная гипоперфузия) может быть вызвана: гиповолемией и (или) гипотензией, обусловленными шоком любой этиологии (септический, геморрагический, ожоговый и др.), дегидратацией (рвоты, диарея, длительная и тяжелая лихорадка), массивным снижением коллоидно-онкотического давления крови (потери белка при экссудативной энтеропатии, нефротическом синдроме); перитонитом и асцитом; застойной сердечной недостаточностью; лекарственными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, циклоспорин, амфотерицин В).

Ренальные причины ОПН следующие:

- 1) острый канальцевый некроз или тубулорексис — разрыв базальной мембраны канальцев (ишемия почки вследствие перечисленных преренальных причин, действия нефротоксинов — отравлений, в том числе ядовитыми грибами, лекарствами (например, аминогликозидами,

противоопухолевыми препаратами), свинцом, литием, диэтиленгликолем, ртутью и др.; поражения канальцев при дисметаболических нефропатиях, ИН, дисэлектролитемиях, тяжелом инфекционном токсикозе, внутрисосудистом гемолизе, ожогах, синдроме разможнения, обширных хирургических операциях, особенно на сердце, и др.);

- 2) внутрисосудистая блокада (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; системная красная волчанка и другие диффузные болезни соединительной ткани, васкулиты; тромбозы почечных сосудов новорожденных, а также в более старшем возрасте при НС);
- 3) гломерулонефриты (ОСГН, БПГН и др.);
- 4) первичный или вторичный интерстициальный нефрит (ИН);
- 5) обструкция канальцев (уратная, оксалатная, ксантиновая, сульфаниламидная нефропатии, пигментурия и др.);
- 6) структурные аномалии почек (агенезия, поликистоз, дисплазии почек).

Пострениальная ОПН возможна как следствие закупорки в мочевыводящих путях на разных уровнях при камнях, опухолях, сдавлениях, нейрогенном мочевом пузыре. У детей встречается редко — 1% всех ОПН.

У *новорожденных* причиной ОПН чаще являются тяжелая асфиксия и синдром дыхательных расстройств (транзиторная ОПН), структурные аномалии развития почек, тромбозы почечных сосудов, поражения почек при генерализованных внутриутробных инфекциях, сепсис.

У *детей раннего возраста* ОПН диагностируют чаще при инфекционных токсикозах, шоках разной этиологии, ДВС-синдроме, тяжелых электролитных нарушениях.

В *дошкольном возрасте* наиболее частыми причинами ОПН могут быть интерстициальные нефриты (инфекционные, лекарственные, отравления и др.), шок, вирусные поражения почек, кишечные инфекции.

У *школьников* как наиболее частые причины ОПН выделяют БПГН, шок разной этиологии (ожоговый, травматический, трансфузионный, септический и др.), ДВС-синдром, кишечные инфекции.

Патогенез

До сих пор остается неясным многое в патогенезе ОПН, в частности, несоответствие между умеренными морфологическими изменениями в почках и степенью нарушения их функции при ОПН.

ОПН и развивается вследствие резкого снижения СКФ (менее 5–10% от нормальной), и кардинальным нарушением при ОПН является дисфункция канальцев. Она есть при любой причине ОПН. При этом чем дольше держится ОПН, тем грубее канальцевые нарушения. Если при ОПН преренального генеза и гиповолемия, и артериальная гипотензия ликвидированы или хорошо корригированы, то при недлительной ОПН функция почки может быстро

восстановиться. Если ОПН была длительной, то канальцевые нарушения поддерживают дефект функции почек и после коррекции гиповолемии или гипотензии. Отсюда крайне важна скорость дифференцированной помощи больному с ОПН.

Если патогенез снижения СКФ при преренальных причинах ОПН более или менее понятен, то при острых тубулярных некрозах и тубулорексисе лишь обсуждается. Полагают следующие возможные патогенетические звенья:

- 1) «утечка» плазмы в мезангиум, интерстиций и сдавление клубочков;
- 2) нарушение всасывания хлорида натрия в проксимальном и дистальном канальцах приводит к тому, что в области плотного пятна он может стимулировать высвобождение ренина и ангиотензина, что и приведет к уменьшению кровотока в клубочке;
- 3) обструкция канальцев некротическими массами и цилиндрами приводит к повышению канальцевого давления, снижению фильтрационного давления, следовательно к падению СКФ, олигурии;
- 4) в почках при тубулонекрозах синтезируются в основном вазоконстрикторные простагландины (тромбоксан A_2 и др.), а синтез вазодилаторных снижается (E_2 , простаглицлин и др.). Это свидетельствует о крайней опасности назначения нестероидных противовоспалительных средств (аспирин, индометацин и др.) при ОПН и даже олигуриях.

Патогенез олигурии при ОПН приведен на рис. 86. Из рис. 87 видно, что в олигурическую стадию ОПН потребление почками кислорода и почечный кровоток составляют 20–25% и менее от нормы, а СКФ и секреторная функция почек, судя по выделению парааминогиппуровой кислоты, снижены еще более резко.

Клиническая картина

Течение ОПН обычно делят на четыре стадии: начальную (преданурическую — функциональная почечная недостаточность), олигоанурическую, стадию восстановления диуреза с развитием полиурии и выздоровление. *Начальная стадия* клинически определяется теми заболеваниями, которые привели к ОПН, но поражение почек проявляется через 1–2 дня снижением диуреза. Повышения уровня в крови азотистых шлаков, калия (типичные признаки следующих стадий ОПН) обычно не наблюдают. Относительная плотность мочи в этом периоде может быть высокой. Согласно Э. К. Цыбулькину, выраженная централизация кровотока при шоке любой этиологии, продолжающаяся более 4 ч, приводит к прогрессивному ухудшению функции почек в ближайшие 12–24 ч, а присоединение тромбгеморрагического синдрома уже в течение 2 ч вызывает олигурию, сопровождающуюся макрогематурией с последующей продолжительной анурией. Молниеносное начало олигоанурического периода наблюдают при гемотрансфузионном шоке. Преданурический период при инфекционных токсикозах может длиться и несколько дней.

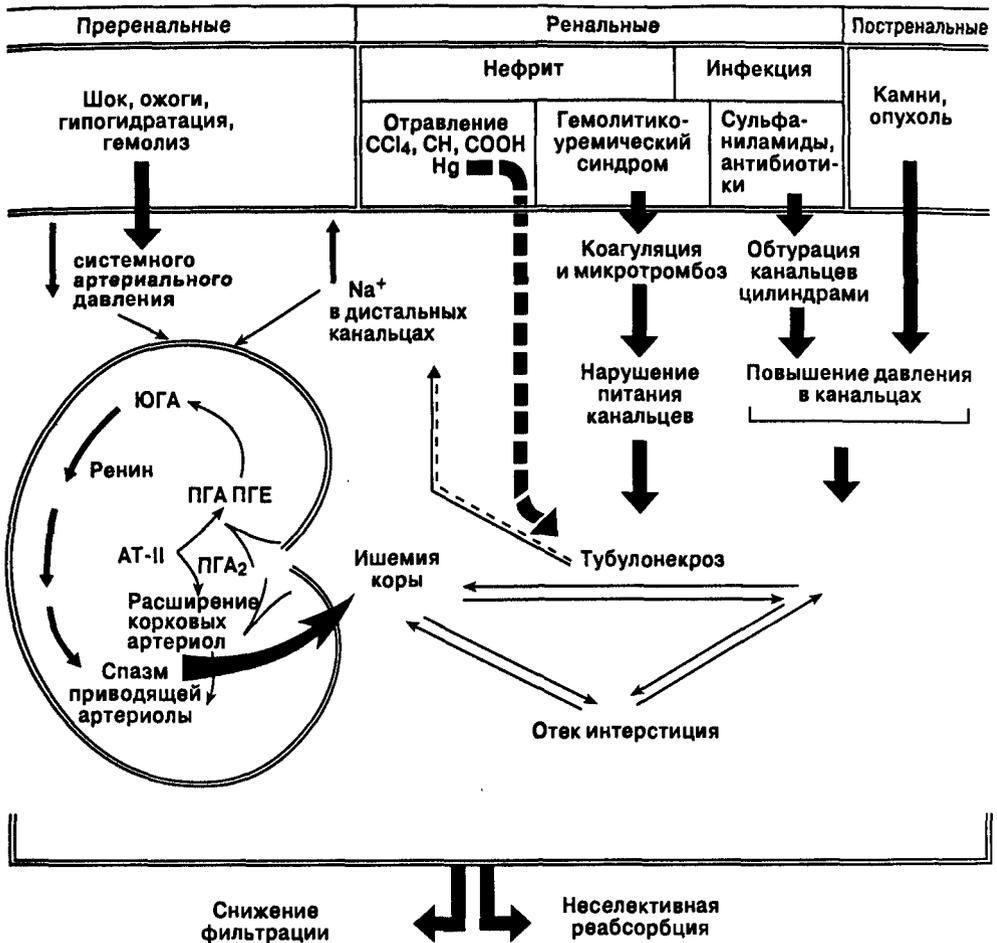


Рис. 86. Патогенез олигурии при ОРН.

Олигоанурическая стадия, наряду с резким снижением диуреза (менее 25% нормы при низкой относительной плотности мочи — 1,005–1,008), характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния больного, появлением бледности с иктеричным оттенком (иногда и геморагий на коже, зуд), адинамией, головной боли, слабости, тошноты, рвоты, диареи, тахикардии (чаще при сниженном артериальном давлении, особенно диастолическом, но в конце концов развивается гипертензия; появление различных нарушений ритма сердца и проводимости — экстрасистолии, блокады). Характерно появление шумной одышки — следствие метаболического ацидоза и токсемии (типичны различные виды аномалий дыхания — чейн-стоксово, куссмаулевское), судорог, резких болей в животе, отека легких; характерна нарастающая анемизация, возможна тромбоцитопения. Клинические проявления азотемии — бес-

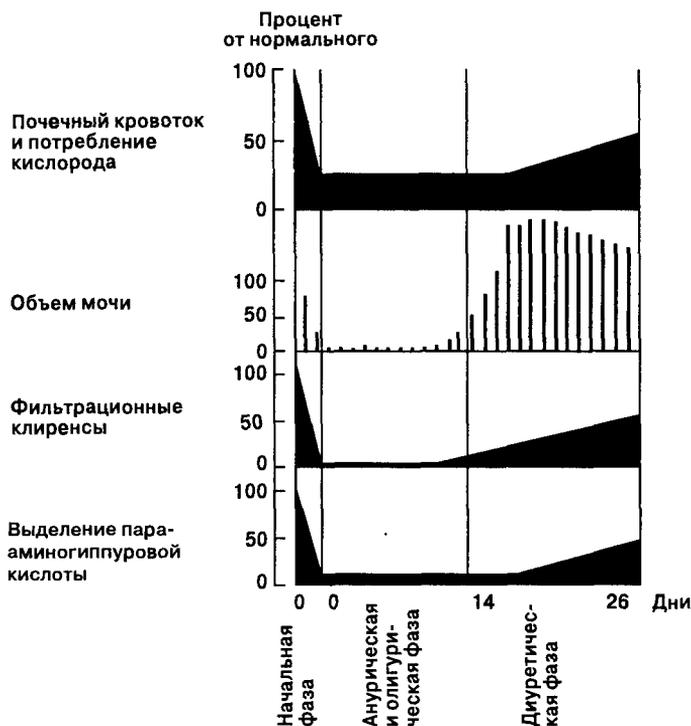


Рис. 87. Нарушения гемодинамики и функции почек в развитии ОПН (К. Браун, О. Мунк).

покойство, кожный зуд, тошнота, рвота, анорексия, расстройство сна, стоматиты, колиты, гастриты. Выделением азотистых шлаков через желудочно-кишечный тракт и объясняются тошнота, рвота, метеоризм, диарея. В этот период могут быть резко выражены признаки гиперкалиемии (мышечная слабость, аритмии, остановка сердца), перегрузки жидкостью (отек соска зрительного нерва, гипертензия, увеличение сердца, ритм галопа, чрезмерное увеличение массы тела, отек легких, периферические отеки). При отсутствии помощи ОПН приводит к коме, смерти. Внепочечные проявления ОПН представлены в табл.150.

Стадия восстановления диуреза, когда восстановилась проходимость канальцев, клинически характеризуется увеличением диуреза, улучшением состояния больного, но так как функционально эпителий канальцев неполноценен, процессы реабсорбции и секреции несостоятельны: через 1–2 дня развиваются гипо- и изостенурия, гипосолемиа (гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагнемия, гипокальциемия). Полиурия может достигать 10 л в сутки.

Прогрессирует анемия. Одновременно вследствие нарушения функции полиморфноядерных нейтрофилов, угнетения гуморального и клеточного

Таблица 150

Клинические проявления экстраренальных синдромов олигоанурической стадии ОПН (Папаян А. В., Цыбульский Э. К.)

Экстраренальные синдромы	Клинические проявления	
	компенсация	декомпенсация
Синдром гипергидратации	Нарастание массы тела, периферические отеки	Полостные и висцеральные отеки; отек мозга с комой и судорогами; отек легких
Синдром уремической интоксикации		
— азотемический компонент	Запах аммиака изо рта, кожный зуд, беспокойство, анорексия, гастроэнтерит, нарушения сна	Уремическая кома
— ацидотический компонент	Ацидотическое дыхание, метаболический ацидоз	Декомпенсация системной гемодинамики, артериальная гипотензия
— электролитные расстройства	Слабость, апатия, тахикардия, артериальная гипертензия, изменение сухожильных рефлексов, псевдоменингеальные симптомы	Фибрилляция желудочков сердца, артериальная гипотензия, судороги, кома, парез кишечника
Повышение содержания среднемолекулярных уремических токсинов (олигопептидов)	Шунтово-диффузионная дыхательная недостаточность	Шокое легкое; декомпенсация системной гемодинамики

иммунитета почти закономерно наслаивается инфекция, в том числе грибковая. Инфекционные осложнения — одна из основных причин смерти больных с ОПН. В этой же стадии достаточно сложна коррекция перечисленных электролитных нарушений.

Полиурический период кончается тогда, когда диурез восстановился до нормы. Начальный (шоковый) период обычно длится 1–3 дня, олигурический — до 2–2,5 нед, восстановления диуреза (полиурический) — 1–6 нед и более, выздоровления — до 2 лет. Если олигурический период продолжается более 3–3,5 нед, очень велика вероятность кортикального некроза, что является плохим прогностическим признаком. Критериями выздоровления считают нормализацию концентрационной функции почек, исчезновение анемии.

Диагноз

Очень важно установить этиологию и тип ОПН, ибо это определяет лечение. Больного взвешивают 2 раза в день; учитывают диурез; измеряют артериальное давление; в крови определяют рН, уровень $p_a\text{CO}_2$, HCO_3^- , Na, K, Cl, Ca, P, азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов (в мазке ищут фрагментированные эритроциты — признак ДВС-синдрома); проводят бактериологическое исследование крови и мочи; в моче оценивают общий анализ, осмолярность, уровень креатинина и др. Кроме того, делают ЭКГ, коагулограмму и другие анализы в зависимости от клинической картины и предполагаемой этиологии ОПН. Полезно ультразвуковое обследование почек.

Лабораторные данные при ОПН (Дж. И. Леви)

Показатели	Преренальная		Ренальная		Постренальная
	Дети	Новорожденные	Дети	Новорожденные	
Na мочи (ммоль/л)	<20	<20-30	>40	>40	Варьирует, может быть >40
Фракционное выделение (Na _{фр} ,%)	<1	<2-5	>2	>2-5	Варьирует, может быть >2
Осмолярность мочи (мосм/л)	>500	>300-500	~300	~300	Варьирует, может быть <300
Индекс почечной недостаточности (ИПН)	<1	<2-5	>2	>2-5	Вариабелен
Отношение азота мочевины к азоту креатинина плазмы	>20	10	~10	10	Варьирует, может быть более 20
Ответ на объем*	Диурез	Диурез	Нет изменений	Нет изменений	Нет изменений
Ответ на фуросемид**	Диурез	Диурез	Нет изменений	Нет изменений	Нет изменений (диурез)
Анализ мочи	Нормальный	Нормальный	Эритроциты, лейкоциты, цилиндры, протеинурия	Эритроциты, лейкоциты, цилиндры, протеинурия	Вариабелен — нормальный
Анамнез	Диарея, рвоты, геморрагии, диуретики	Диарея, рвоты, геморрагии, диуретики	Гипотензия, аноксия, контакт с нефротоксинами	Гипотензия, аноксия, контакт с нефротоксинами	«Слабая» струя мочи, мал диурез
Осмотр	Признаки гиповолемии	Признаки гиповолемии	Гипертензия, отеки	Гипертензия, отеки	«Образование» в боку, растянутый мочевои пузырь

Примечания: $Na_{фр} = (Na_m / Na_{пл}) : (Kp_m / Kp_{пл}) \times 100$; ИПН = Na_m (ммоль/л) : $(Kp_m / Kp_{пл}) \times 100$; м — моча; пл — плазма; Кр — креатинин.

* В ответ на объем — изменения после внутривенного вливания в течение 60 мин 20 мл/кг массы тела изотонического раствора натрия хлорида.

** Доза фуросемида 2 мг/кг.

Данные, типичные для разных вариантов ОПН, представлены в табл.151. В крови обычны анемия, увеличенная СОЭ, а при биохимическом анализе — азотемия с увеличением концентрации остаточного азота (более 30 ммоль/л), азота мочевины (более 7,0 ммоль/л), креатинина (более 0,1 ммоль/л), гиперкалиемия (более 6 ммоль/л), гипокальциемия (менее 2 ммоль/л), гиперфосфатемия (более 1,8 ммоль/л), гипермагниемия (более 2 ммоль/л), гипохлоремия (менее 95 ммоль/л), гиперсульфатемия, декомпенсированный метаболический ацидоз (величина ВЕ — более 10 ммоль/л). При декомпенсированной ОПН имеется так называемый «дельта-ацидоз» с повышенным «анионным пробелом» (разница между концентрациями в сыворотке крови натрия + калия и уровнями хлора + бикарбонатов, в норме равна 15 ммоль/л). «Дельта»-ацидоз характерен также для кетоацидоза, лактатацидоза, любого шока, судорог и др., для отравлений этанолом, метанолом, железом, этилен-

гдиколем, салицилатами. В начале эти анализы делают 2 раза в день, затем ежедневно и далее — по показаниям.

Лечение

Зависит от периода ОПН. В начальном (преданурическом, шоковом периоде) основа лечения — *воздействие на этиологический фактор*. От активности лечения в этот период зависят степень гипоксии почечной ткани, возможность кортикального некроза, его сроки и тяжесть последующих периодов. Такими специфическими мероприятиями являются: восполнение объема циркулирующей крови при гиповолемии и шоке, назначение допамина в низких дозах при артериальной гипотензии для увеличения кровотока в почках, фуросемида — при застойной сердечной недостаточности (в комбинации с сердечными гликозидами в минимальной дозе), внутривенное введение альбумина при резкой гипопротейнемии, плазмаферез или гемосорбция — при отравлениях, переливание крови — при постгеморрагическом шоке, назначение антибиотиков при тяжелых инфекциях, плазмафереза при гемолитико-уремическом синдроме и болезни Мошковица и др. Терапию, направленную на восстановление диуреза, начинают с выяснения ответа на водно-солевую нагрузку: в течение 30 мин внутривенно капельно вводят изотонический раствор натрия хлорида в дозе 20 мл/кг. Если гиповолемия все же несомненна, а достаточного ответа на нагрузку нет, то можно внутривенно ввести 20% раствор маннитола, из расчета 0,2–0,4 г/кг массы тела (сухого вещества). При гиповолемии опасен фуросемид, но в то же время он стимулирует диурез при сердечной недостаточности (2 мг/кг внутривенно). Если ответа нет, то через 2 ч его вводят также внутривенно в двойной дозе. Для увеличения почечного кровотока прибегают к допамину (1–4 мкг/кг в мин), но при гипотензии дозу увеличивают (10 мкг/кг в мин).

Если у больного клинико-лабораторно диагностирована III стадия ДВС-синдрома, то после переливания свежезамороженной плазмы (источник антитромбина III, уровень которого обычно резко снижен) начинают гепаринотерапию. Оптимально гепаринотерапию проводить внутривенно капельно в начальной дозе 15 ЕД/кг в час. Если время свертывания крови по Ли–Уайту через 6 ч не удлиняется до 20 мин, то дозу увеличивают до 30–40 ЕД/кг в час, если же оно свыше 20 мин, то дозу уменьшают до 5–10 ЕД/кг в час. Отмену гепарина проводят постепенно, уменьшая дозу в течение 1–2 сут во избежание «рикошетного синдрома» и гиперкоагуляции. Полезен в этот момент дипиридамо́л. При тромбозах крупных сосудов почек рассматривают вопрос о назначении тромболитиков — урокиназы в дозе 200 ЕД/кг в час внутривенно капельно в течение суток при небольших тромбах, а у новорожденных в дозе 400 ЕД/кг в час в течение 24–78 ч (иногда дозу повышают даже до 50 000 ЕД/кг в час).

Олигоанурический период. Прежде всего следует решить, нет ли *показаний к диализу*. Ими являются уровни в сыворотке крови: мочевины — более 24 ммоль/л, калия — более 7 ммоль/л (при отеке мозга, легких — более

6,5 ммоль/л), фосфора — более 2,6 ммоль/л, рН крови — менее 7,2 и дефицит оснований — более 10 ммоль/л, а также суточный прирост в плазме крови мочевины — более 5 ммоль/л, калия — более 0,75 ммоль/л, креатинина — более 0,18 ммоль/л, анурия — свыше 2 сут, выраженная гипонатриемия (менее 120 ммоль/л), перегрузка жидкостью с отеком легких или мозга. Конечно, не все эти признаки могут быть у одного больного, но как показание к гемодиализу достаточно и двух. Технику гемодиализа рассматривают на курсе реанимации и интенсивной терапии.

Диета. В анурическую стадию больной не должен голодать, ибо это увеличивает распад собственных белков и азотемию. В диете необходимо ограничение белка, Na, K, P. Количество белка в суточной диете сначала 0,6 г/кг, количество углеводов увеличено до 18–20 г/кг. Молоко ограничивают из-за высокого содержания фосфора. Животные белки на время исключают. Можно использовать диету Джордано—Джиованетти. Расширение диеты зависит от динамики основных клинико-лабораторных показателей. При ежедневном диализе количество белка в диете 1–2 г/кг массы тела в сутки.

Жидкостная терапия зависит от уровней основных электролитов. При гипонатриемии суточное количество жидкости равно неощутимым потерям (300–400 мл/м², у новорожденных вдвое больше) + вчерашний диурез и патологические потери (со стулом, рвотами) — планируемые потери массы тела за сутки. Вливаемые растворы — глюкозо-солевые ($\frac{1}{5}$ от этого — коллоидные кровезаменители). При отсутствии рвот 60–70% суточного объема жидкости дают внутрь. Контроль массы тела дважды в день позволяет изменять водную нагрузку. Допустимы колебания массы тела 0,5% в сутки.

Метаболический ацидоз. Не допускать голодания (суточный калораж за счет углеводов и жира не должен быть менее 300 ккал/м²). 2% раствор гидрокарбоната натрия внутрь (0,12 г/кг сухого вещества), промывание желудка тем же раствором, 4% гидрокарбонат натрия капельно внутривенно за сутки в количестве, равном BE (ммоль/л) × массу тела (в кг) × 0,3.

При азотемии обязателен туалет слизистых оболочек полости рта, так как стоматиты и паротиты могут быть началом сепсиса, высокие сифонные клизмы с 1% раствором натрия хлорида, внутрь энтеросорбенты (вуален, полифепан в дозе 2–3 г/кг массы тела больного в сутки).

Гиперкалиемия — типичное проявление ОПН. Помогает контролю гиперкалиемии ЭКГ. Необходимо внутривенное введение глюконата кальция (10% раствор 2 мл/кг, ибо у этих детей часта и гипокальциемия), внутривенно 20% раствор глюкозы (4–5 мл/кг) с инсулином (1 ЕД на 5 г введенной глюкозы), назначение осмотического слабительного (сорбитол, ксилит), коррекция ацидоза гидрокарбонатом натрия.

Антибиотики — обязательная часть терапии, учитывая высокую частоту наслоения инфекционных процессов у таких больных. Антибиотики дают короткими курсами по 5 дней в половинной дозе от среднетерапевтической. Между курсами делают перерыв 1–2 дня. Не следует назначать нефротоксичные антибиотики и те, которые преимущественно выводятся почками (аминогликозиды, тетрациклины, метициллин, цефалоспорины I поколения и др.).

Детям, находящимся на гемодиализе, круг применяемых антибиотиков может быть расширен за счет тех, которые хорошо проходят через мембраны. Диуретики применяют в олигоанурической стадии только для того, чтобы выяснить ответную реакцию почек, и не более 1 раза в сутки (!) из-за возможной ототоксичности фуросемида. Сердечные гликозиды можно применять лишь по строгим показаниям и в минимальнейших дозах, так как при олигурии и ацидозе очень велика опасность кумулятивного действия на сердечную мышцу (нарушение ритма сердца). Гемодиализ не уменьшает опасности применения гликозидов.

Кровезаменители и белковые препараты при анурии противопоказаны. Продолжают терапию гепарином в минимальных дозах, иногда глюкокортикоидами. Следует учитывать, что глюкокортикоиды могут способствовать катаболизму, усиливать азотемию.

В период полиурии жидкость не ограничивают. Диету обогащают солями калия, кальция, магния, натрия, но ограничение белка еще необходимо. Гипонатриемия (менее 120 ммоль/л) — показание для введения концентрированных растворов хлорида натрия, гипокальциемия (менее 2 ммоль/л) — 10% раствора глюконата кальция по 1 мл/кг внутривенно. На область почек назначают электрофорез с нитрофуранами и препаратами, улучшающими почечный кровоток (никотиновая кислота, эуфиллин). При сохраняющейся азотемии показан гемодиализ.

Период выздоровления начинается тогда, когда кончилась полиурия, однако еще сохраняются гипо-, изостенурия, никтурия, мышечная слабость, утомляемость, анемия. Анемия специфического лечения не требует, так как по мере восстановления функции почек она проходит. Ребенок не посещает школу и детские учреждения с целью профилактики инфекций по крайней мере 3 мес. Категорически противопоказаны вакцинации, введение γ -глобулина и чужеродных сывороток, применение анальгина, сульфаниламидов, тетрациклинов, анаболических гормонов, усиливающих склероз почек. Показана фитотерапия. При интеркуррентных заболеваниях желательна ограничиться минимальной фармакотерапией.

Диспансерное наблюдение

Осуществляют в течение 2 лет: ежемесячные анализы мочи и крови, проба Зимницкого, контроль артериального давления; ежеквартально — биохимический контроль сыворотки крови (мочевина, электролиты, белковые фракции) в первые полгода, далее 1 раз в 6 мес. Выздоровлением считают отсутствие каких-либо отклонений от нормы в течение 2 лет и восстановление концентрационной функции почек. Рентгеноконтрастное обследование возможно лишь после выздоровления.

Прогноз

Зависит от причины ОПН, своевременности и адекватности терапии. Как правило, прогноз для жизни благоприятный. ОПН в ХПН не переходит.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — клинический симптомокомплекс, обусловленный уменьшением числа и изменением функции оставшихся действующих нефронов, что приводит к нарушению гомеостатической функции почек, в частности, снижению СКФ более чем на 50%. По рекомендации IV Европейского конгресса педиатров-нефрологов, ХПН следует диагностировать у детей с заболеваниями почек и мочевыводящих путей при наличии клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин на 1,73 м², уровня креатинина в сыворотке крови более 2 мг% (0,177 ммоль/л) и мочевины более 50 мг% (8,3 ммоль/л). При ХПН имеет место тотальное поражение функции почек с нарушением гомеостаза. Осмолярность мочи при ХПН снижается из-за уменьшения массы действующих нефронов.

Частота ХПН у детей Санкт-Петербурга 5 на 100 000 [Папаян А. В., Архипов В. В., 1997]. У детей до 5 лет наиболее частые причины ХПН (табл.152) — врожденные структурные, обструктивные аномалии, а после 5 лет — приобретенные болезни, такие как фокальный сегментарный гломерулосклероз, ХГН, гемолитико-уремический синдром, прогрессирующие наследственные нефропатии (наследственный нефрит, дисплазии почек и др.).

Таблица 152

Частота развития ХПН у детей при разных нефропатиях (М. С. Игнатова)

Нефропатия	Число больных	Частота ХПН, %
Гломерулонефрит	431	3,7
Пиелонефрит	709	0,8
Интерстициальный нефрит	97	3,0
Дисплазия почек	88	41,0
Наследственный нефрит	170	6,5
Тубулопатии	31	48,0
Дисметаболическая нефропатия, включая уролитиаз	223	0,4
Семейные нефропатии	70	5,7
Амилоидоз	4	50,0
Хромосомные болезни	7	33,0
Всего больных	1830	3,86

Патогенез

Прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов приводит к снижению резервных возможностей, прежде всего концентрационной способности почек.

При гибели менее 50% нефронов почечную недостаточность можно выявить лишь при функциональных нагрузках. При склерозе 75–80% нефронов наблюдается потеря способности к гипертрофии со стороны действующих нефронов, которые функционируют по принципу осмотического диуреза: сни-

жается концентрационная способность, развивается полиурия, повышенное количество электролитов (натрия и калия) теряется с мочой. Эту стадию рассценивают как функционально компенсированную ХПН. При прогрессировании заболевания, приведшего к ХПН и гибели более 90% нефронов, наступает стадия декомпенсации (терминальная), нарушение гомеостаза экстрацеллюлярной жидкости (ЭЦЖ). Возникают гиперазотемия, ацидоз, гипергидратация, электролитные расстройства (гиперкалиемия, приводящая, в частности, к сердечным аритмиям, гипокальциемия, гипонатриемия), олигоанурия.

Следует подчеркнуть, что независимо от причины ХПН ее прогрессированию способствует высокое содержание белка в диете и наоборот — низкобелковая диета задерживает прогрессирование ХПН. Персистирующая протеинурия и/или системная гипертензия любой этиологии также способствуют прогрессированию поражения почки за счет того, что повреждение эндотелия капилляров клубочков ведет к их склерозу. Несомненно, что медленные и латентные вирусные и другие инфекции (микоплазменные, хламидийная, герпетические, энтеровирусные и др.) способствуют прогрессированию ХПН как за счет непосредственного повреждения почки и мочевых путей, так и развития иммунопатологических процессов. Однако до сих пор конкретных данных об этом мало. Дисбактериозы кишечника, запоры, хроническая патология желудочно-кишечного тракта также могут вносить свой вклад в прогрессирование ХПН, прежде всего, за счет эндотоксикоза.

Генез наиболее важных синдромов при ХПН следующий:

азотемия — самый точный из общепринятых критериев дефекта азотывделительной функции почек — уровень креатинина в сыворотке крови, так как он мало зависит от экстраренальных факторов (голодание, количество белка в пище и др.);

электролитные расстройства развиваются в основном в связи с нарушениями функции канальцев, но лишь при уремии отмечается закономерность их нарушений — гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия и гипокальциемия, тогда как в более ранних стадиях ХПН у разных больных могут быть разнонаправленные изменения;

ацидоз обусловлен ограничением поступления кислых веществ в мочу, нарушением ацидо- и аммиогенеза канальцами, гиперхлоремией (у больных с наследственными и врожденными, особенно обменными, нефропатиями возможен и алкалоз);

анемия — низкий синтез эритропоэтинов в юкстагломерулярном комплексе, угнетение эритропоэза уремическими токсинами, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, нарушение белковосинтетической функции печени и дефицит железа, кровопотери с мочой;

остеодистрофии — снижение образования в почках 1,25-дигидроксикальциферола, синтеза кальцитонина, а отсюда низкое всасывание кальция в кишечнике; гипокальциемия и ацидоз, гиперфосфатемия стимулируют активность околотитовидных желез, повышается уровень

паратгормона, что, наряду с дефицитом кальцитонина, обеспечивает мобилизацию кальция из кости, остеодистрофию;

гипертензия вызвана, с одной стороны, дефицитом синтеза почкой простагландинов, гипергидратацией и гиперволемией, задержкой натрия, с другой — гиперпродукцией ренина в юкстагломерулярном аппарате, что при недостатке ингибитора или избытке акцелератора ренина в плазме приводит к образованию комплекса ренина и ангиотензиногена с образованием вначале неактивного вещества ангиотензина I, который под влиянием конвертирующего энзима переходит в вазопрессорное вещество — ангиотензин II.

Считают, что гиперфосфатемия и ацидоз развиваются при снижении СКФ менее 30%, а гиперкалиемия — если СКФ менее 10% от нормы, тогда как гиперкреатининемия — при СКФ менее 50%.

Классификация

Классификация ХПН предусматривает выделение 4 стадий:

I стадия — компенсированная (полиурическая) — уменьшение резервных возможностей почек (при применении нагрузочных проб) без нарушения гомеостатических констант (impaired renal function — IRF);

II стадия — субкомпенсированная — стадия неустойчивой гиперазотемии и анемии в сочетании с нарушением парциальных функций почек (chronic renal insufficiency — CRI);

III стадия — декомпенсированная — стадия отчетливых признаков ХПН (chronic renal failure — CRF);

IV стадия — терминальная, уремическая стадия со свойственной ей олигоанурией, поражением ряда органов и систем (end-stage renal disease).

Клиническая картина

В I стадии (полиурической) клиника определяется тем заболеванием, которое привело к ХПН (табл.153). Может выявляться никтурия.

Третья стадия характеризуется анорексией, нарастающими неврологическими изменениями (апатия, мышечная слабость или мышечные спазмы, чередующиеся с возбуждением, головные боли, ухудшение зрения, судороги, в том числе и как следствие тетании), сухостью и зудом кожи, гемorragиями и некрозами на коже и слизистых оболочках, диспепсией, болями в костях и суставах, деформацией костей, шумным дыханием, нарастающей симптоматикой отека легких и нарушений сердечно-сосудистой деятельности с брадикардией и гипертензией. В терминальной стадии появляются запах мочевины изо рта, стоматит, фарингит, перикардит и плеврит, отек легких и, наконец, развивается кома.

Таблица 153

Характеристика стадий ХПН и объем основных лечебных мероприятий (Папаян А. В., Архипов В. В., 1997)

<p>I стадия Компенсированная (impaired renal function — IRF)</p>	<p>Объем почечных функций составляет от 80 до 50% от нормы, а число функционирующих нефронов от 50 до 25% от нормы. При указанной потере функции почек значительного изменения в состоянии пациентов не отмечают, за исключением незначительного увеличения микропротеинурии и АД. Отличительной особенностью этого периода является отсутствие клинических симптомов ХПН до тех пор, пока количество функционирующих нефронов не уменьшится до 30%. Консервативное и оперативное лечение основного заболевания</p>
<p>II стадия Субкомпенсированная (chronic renal insufficiency — CRI)</p>	<p>Эта стадия характеризуется объемом почечных функций от 50 до 25% от нормы, а остаточное число нефронов составляет менее 30%. При этом отмечают нарушение толерантности к различным пищевым ингредиентам, нарушение всасывания Са. На этой стадии пациенты могут значительно хуже переносить интеркуррентные заболевания, а также такие состояния, как дегидратация, гиперкалиемия, ацидоз; значительно увеличивается риск развития ОПН в случае наличия дегидратации. У детей часто появляется задержка роста. На этой стадии процесса консервативные мероприятия направлены на сохранение остаточной функции почек</p>
<p>III стадия Декомпенсированная (chronic renal failure — CRF)</p>	<p>Объем почечных функций составляет менее 30%, а число нефронов менее 15% от нормы; часто отмечают остео дистрофию, анемию и гипертензию. Консервативная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений. Пациенты, строго соблюдающие режим консервативной терапии и диету, могут вести обычный образ жизни на фоне остаточной функции почек. Ведется подготовка к терапии диализом</p>
<p>IV стадия Уремия (end-stage renal disease)</p>	<p>Это симптомокомплекс, ассоциированный с анорексией, тошнотой, слабостью. При отсутствии лечения появляются рвота, судороги, кома и желудочно-кишечные кровотечения. Часто отмечают сердечную недостаточность и аритмии. Симптомы частично или полностью обратимы при использовании строгой консервативной терапии. Остаточная функция почек составляет менее 5%. Консервативную терапию дополняют диализом и/или почечной трансплантацией</p>

Лечение

При ХПН I стадии лечение должно быть направлено на основное заболевание и в связи с недостаточностью функции почек является симптоматическим. В стадии II_a назначают *диету* по типу стола № 3б (количество белка ограничивается до 1,5 г/кг). При высоких цифрах азотемии назначают строгую диету с суточным количеством белка 0,6–0,7 г/кг, но достаточной энергетической ценностью, то есть рацион должен быть обогащен углеводами и жирами. Этим задачам отвечает диета Джиордано—Джиованнетти, из которой полностью исключены мясо, рыба, творог.

Для детей 11–14 лет с ХПН разработан вариант диеты Джиордано—Джиованнетти: первый завтрак — омлет из 2 желтков, винегрет (200 г), чай (200 г) и безбелковый хлеб (30 г) с маслом (15 г); второй завтрак: пастила (30 г), яблоки печеные (180 г), сок виноградный (100 г); обед — суп фруктовый с рисом (300 г), каша пшеничная с изюмом (200 г), кисель из свежих фруктов (200 г), хлеб безбелковый (40 г) с маслом (10 г); полдник — свежие фрукты (200 г); ужин — картофель жареный, яблоки (210 г), чай с сахаром (200 г), пастила (30 г), хлеб безбелковый (30 г), масло сливочное (15 г). Рекомендуют перево-

дить ребенка на эту диету уже при уровне остаточного азота 30 ммоль/л, то есть в стадии II_a ХПН. По мере уменьшения азотемии количество белка в диете увеличивают до 1–1,5 г/кг в сутки. Количество соли в рационе зависит от наличия гипертензии, отеков, суточного диуреза и экскреции натрия (баланс должен быть нулевым), так как ограничение соли в момент полиурии может привести к гипонатриемии. При гипокалиемии в диету вводят продукты, богатые калием (бананы, урюк, изюм, чернослив). Учитывая особенности диеты и болезни, всем больным с ХПН назначают витамины В_с, В₁, В₂, Е, В₆ в дозах, превышающих физиологические потребности в 4 раза.

Симптоматическую терапию проводят следующим образом. При ацидозе — ежедневное введение гидрокарбоната натрия (0,5–2 ммоль/кг в сутки). При гипертензии — бессолевая диета, каптоприл (энап), диазоксид, препараты раувольфии, α-метилдопа, гемитон и другие гипотензивные препараты в сочетании с мочегонными (фуросемид). При остеопатии и гипокальциемии — препараты кальция внутрь в возрастающих дозах (под контролем уровня кальция в сыворотке крови), витамин D (4000–40 000 МЕ/сут) под контролем реакции Сулковича. При анемии — трансфузии эритроцитной массы при уровне гемоглобина ниже 50 г/л, но эффект от них нестойкий. В последние годы доказана эффективность лечения больных анемией при ХПН препаратами эритропоэтина.

Регулярный гемодиализ при ХПН у детей необходимо начинать в стадиях III–IV при уровне креатинина в сыворотке крови более 0,528 ммоль/л и клиренсе эндогенного креатинина менее 10 мл/мин на 1,73 м². Гемодиализ проводят 2–3 раза в неделю по 3,5–4 ч. На фоне регулярных гемодиализов строгих ограничений белка в диете не требуется, но необходимо снижение количества жидкости и менее строгое ограничение натрия.

При интеркуррентных заболеваниях, сопровождающих ХПН, возможно резкое ухудшение состояния — почечная недостаточность острого периода (нарастание отеков, анемии, азотемии, резкое ухудшение общего состояния). У таких больных гемодиализ — единственная рациональная тактика. Иногда 1–2 сеансов достаточно для стабилизации клинико-лабораторных данных.

Трансплантация почки должна предусматриваться для больных с ХПН, находящихся на регулярном гемодиализе. Имеются данные о больных, у которых уже 20 лет хорошо функционирует трансплантат.

Прогноз

Зависит от причины ХПН. ХПН в I стадии обратима, если можно активно влиять на ее причину (например, удалить камень при МКБ).

Глава 16

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

АНЕМИИ

Анемия (анаемиа: an — отрицание + греч. haima — кровь; синоним — малокровие) — состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови (менее 110 г/л у детей раннего и дошкольного возраста и менее 120 г/л у школьников), чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов (менее 4×10^{12} /л) и гематокритного показателя (ниже 35%). В англо-американской литературе предлагают считать анемией у детей первых двух лет жизни (по окончании периода новорожденности) снижение гемоглобина менее 100 г/л и гематокритного показателя ниже 31%.

Классификация

Существуют разные подходы к классификации анемий, но наибольшее распространение получил патогенетический, предусматривающий *разделение анемий по ведущему механизму их возникновения* и развития, который и представлен ниже.

I. Постгеморрагические анемии (вследствие как наружных, так и внутренних кровопотерь):

1. Острые.
2. Хронические.

II. Анемии вследствие недостаточности эритропоэза:

1. Наследственные апластические анемии:
 - А. Панцитопения (в сочетании с врожденными пороками развития — тип Фанкони; без врожденных аномалий — тип Эстрена—Дамешка);
 - Б. С парциальным поражением эритроидного ростка (анемия Блекфена—Даймонда).
2. Приобретенные апластические анемии:

- А. С панцитопенией (острая, подострая, хронические формы);
 - Б. С парциальным поражением эритропоэза, в том числе транзиторная эритробластопения младенцев.
3. Дизэритропоэтические анемии (наследственные и приобретенные).
4. Сидеробластные анемии (наследственная, приобретенные).
5. Дефицитные анемии (анемии вследствие дефицита специфических факторов):
- А. Мегалобластические анемии
 - а) фолиеводефицитные (недостаток в питании или мальабсорбция);
 - б) витамин В₁₂-дефицитные (мальабсорбция или нарушение транспорта);
 - в) оротовая ацидурия.
 - Б. Микроцитарные анемии:
 - а) железодефицитные;
 - б) медьдефицитные;
 - в) отравления свинцом;
 - г) синдром талассемии (бессимптомное носительство гена талассемии).
6. Физиологическая анемия младенцев.
7. Ранняя анемия недоношенных.

III. Гемолитические анемии:

1. Наследственные:
- А. Мембранопатии:
 - а) дефицит или нарушение структуры белка мембраны (микросфероцитоз, овалоцитоз — эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, стоматоцитоз, ксероцитоз);
 - б) нарушение липидов мембраны (акантоцитоз и др.).
 - Б. Ферментопатии (нарушения активности ферментов пентозофосфатного шунта, гликолитического цикла, обмена нуклеотидов, глутатиона).
 - В. Дефекты структуры цепей глобина (гемоглибинопатии S, C, D, E и др., нестабильные гемоглобины) и синтеза цепей глобина (талассемии), смешанные формы.
2. Приобретенные:
- А. Иммунопатологические (изоиммунные — гемолитическая болезнь новорожденных, переливание несовместимой крови; аутоиммунные; гаптенотные; медикаментозные).

- Б. Инфекционные (бактериальные, цитомегаловирусная и другие вирусные, паразитарные).
- В. Витаминдефицитные (Е-витаминдефицитная анемия недоношенных).
- Г. Токсические (отравления тяжелыми металлами и другими химическими веществами, оксидантами).
- Д. Болезнь Маркьяфавы—Микеле (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).
- Е. ДВС-синдром разной этиологии и механическое повреждение эритроцитов.

IV. Анемии смешанного генеза:

- А. При острых инфекциях, сепсисе.
- Б. При ожогах.
- В. При опухолях и лейкозах.
- Г. При эндокринопатиях.

Безусловно, данная классификация учитывает лишь ведущий патогенетический признак и во многих случаях одну и ту же анемию можно отнести к разным группам. Например, эритропоэз неадекватен при талассемиях, макроцитарных витамин В₁₂-дефицитных анемиях, а при панцитопении Фанкони укорочена продолжительность жизни эритроцитов. Хроническая постгеморрагическая анемия по патогенезу — железодефицитная. При хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях повышено потребление железа ретикулоэндотелиальными клетками и развивается железодефицитная анемия, лечение препаратами железа при которой оказывает минимальное влияние на гемопоэз. При острых инфекционных заболеваниях анемия может быть следствием: подавления эритропоэза, укорочения продолжительности жизни эритроцитов, фрагментации эритроцитов (например, при ДВС-синдроме), иммуноопосредованной деструкции эритроцитов (гаптеновой). Однако считаем патогенетическую классификацию нужной, дающей основание для дифференцированной диагностики и терапии.

Морфологическая классификация анемий. В современных автоматических счетчиках крови Coulter получают следующие показатели:

MCV (Mean corpuscular volume) — средний объем эритроцитов в фемтолитрах — фл (фл = 10⁻¹⁵ л), нормальные величины 75–100 фл.

MCH (Mean corpuscular hemoglobin) — средний уровень гемоглобина в эритроците в пикограммах, который получают от деления уровня гемоглобина в литре крови на число эритроцитов в литре крови: нормальные величины 27–32 пг/эритроцит.

Показатели красной крови у здоровых детей

(Вейн А., 1997)*

Возраст	Hb, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцита, фл, мкм ³
Новорожденные	165 ± 30	51 ± 9	108 ± 10
1 мес	140 ± 40	43 ± 12	104 ± 19
6 мес	115 ± 20	35 ± 6	91 ± 17
1 год	120 ± 15	36 ± 3	78 ± 8
2–6 лет	125 ± 10	37 ± 3	81 ± 6
6–12 лет	135 ± 20	40 ± 5	86 ± 9
12–18 лет	140 ± 20	42 ± 6	89 ± 11

* Представлены средняя ± 2 стандартных отклонения.

MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; расчет — деление уровня гемоглобина в г% на гематокритное число: нормальные величины 32–36 г%.

RDW (Red blood cell distribution width) — показатель распределения эритроцитов по объему, показатель степени анизоцитоза (ПСА), нормальные величины $13,5 \pm 1,5\%$. Рассчитывают путем деления стандартного отклонения среднего объема на величину среднего объема у больного и умножают на 100.

Следует подчеркнуть, что все нормальные величины даны для детей старше 2 мес жизни.

Нормальные показатели красной крови у детей представлены в табл. 154.

В соответствии с изложенным, выделяют: микроцитарные анемии (MCV менее 75 фл), нормоцитарные (MCV 75–100 фл) и макроцитарные (MCV более 100 фл).

Нормоцитарно-нормохромными анемиями являются: острые постгеморрагические и гемолитические, а также анемии при миелодисплазиях, опухолях, гипопролиферативные (при почечной, эндокринной патологии, интоксикациях, белковой недостаточности) и гипопластические на поздних стадиях.

Микроцитарно-нормохромные анемии могут быть обусловлены теми же причинами, а также наследственным микроцитозом, эллиптоцитозом, пиропойкилоцитозом.

Микроцитарно-гипохромные анемии (MCV менее 75 фл, MCHC менее 30 г%) отмечают при: железодефицитных и медьдефицитных состояниях, талассемиях, хроническом отравлении свинцом, идиопатическом легочном гемосидерозе, сидеробластных состояниях, семейной микроцитарной гипохромной и пиридоксин-чувствительных анемиях.

Макроцитарно-нормохромные анемии: все варианты витамин B₁₂- и фолиеводефицитных анемий, а также анемии при мальабсорбциях, острых и хрониче-

Таблица 155

Классификация анемий в зависимости от среднего объема эритроцитов (MCV) и показателя степени анизоцитоза (ПСА)
(по Дж. А. Стокмену, 1994)

Характер эритроцитов	Заболевание
Микроцитарные однородные (MCV — низкий, ПСА — норма)	Талассемия гетерозиготная. Хронические болезни
Микроцитарные гетерогенные (MCV — низкий, ПСА — повышен)	Железодефицитная анемия в разгаре, HbS, β-талассемия, гемоглобин H, фрагментированные эритроциты (ДВС-синдром)
Нормоцитарные однородные (MCV — норма, ПСА — норма)	Анемии (то есть AS, AC), трансфузии, химиотерапия, хронические миелоцитарная и лимфоцитарная лейкемии, геморрагии, врожденный сфероцитоз
Нормоцитарные гетерогенные (MCV — норма, ПСА — повышен)	Смешанные дефициты. Железодефицитная анемия на ранней стадии, миелофиброз, сидеробластные анемии, гемоглобинопатии с анемией (то есть SS, SC)
Макроцитарные однородные (MCV — повышен, ПСА — норма)	Апластические анемии. Прелейкемия
Макроцитарные гетерогенные (MCV — повышен, ПСА — повышен)	Витамин В ₁₂ - и фолиеводефицитные анемии, иммунопатологические гемолитические анемии, холодовые агглютинины, хроническая лимфоцитарная лейкемия, полицитемия, гипотиреоз

ческих болезнях печени, гипотиреозе, лечении противосудорожными антифолиевыми препаратами, врожденные и приобретенные дизэритропоэтические, апластические анемии как врожденные, так и приобретенные на ранних этапах, ассоциированные с высоким ретикулоцитозом при массивном гемолизе и кровопотерях.

Показатель однородности популяции эритроцитов, степени анизоцитоза также полезен при дифференциальном диагнозе анемий (табл. 155).

По степени тяжести анемии делят на: легкие (Hb в пределах 85–110 г/л, а число эритроцитов снижено до $3,5 \times 10^{12}/л$), средней тяжести (Hb — менее 85, но более 65 г/л, а число эритроцитов $2,5\text{--}3,4 \times 10^{12}/л$) и тяжелые (Hb — менее 65 г/л, а число эритроцитов менее $2,5 \times 10^{12}/л$).

По регенераторной способности костного мозга: регенераторные (число ретикулоцитов — 15–50%, ретикулоцитарный индекс более 1, но менее 2), гипорегенераторные (ретикулоцитарный индекс 1 и менее) и гиперрегенераторные (число ретикулоцитов более 50%, ретикулоцитарный индекс более 2). Гиперрегенераторная анемия — типичный признак избыточного разрушения эритроцитов. Ретикулоцитарный индекс рассчитывают умножением величины показателя гематокрита на число ретикулоцитов (в%) и делят на нормальный показатель гемокрита. Например, у 7-летнего ребенка при гематокрите 20% число ретикулоцитов 2% — ретикулоцитарный индекс равен $2 \times 20 : 40$, то есть 1, что указывает на недостаточную эритропоэтическую активность костного мозга при анемии.

Острая постгеморрагическая анемия (ОПА)

ОПА — заболевание, развивающееся в результате быстрой потери значительного количества крови (обычно более 10% объема циркулирующей крови, составляющего у здоровых детей старше 2 мес примерно 70–75 мл/кг массы тела). Об ОПА у новорожденных см. наш учебник «Неонатология» (СПб, Специальная литература, 1996).

Этиология

1. Травмы, приведшие к наружным или внутренним кровотечениям.
2. Кровотечения в желудочно-кишечном тракте, локализующиеся в нижних отделах пищевода (из-за варикозного их расширения при портальной гипертензии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, коротком пищеводе, его ахалазии), желудке и двенадцатиперстной кишке (язвенная болезнь, острые стрессорные язвы желудка при ожогах, отравлениях, почечной недостаточности, заболеваниях печени; прием ацетилсалициловой кислоты и других медикаментов), кишечнике (полипы, язвенно-некротический энтероколит, инвагинация, трещина заднего прохода, геморрагический васкулит, портальная гипертензия и др.).
3. Кровотечения после мелких хирургических операций (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия и др.), развивающиеся у детей с сопутствующей наследственной или приобретенной патологией системы гемостаза.
4. Маточные кровотечения у девушек как с дизовариальной патологией, так и при тромбоцитопениях или тромбоцитопатиях.
5. Разрыв аневризм сосудов с кровотечением в мозг или во внутренние органы, кровотечение из гемангиом.
6. Тромбо-геморрагический синдром.
7. Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания.
8. Злокачественные опухоли и лейкозы, гипо- и апластические анемии.
9. Острая печеночная недостаточность.
10. Кровотечения в момент хирургических операций при травмах сосудов.

Патогенез

Основным в остром периоде является объем потери крови и развивающееся вследствие этого несоответствие объема циркулирующей крови (ОЦК) и объема сосудистого русла, что может привести к постгеморрагическому шоку, протекающему в 4 стадии: централизация кровообращения, переходная стадия, стадия децентрализации кровотока и терминальная. Важно отметить, что в первые сутки после острой кровопотери клинический анализ крови может быть без отклонений от нормы и лишь к концу первых суток с максимумом

Таблица 156

Клиническая картина стадий нарушения гемодинамики при постгеморрагическом шоке у детей старше года

Стадия	Клиника
Централизация кровообращения	Психомоторное возбуждение или угнетение. Систолическое артериальное давление в пределах нормы или увеличено на 20%. Уменьшение пульсового давления. Бледность кожи, озноб, «мраморность», цианотичный оттенок слизистых оболочек и ногтевых лож. Холодные кисти и стопы. Тахикардия. Тахипноз. Пульс частый, слабого наполнения
Переходная	Ребенок заторможен. Систолическое артериальное давление умеренно снижено (не ниже 60% от возрастной нормы). Снижение пульсового давления. Олигурия. Тахикардия превышает 150% от возрастной нормы. Тахипноз. Резко выражена бледность кожных покровов, холодный пот. Отчетливый акроцианоз
Децентрализация кровообращения	Ребенок резко заторможен, ступор. Систолическое артериальное давление резко снижено — менее 60% возрастной нормы. Диастолическое артериальное давление не определяют (феномен бесконечного тона). Анурия. Пульс нитевидный. Резкое тахипноз, дыхание поверхностное. Кожные локуры бледно-цианотичные или крайне бледные. Кровоточивость тканей. Центральное венозное давление ниже или выше нормы в зависимости от степени сердечной недостаточности
Терминальная	Клиника агонального состояния

через 2–3 сут развивается снижение гематокритного показателя и уровня эритроцитов, гемоглобина. Вторая стадия шока развивается у взрослых при кровопотере 25–30% ОЦК. Новорожденные более чувствительны к кровопотере, тогда как дети старше года вследствие симпатикотонии даже несколько более резистентны, чем взрослые, и у них артериальная гипотензия появляется обычно при потере 30–35% ОЦК. В отдаленном периоде после кровопотери, превышающей 15% ОЦК, развивается железодефицитная анемия.

Клиника

В значительной мере определяется преморбидным фоном, причиной и скоростью кровопотери, локализацией внутреннего кровоизлияния. При профузном кровотечении может развиваться коллапс, в генезе которого может иметь значение и психоэмоциональный стресс, связанный с видом теряемой крови. В то же время, при очень быстрой кровопотере 30% ОЦК может возникнуть острая коронарная и миокардиальная недостаточность. Усредненная картина постгеморрагического шока представлена в табл. 156.

Диагноз

Диагноз основан на сопоставлении клинико-лабораторных данных. Важно помнить, что сразу после острой кровопотери уровни Hb и эритроцитов могут находиться на обманчиво высоком уровне и лишь после гемодилюции их снижение может отразить размер кровопотери. В ближайшие часы после кровопотери развиваются тромбоцитоз и нейтрофилез, к концу суток — гипопротейнемия, а в ближайшие дни — ретикулоцитоз. При ОПА эритроциты нормохромные и нормоцитарные.

Лечение

Начинать лечение следует с остановки кровотечения. Всех больных, у которых по анамнестическим или клиническим данным предполагают кровопотерю более 10% ОЦК, а также больных с желудочно-кишечными кровотечениями, внутренними кровоизлияниями необходимо направить в стационар — отделение реанимации. При систолическом артериальном давлении менее 70 мм рт. ст. необходимо переливание коллоидных кровезаменителей (6% гидроксипропилаксан — ХАЕС-стерил, поливинол, полиглюкин, раствор желатина, 5% альбумин или др.) из расчета 10–15 мл/кг. Медлить с внутривенной инфузией нельзя, ибо гиповолемия — основная причина тканевой гипоксии, сердечной недостаточности. После устранения гиповолемии, если АД не нормализуется, начинают вливание инотропных препаратов (допамин, добутрекс) и далее решают вопрос о необходимости хирургической помощи, переливания эритроцитной массы, виде питания и др. Всех больных важно согреть, назначить кислородную поддержку, кардиотрофики. При ОПА вопрос о переливании эритроцитной массы возникает в зависимости от клинической картины, но чаще при Hb менее 60–65 г/л, ибо после переливания крови и ее препаратов даже при правильном подборе донорской крови возможны разнообразные осложнения.

Согласно данным литературы, примерный риск гемотрансфузионных осложнений следующий: вирусный гепатит — 1 : 200, острый гемолиз — 1 : 25 000, анафилактикоидная гипотензия — 1 : 15 000, лихорадка (негемолитическая) — 1 : 200, аллергия — 1 : 1000, отсроченный гемолиз — 1 : 2500, аллоиммунизация к эритроцитам — 1 : 100, аллоиммунизация к лейкоцитам, тромбоцитам — 1 : 10 гемотрансфузий [Walker R. H., 1987]. Общеизвестно, что риск всех упомянутых осложнений достоверно ниже после переливания эритроцитной массы. Желательно применять эритроцитную массу не более 3-дневной консервации.

При тяжелых анемиях с Hb менее 50 г/л скорость переливания эритроцитной массы 1 мл/кг в мин. Считают, что переливание эритроцитной массы 1 мл/кг массы тела больного повышает гематокритный показатель на 1%. При острой кровопотере желательно достичь гематокритного показателя 35%. При тяжело протекающей ОПА с явлениями вторичной сердечной недостаточности прибегают к дробным трансфузиям эритроцитной массы по 2–4 мл/кг, решают вопрос о целесообразности назначения фуросемида, мягких сердечных гликозидов, кардиотрофиков. После купирования острой кровопотери назначают на 3 мес препараты железа внутрь.

Хроническая постгеморрагическая анемия (ХПА)

Этиология

ХПА у детей встречается реже, чем у взрослых. Ее причинами могут быть: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы, полипы, болезнь Крона, диафрагмальная грыжа, кровососущие нематоды — анкилостомы, власоглав),

легких (идиопатический гемосидероз), почек (мочекаменная болезнь, гематурическая форма хронического нефрита), геморрагические заболевания и диатезы, приводящие к рецидивирующей кровоточивости слизистых оболочек. В первые дни и месяцы жизни ХПА может быть следствием фето-материнских и фето-фетальных трансфузий.

Патогенез

При ХПА в костном мозге начинают превалировать медленно развивающиеся клетки, число делений в эритроэне уменьшается, из-за дефицита железа развивается неэффективный эритропоэз, укорачивается длительность жизни эритроцитов. В периферической крови отмечают гипохромные пойкилоциты и микроциты. Вследствие дефицита железа развиваются различные гиповитаминозы (в основном группы В, С, А), иммунодефицит.

Клиника

Симптоматика ХПА складывается из признаков основного заболевания, приведшего к ней, и клиники железодефицитной анемии, изложенной в главе 5, частых инфекционных процессов.

Лечение

Прежде всего, необходимо лечить то заболевание, которое осложнилось ХПА. Лечение собственно анемии сводится к назначению препаратов железа, витаминов, диеты по принципам, описанным в подразделе «Лечение» раздела «Железодефицитные анемии» (глава 5).

Показания к трансфузии эритроцитной массы определяют в зависимости от возраста, причины и клинической картины анемии, наличия сопутствующих болезней. У детей первого года жизни обычно задумываются о необходимости трансфузии эритроцитной массы при Нв менее 70 г/л, а у дошкольников и школьников — менее 50–60 г/л.

Прогноз

Прогноз зависит от заболевания, приведшего к развитию постгеморрагической анемии и возможности его лечения.

Наследственные апластические анемии

Анемия Фанкони (АФ) — наследственно обусловленное заболевание с общим поражением гемопоэза, врожденными аномалиями развития и нарушенными репаративными возможностями организма при повреждениях ДНК, что проявляется в хромосомной нестабильности, обнаружении многочисленных аномалий хромосом. Конституциональная панцитопения возможна и у детей без врожденных пороков (тип Эстрена—Дамешека), при сочетании с дискератозом.

Этиология

АФ — аутосомно-рецессивное заболевание с варибельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью. 20% детей с АФ родились от родственных браков, частота которых в популяции примерно 0,5%. Гетерозиготное носительство встречается с частотой 1 : 300. При кариотипировании лимфоцитов и фибробластов больных АФ обнаруживают в большом проценте случаев (10–70) хромосомные аномалии в виде разрывов хроматид, перестроек, транслокаций, брешей и т. д. Считают, что дефектные гены, ответственные за снижение репаративных свойств организма, расположены в 22-й и 20-й хромосомах. Повышенная частота хромосомной нестабильности выявлена и у клинически здоровых носителей рецессивного гена АФ и при других вариантах конституциональной панцитопении, протекающей без врожденных аномалий.

Патогенез

В костном мозге выявляют пониженную клеточность (гипоцеллюлярность), угнетение всех ростков кроветворения (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного), разрастание жировой ткани. Таким образом, дефект гемопоэза при АФ локализован на уровне стволовой клетки, хотя и уровни гуморальных гемопоэтических факторов у детей с АФ снижены, или они отсутствуют. Кроветворные клетки имеют повышенное время созревания, усиление апоптоза. Уровень фетального гемоглобина повышен до 5–15% еще до развития цитопении. Длительность жизни эритроцитов детей с АФ существенно снижена (в 2,5–3 раза).

Клиника

Большинство детей имеют низкую массу тела при рождении, и в дальнейшем отмечается задержка роста. Характерны пятна гиперпигментации самой различной локализации (но обычно центральной), скелетные аномалии (микроцефалия, отсутствие или гипоплазия больших пальцев рук, полидактилия, синдактилия, задержка появления точек окостенения, отсутствие лучевой кости, врожденный вывих бедра, аномалии ребер, позвонков и др.), пороки почек, головного мозга, глаз, сердца. Гематологические расстройства чаще появляются после 1 года, и первым изменением может быть тромбоцитопения, приводящая к повышенной кровоточивости слизистых оболочек, петехиям, экхимозам на коже. Средний возраст выявления полной панцитопенической триады (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) — 5 лет. Характерна пониженная устойчивость к инфекциям.

Диагноз

Ставят на основании совокупности клинических и лабораторных данных.

Лечение

Проводят в специализированных гематологических отделениях: комбинация глюкокортикоидов (2–3 мг/кг в сутки) и андрогенов (пропионат тестостерона 1–2 мг/кг в сутки или даназола). Высокоэффективны трансплантации

костного мозга, но существуют большие трудности в подборе донора. После трансплантации назначают иммуносупрессивную терапию (циклоспорин, антилимфоцитарный иммуноглобулин) в сочетании с гемопоэтическими гуморальными факторами, антицитомегаловирусной терапией. Появились успешные попытки лечить детей с АФ переливанием стволовых клеток, полученных из пуповинной крови.

Поддерживающая терапия сводится к периодическим гемотрансфузиям для поддержания уровня Hb в пределах 80–100 г/л.

Без успешной трансплантации костного мозга прогноз остается серьезным. При этом больные больше страдают и чаще погибают не от анемии, а от оппортунистических инфекций из-за нейтропении и дефекта иммунитета или повышенной кровоточивости из-за тромбоцитопении. Дети с АФ имеют повышенный риск развития нелимфоидной лейкемии (5–10%).

Анемия Блекфена—Даймонда (АБД) — врожденная гипопластическая анемия. Характеризуется ранним началом и изолированным поражением эритроидного роста костного мозга.

АБД — наследственное заболевание с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования, с одинаковой частотой среди больных встречаются и мальчики, и девочки. Среди механизмов развития заболевания указывают на аномалию эритроидных клеток-предшественников, дефект их микроокружения в костном мозге, клеточно-опосредованную супрессию эритропоэза и наличие гуморальных ингибиторов эритропоэза. К постоянным признакам болезни относят уменьшение числа эритроидных, образующих колонии, единиц и эритроидных бурсобразующих единиц в костном мозге, увеличение активности аденозиндезаминазы эритроцитов и повышение уровня эритропоэтинов в крови, дефект добавочных клеток костного мозга, а также повышенную гибель эритроидных клеток в костном мозге путем апоптоза. 30% больных АБД не отвечают на терапию глюкокортикоидами, у них повышено количество Т-супрессоров и выявлена опосредованная лимфоцитами супрессия эритропоэза в костном мозге.

Клиника

Только у 15% детей с АБД уже при рождении имеется анемия. У остальных она появляется на протяжении первых двух-трех месяцев жизни и проявляется прогрессирующей бледностью кожи и слизистых оболочек, бедностью сосания, вялостью. Около 10% больных имеют низкую массу тела при рождении по гестационному возрасту. 25% детей с АБД имеют малые пороки развития: трехфаланговые большие пальцы кистей, реже — расщелину верхней губы и/или нёба, вздернутый нос, широкую переносицу, толстую верхнюю губу, складки на шее, ретинопатию. Волосы у детей нередко двухцветные, напоминают паклю. Иногда у детей обнаруживают гипогаммаглобулинемию, гипокальциемию, дефект межжелудочковой перегородки. Иногда фенотипически они похожи на детей с синдромом Шерешевского—Тернера, имеют небольшую гепатоспленомегалию.

Диагноз

Анемия — нормохромная, иногда макроцитарная. На начальных этапах болезни может быть ретикулоцитоз, далее — ретикулоцитопения. Уровень фетального гемоглобина нерезко повышен. В костном мозге соотношение между миелоидными и эритроидными клетками, в норме равное 5–6 : 1, доходит до 50–200 : 1. Имеется тенденция к лимфоцитозу как в периферической крови, так и в костном мозге. У ряда больных (до 10%) могут быть легкие нейтропении и тромбоцитопении, не требующие лечения.

Дифференциальный диагноз проводят с другими видами анемий, а также с транзиторной эритробластопенией младенцев (ТЭМ). ТЭМ обычно проявляется у детей после 1 года. Клиническая картина и пунктат костного мозга ничем не отличаются от тех, которые бывают при АБД. Однако никаких врожденных аномалий не находят. Предшествуют ТЭМ вирусные инфекции, уровень фетального гемоглобина в крови всегда нормален. Признаки, типичные для АБД (повышение активности в эритроцитах аденозиндезаминазы, повышенный уровень эритропоэтинов, обнаружение на эритроцитах антигена *i*), у детей с ТЭМ отсутствуют. Лечение глюкокортикоидами при ТЭМ не требуется, и после 2–3 трансфузий эритромаcсы дети спонтанно поправляются.

Лечение

Чем раньше начата терапия детей с АБД глюкокортикоидами, тем выше ее эффект. Начальную суточную дозу преднизолона 2 мг/кг дают до появления ретикулоцитов и гематологической ремиссии, после чего дозу снижают до поддерживающей (2,5 мг в сутки ежедневно или дважды в неделю). При отсутствии ответа на глюкокортикоиды рассматривают иммуносупрессивную терапию (циклоспорин или циклофосфан в сочетании с антилимфоцитарным глобулином), трансплантацию костного мозга или переливание стволовых клеток, полученных из пуповинной крови. Поддерживающая терапия трансфузиями эритроцитарной массы предусматривает сохранение уровня Hb выше 80 г/л. Спленэктомия — неэффективна. У некоторых детей с изолированной аплазией эритроидного ростка имеется тимом — в этих случаях прибегают к хирургическому удалению тимомы.

Прогноз. В литературе приводят данные катамнеза 200 детей с АБД — у 22,5% возникла спонтанная ремиссия, у 41,8% больных имелась кортико-стероидзависимая и 35,7% — трансфузионно-зависимая ремиссия, 27,6% детей умерли.

Приобретенные гипо- и апластические анемии (ПАА)

ПАА — анемии, обусловленные угнетением кроветворной функции костного мозга. ПАА могут быть в структуре панцитопении (чаще) или изолированными с угнетением только эритроидного ростка костного мозга.

Частота

Согласно данным литературы, в европейских странах, США и Канаде ПАА диагностируют примерно в 10 раз реже, чем лейкемии, то есть с частотой 3,5–5,4 больных на 1 млн населения в год.

Этиология

Причины развития ПАА выявляют примерно у половины больных. Ими могут быть: радиация, интоксикация бензином и инсектицидами, лекарственные вещества (левомицетин-хлорамфеникол, цитостатики, бутадиион, сульфаниламиды, противосудорожные средства, препараты золота и др.), вирусные инфекции (гепатит А, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В₁₉, ВИЧ), тимомы, наследственные иммунодефициты и хромосомные аномалии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, прелейкемия. Если цитостатики в больших дозах, радиация, отравления бензином закономерно вызывают угнетение костного мозга, то левомицетин может быть причиной ПАА примерно у 1 : 40 000, получавших этот препарат, то есть должно быть какое-то наследственное предрасположение, суть которого пока не ясна. Вообще ПАА в семьях больных встречаются в 3 раза чаще, чем в популяции.

Патогенез

Механизмы развития ПАА могут различаться у разных больных и касаться: снижения количества и аномалии гемопоэтических стволовых клеток (снижение самоподдерживающей способности и дефект дифференцировки), дефекта структур микроокружения (отсутствие клеточных и гуморальных гемопоэтических факторов, наличие гуморальных и клеточных ингибиторов гемопоэза, аномалии стромальных клеток). Обсуждают роль усиления апоптоза, иммунопатологических механизмов, в том числе аутоиммунных клеточных и гуморальных, в генезе ПАА. У части больных ПАА выявлено снижение естественной инкорпорированной радиоактивности в скелете. ПАА с изолированным поражением лишь эритроидного ростка обычно аутоиммунные.

Клиника

Первым проявлением ПАА обычно является повышенная кровоточивость (петехиальные высыпания на коже, экхимозы, носовые кровотечения) на фоне бледности, общей слабости, быстрой утомляемости. Характерны также тахикардия, тахипноэ, нередко лихорадка и инфекционные процессы различной локализации (отиты, пневмонии, инфекции мочевых путей и др.). Увеличение периферических и других лимфатических узлов, печени, селезенки обычно отсутствуют, но возможны у детей, перенесших гепатит, мононуклеоз. Если ПАА связана с приемом левомицетина, то обычно она развивается через 6–10 нед. В анализе периферической крови у больных ПАА находят анемию, лейкопению, тромбоцитопению, увеличенную до 40–80 мм/ч СОЭ. Особенно тяжело протекает ПАА, если при первом анализе число нейтрофилов менее 500 в мкл, а тромбоцитов менее 20 000 в мкл. Именно тяжесть геморрагиче-

ских расстройств в связи с тромбоцитопенией и инфекцией из-за нейтропении определяют прогноз при ПАА.

Диагноз

Основной опорой для диагноза являются результаты изучения морфологии костного мозга. При ПАА в миелограмме резко уменьшено количество миелокариоцитов, увеличено количество лимфоцитов, угнетены все три ростка костного мозга (мегакариоциты могут даже отсутствовать). При гистологическом изучении костного мозга (трепанобиопсия) обнаруживают опустошение, замещение костного мозга жировой тканью. Эритроциты обычно нормохромные нормоцитарные, хотя макроцитоз может быть до 40%. Длительность жизни эритроцитов на ранних стадиях болезни нормальная, но в дальнейшем резко снижается. Уровень железа в сыворотке крови повышен, но снижена его утилизация костным мозгом. Уровень фетального гемоглобина в крови обычно либо слегка повышен, либо нормален. Считают, что подъем уровня фетального гемоглобина в процессе лечения иногда может быть хорошим прогностическим признаком. Если анемия с ретикулоцитопенией развивается на фоне лечения левомецетином, то обычно это связано с передозировкой препарата и концентрацией левомецетина в крови выше 25 мг/л. В этих случаях у больного имеется ацидоз, нередко «серый» синдром, в костном мозге выявляют эритроидную гиперплазию и вакуолизированные пронормобласты.

Лечение

Прежде всего необходимо немедленное прекращение контакта больного с любым потенциально токсичным лекарственным препаратом или другим повреждающим агентом. Лечение оптимально проводить в специализированном гематологическом отделении на кроватях, окруженных ламинарным потоком воздуха.

В остром периоде необходима поддерживающая терапия в виде гемотрансфузий, трансфузий тромбоцитной массы. Особенно опасны нейтропении, в первую очередь фебрильные. Считают, что если число нейтрофилов менее 500 в мкл держится более 10 дней, то процент наложения инфекций приближается к 100. Факторами высокого риска при нейтропениях являются венозные катетеры, фоновые заболевания желудочно-кишечного тракта, пиелонефриты. В качестве стартовой терапии в этих случаях прибегают к цефтриаксону (роцефин) или цефтазидиму (фортум). В качестве антибиотиков выбора используют меропенем, фторхинолоны. При угрозе госпитальной инфекции грамотрицательными микробами к ним добавляют амикацин или нитромицин. При резистентных к терапии кокковых инфекциях рекомендуют ванкомицин. Конечно, очень важно сразу на высоте лихорадки сделать три посева крови и скорректировать терапию в зависимости от выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. В это время нередко прибегают к внутривенному введению пентаглобина.

Трансплантация костного мозга — основной метод лечения ПАА, положительный эффект которого достигает 80% при идентичном доноре. Однако 75–80% больных не имеют идентичного сиблинга или HLA-идентичного родственного донора для таких трансплантаций. Учитывая это, делают трансплантацию костного мозга с однолюкусной HLA-несовместимостью и при этом подготавливают к ней комбинацией антилимфоцитарного иммуноглобулина и цитостатиков (например: бусульфан — 16 мг/кг + циклофосфан — 200 мг/м² + антитимический иммуноглобулин 30 мг/кг) или тотальным облучением тела — 10–12 Гр + циклофосфан — 200 мг/м² + бусульфан — 16 мг/кг и др.

Основным осложнением трансплантации костного мозга может быть реакция «трансплантат против хозяина», а массивной лучевой и цитостатической терапии — кардиомиопатии, гепатит, пневмония, тяжелые инфекции. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» применяют короткий курс метотрексата или комбинацию метотрексата с антитимическим глобулином, или циклоспорина А и метилпреднизолона. К сожалению, в отечественных центрах, где производят трансплантацию аллогенного костного мозга детям, ранняя смертность (гибель больного в течение месяца после трансплантации) пока составляет 20% [Афанасьев Б. В. и соавт., 1997]. Поэтому в 90-е годы усилился интерес к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, выделенных из периферической крови после введения колониестимулирующих факторов (грануломоноцитарного — ГМ-КСФ или гранулоцитарного — Г-КСФ).

Существуют схемы комплексной иммуносупрессивной терапии. При тяжелых апластических анемиях, в частности, с успехом применяют такую комбинацию (цит. по М. П. Павловой и А. В. Алексейчик, 1996): *нейтрофильный колониестимулирующий фактор* (подкожно 5 мкг/кг 1 раз в сутки — 28 дней) + *циклоспорин А* (5 мг/кг на два приема в сутки) + *антилимфоцитарный иммуноглобулин* (0,75 мл/кг в сутки внутривенно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида за 8 ч в течение 8 дней) + *метилпреднизолон* (внутривенно в 1–4-й дни — 20 мг/кг в сутки; 5–8-й дни — 10 мг/кг в сутки, титруется 24 ч; 9–10-й дни — 5 мг/кг в сутки, трехкратно в течение суток в короткой инфузии; 12–15-й дни — в дозе 2,5 мг/кг в сутки в виде короткой инфузии; 16–19-й дни — в дозе 1 мг/кг в сутки, короткая инфузия утром). Согласно данным НИИ детской гематологии [Богачева Н.Ю., 1997], из 72 детей с ПАА на фоне лечения циклоспорином А + антилимфоцитарный глобулин + ростовые гранулоцитарные факторы у 60% получен положительный гематологический и клинический ответ (у 25% — полное восстановление гемопоэтической функции костного мозга).

Прогноз

Если больные переживают острый период, то половина из них выздоравливает, у остальных развивается подострое течение ПАА. У переживших острый период больных ПАА имеется повышенный риск развития лейкозов, опухолей, пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

ний объем эритроцитов (MCV) колеблется от 100 до 146 фл. МСН — повышена, составляя 35 и более пикограммов на эритроцит (гиперхромная анемия), тогда как МСНС — нормальная. В мазке периферической крови отмечают также анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, гиперсегментацию нейтрофилов (в норме менее 3% нейтрофилов имеют 5 сегментов; при МА многие нейтрофилы имеют даже 8 и более сегментов).

В костном мозге характерны: эритроидная гиперплазия с увеличенными размерами всех гемопоэтических клеток, аномально ранняя гемоглобинизация эритроидных предшественников, ядерно-цитоплазматическая диссоциация, ядерный хроматин в них имеет незамкнутое распределение и нежную структуру; гигантские метамиелоциты. Этот тип эритроидных клеток характерен для кроветворения у зародыша: мегалобласт с диаметром от 15 до 20 мкм, эксцентрично расположенным крупным ядром с сетчатой или глыбчатой структурой (иногда с ядрышком) и базофильной, полихроматофильной или оксифильной цитоплазмой. В мегалобластах количество РНК аномально высокое по сравнению с количеством ДНК. При МА имеет место повышенная внутрикостномозговая деструкция эритроидных клеток, ускоренная гибель периферических эритроцитов (как правило, у больных имеется умеренная гипербилирубинемия) и отсюда — неэффективный эритропоэз. Включение железа в циркулирующие эритроциты — снижено.

Следствием неэффективного эритро- и миелопоэза являются повышенные уровни активности в крови лактатдегидрогеназы (1-я и 2-я фракции) и мурмидазы. Дефект созревания касается не только эритроидных, но и миелоидных, а также всех быстро пролиферирующих клеток, в частности, эпителиальных — аномально большие клетки представлены в буккальном, цервикальном, вагинальном, назальном, желудочном эпителии. Язык у больных — гладкий, красный, со сглаженными сосочками. Характерны лейкопения и тромбоцитопения.

Ведущими причинами МА являются первичные или вторичные дефициты витаминов V_c (фолаты) и V_{12} (цианкобаламин).

Фолиеводефицитная анемия (ФДА)

ФДА — сравнительно нередкая анемия у детей раннего возраста, особенно недоношенных. Потребности в фолиевой кислоте у доношенных детей, находящихся на естественном вскармливании, также как и по мере введения рационального прикорма, надежно удовлетворены. Особенно много фолиевой кислоты в зеленых овощах, хлебе, курином желтке, сыре, шоколаде. В промышленно приготовленные смеси для искусственного вскармливания детей фолаты добавлены. ФДА развивается у детей, получающих исключительно козье молоко.

Причинами ФДА могут быть: врожденные нарушения адсорбции и обмена фолатов (очень редко), а также приобретенные мальабсорбции (целиакия,

квашниоркор, экссудативная энтеропатия и др.), в том числе и на фоне лекарственной терапии противосудорожными средствами; *повышение потребности в фолатах* у глубоконедоношенных детей, при гемолитических анемиях, эксфолиативных заболеваниях, на фоне лечения некоторыми медикаментами (метотрексат и другие антиметаболиты; сульфаниламиды и триметоприм, то есть бисептол и др.; нитрофураны; хлоридин; противотуберкулезные препараты), при длительно текущих инфекциях, а также как следствие особенных *вегетарианских диет*. Считают, что уже через 2–3 нед после возникновения дефицита фолата снижается его уровень в сыворотке крови, через 2 мес возникает гиперсегментация нейтрофилов периферической крови (в костном мозге она появляется через 5 нед), через 3–3,5 мес возникают мегалобластные изменения в костном мозге и периферической крови и повышается выделение с мочой формиминоглутаминовой кислоты (этот признак позволяет различить дефицит фолатов и витамина B_{12} при МА).

Клиника

У глубоконедоношенных детей с бурными прибавками массы тела без добавок в пищу фолиевой кислоты в возрасте 3–6 мес появляется мегалобластная анемия, вялость, анорексия, глоссит, хроническая диарея, повышенная кровоточивость и бактериальные инфекции. Неврологических расстройств (в отличие от B_{12} -ДА) нет. Клиника наследственных форм ФДА представлена в табл. 28.

Лечение

Фолиевую кислоту назначают внутрь в дозе 2–5 мг в сутки. Эффект появляется уже через 3 дня. Длительность лечения не менее 3 нед. При отсутствии эффекта у больного с МА надо думать о дефиците витамина B_{12} . При дефектах всасывания целесообразно назначать фолиевую кислоту парентерально.

Профилактика

Глубоконедоношенным детям с 2 мес, детям, постоянно получающим противосудорожную или противотуберкулезную сульфаниламидную терапию, страдающим квашниоркором, целиакией и другими вариантами мальабсорбции, необходимо ежедневно получать фолиевую кислоту в дозе 0,2–0,5 мг.

Витамин- B_{12} -дефицитная анемия (B_{12} -ДА)

B_{12} -ДА может быть следствием дефицита витамина в питании (строгое вегетарианство), наследственных нарушений (врожденные дефициты сорбции — внутреннего фактора Касла, транспорта и метаболизма витамина B_{12}), приобретенных дефектов абсорбции витамина в терминальном отделе подвздошной кишки при целиакии, квашниоркоре, маразме, регионарном иленте, множественном дивертикулезе тонкого кишечника, дифиллоботриозе, резек-

циях желудка и подвздошной кишки. Выделяют форму ювенильной пернициозной анемии с полиэндокринной недостаточностью. У детей раннего и дошкольного возраста, в отличие от взрослых, не встречается пернициозная анемия вследствие иммунопатологического поражения с дефицитом внутреннего фактора Касла.

Клиника

V_{12} -ДА может появиться у детей уже во втором полугодии жизни при врожденном отсутствии внутреннего фактора Касла или дефицита транскобаламина. У школьников и взрослых характерны, помимо признаков мегалобластной анемии (бледность, иктеричность склер и кожи, сухость кожи, ломкость ногтей и волос, слабость, недомогание, плохой аппетит с особенным отвращением к мясу и др.), глоссит с атрофией сосочков (лакированный язык), болезненностью языка и афтами, изменения со стороны нервной системы вследствие дорсолатеральных дегенеративных изменений в спинном мозге (атаксия, парестезии, гипорефлексия, клонусы, появление патологических рефлексов, например, Бабинского, ощущение ватных ног, галлюцинации, бред), умеренные признаки сердечной недостаточности (энергетически-динамическая недостаточность миокарда), диарея, умеренное увеличение селезенки и печени. В периферической крови макроцитарные мегалобластные изменения (эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кэбота, мегалоциты, мегалобласты), нейтропения (размеры нейтрофилов увеличены), тромбоцитопения. При синдроме Имерслунд — Гресбека выявляют также протеинурию. В моче при V_{12} -ДА — повышенное выделение метилмалоновой кислоты (дифференциально-диагностический признак с ФДА). Уровень витамина V_{12} в крови снижен. Клинику наследственных форм см. также в главе 18.

Лечение

Парентеральное введение витамина V_{12} в дозе 200–500 мкг ежедневно. При неврологических проявлениях дозу повышают до 1 мг. Необходимо помнить, что у детей первых месяцев жизни витамин V_{12} в дозах более чем 10 мкг/кг не усваивается и угнетает функцию щитовидной железы. При наследственных формах V_{12} -ДА после купирования острых явлений рекомендуют 1 раз в 3 мес вводить по 1 мг цианкобаламина. На фоне введения витамина V_{12} уже через 48–72 ч начинается смена мегалобластического кроветворения на нормобластическое, снижение уровней в сыворотке крови билирубина и активности ЛДГ; максимум ретикулоцитоза отмечают в начале 2-й недели лечения.

Оротовая ацидурия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием мегалобластной анемии, увеличением селезенки, тромбоцитопенией, задержкой физического и психомоторного развития, кристаллами оротовой кислоты в моче. МА резистентна к лечению фолиевой кислотой и цианкобаламином. Лечение сводят к назначению больших доз уридина (150 мг/кг в день внутрь).

Физиологическая анемия младенцев

Примерно у 5% здоровых доношенных детей в возрасте около 2 мес жизни уровень гемоглобина снижается до 95–100 г/л. При этом у детей не находят никаких отклонений физического и психомоторного развития, погрешности в диете, данных за железо- или витаминдефицитные состояния, аномалий синтеза гемоглобина, латентные или явные очаги инфекции. Типичным признаком таких детей являются очень активные прибавки массы тела. У недоношенных детей такая анемия может развиваться в возрасте 3–6 нед и уровень гемоглобина достигать 70–90 г/л — ранняя анемия недоношенных. Генез этой физиологической анемии младенцев не ясен. Полагают, что в основе лежит, с одной стороны, относительная недостаточность эритропоэтических стимулов (то есть синтеза эритропоэтинов), с другой — разведение крови, укороченная продолжительность жизни эритроцитов (по Дж. А. Стокмену, эту ситуацию можно образно назвать кровоточением в систему кровообращения). Обнаружено, что концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах у детей повышена (а значит, и освобождение кислорода в тканях облегчено), а ответ на экзогенный эритропоэтин сохранен.

Диагноз

Диагноз физиологической анемии младенцев и ранней анемии недоношенных основан на исключении дефицитов железа, витаминов В_с, В₆, В₁₂, Е, очагов инфекции, гемолитических и других анемий с ясным патогенезом.

Лечение

Лечение обычно не требуется, хотя рекомендуют добавлять поливитаминно-минеральные препараты в профилактических дозах. Лечение препаратами железа, терапевтическими дозами витаминов — неэффективно. В настоящее время показано, что назначение детям со сроком гестации при рождении менее 30 нед (с одного месяца), а также младенцам с физиологической анемией рекомбинантного человеческого эритропоэтина подкожно в дозе 100–200 ЕД/кг 3 раза в неделю в течение месяца приводит к более быстрой ликвидации анемии. Рекомендуют сочетать это с назначением внутрь профилактических доз железа (1 мг/кг), фолиевой кислоты (1 мг в сутки) и витамина Е (25 мг в сутки).

Гемолитические анемии (ГА)

ГА — заболевания, для которых характерно укорочение продолжительности жизни эритроцитов и, вследствие этого, *клинически* — периодическая желтуха за счет непрямого (неконъюгированного) билирубина, разной степени выраженности увеличение селезенки и при длительном течении — изменения скелета; *гематологически* — анемия с активацией эритропоэза и

повышенным ретикулоцитозом, повышенная активность в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и резко сниженный уровень в крови гаптоглобина. Правда, следует помнить, что у 2% людей гаптоглобин отсутствует. Повышенное разрушение эритроцитов может происходить в ретикулоэндотелии преимущественно селезенки (внесосудистый, внутриклеточный гемолиз) и внутри сосудистого русла (внутрисосудистый гемолиз).

Типичными лабораторными данными при внутрисосудистом гемолизе (наиболее частые причины — переливание несовместимой донорской крови, ДВС — синдром разной этиологии) будут резкое повышение уровня плазменного гемоглобина, а в мазке крови наличие осколков, теней эритроцитов, шлемовидные, треугольные и/или изогнутые эритроциты (фрагментированные эритроциты). При внесосудистом гемолизе в мазке крови видны сфероциты, микроциты или «обкусанные» клетки. В случае холодовой агглютинации можно наблюдать склеивающиеся (агглютинированные) эритроциты. Целесообразно помнить, что нарушение эритропоэтической функции костного мозга приводит к падению уровня гемоглобина в крови не более, чем 10 г/л в неделю и, если произошло более выраженное снижение, то оно является следствием либо кровопотери, либо гемолиза.

В России наиболее частый вариант первичных ГА у детей — наследственный микросфероцитоз.

Наследственный микросфероцитоз (НС) (гемолитическая анемия Минковского — Шоффера)

Частота НС составляет примерно 2,2 на 10 000 населения.

Этиология

НС — передается по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Ген локализован на коротком плече 8-й хромосомы, 25% случаев — спорадические и, по-видимому, они — результат новых мутаций. Описано несколько семей с аутосомно-рецессивным типом наследования НС.

Патогенез

В основе дефекта эритроцитов при НС лежит качественный или количественный дефицит структурных протеинов поверхностной мембраны — спектрина и анкирина. Наследственный дефект мембраны эритроцитов приводит к повышенному току натрия, а затем и воды в эритроцит, активации гликолиза и генерации АТФ, необходимой для работы катионного насоса, а также повышению интенсивности метаболизма поверхностных липидов, приобретением сферичности, утратой эритроцитом способности изменять свою форму при прохождении по кровотоку. А. Л. Чижевский (1959) показал, что при движении в капиллярах эритроциты должны изменять свою планиментарную двояковогнутую форму, изменяясь до веретенообразных, червеобразных, а по выходу из капилляра — до грушевидных, эллипсоидальных и других переход-

ных форм. Ригидность микросфероцитов препятствует этим изменениям. В лабиринте микрососудов селезенки уменьшенная величина рН эритроцитов при НС на фоне недостаточного снабжения эритроцитов глюкозой (метаболический стресс) приводит к повышению осмотического давления в клетке, осмотическому лизису. Фагоцитарная гиперактивность селезенки при НС приводит к тому, что она из «кладбища эритроцитов превращается в бойню». После спленэктомии процесс преждевременной гибели эритроцитов больного резко снижается, купируется, хотя биохимические и морфологические изменения эритроцитов сохраняются.

Дефект мембраны эритроцитов при НС сопровождается уменьшением их диаметра при измерении его в окрашенном мазке эритроцитов, но за счет сферичности объем эритроцитов остается нормальным, хотя и на нижних границах (75–80 фл).

Клиника

Клинические проявления болезни могут очень существенно варьировать у разных больных, в разных семьях. Характерная триада симптомов: желтуха при нормальном цвете стула, анемия с выраженным ретикулоцитозом и увеличение селезенки могут развиваться как уже в периоде новорожденности, так и в старшем школьном возрасте. Чем раньше появилась гемолитическая триада, тем более тяжело протекает НС. Правилom все же является появление четкой желтухи у детей в дошкольном и младшем школьном возрасте. У ряда детей первыми жалобами являются указания родителей на повышенную утомляемость ребенка, бледность, снижение аппетита. Более старшие дети могут жаловаться на головную боль, головокружения. Одни дети более бледны, чем желтушны, другие — более желтушны, чем бледны. Это обусловлено рядом не вполне ясных механизмов. При длительном течении болезни за счет расширения диплоэтического пространства плоских костей может формироваться башенный череп, но в гораздо меньшей выраженности, чем при талассемиях. Ряд авторов относит этот симптом при НС к генетическим стигмам, к которым можно присовокупить и нередко отмечающиеся у таких детей высокое готическое небо, западение переносицы, аномалии зубов, гетерохромию радужной оболочки глаз, аномалии ушных раковин, микрофтальмию, синдактилию, полидактилию. Чаше, чем в популяции, у детей с НС отмечают и врожденные пороки сердца (обычно дефект межжелудочковой перегородки).

При многолетнем течении НС у половины больных выявляют желчнокаменную болезнь. Спленомегалия при НС — постоянный признак, но очень выраженная спленомегалия для НС нехарактерна. Функции печени обычно не нарушены, но больные НС склонны к осложненному течению острого вирусного гепатита и формированию хронического течения гепатита.

Известны два вида обострений НС: гемолитический криз и апластический криз. Провоцирующими факторами для развития гемолитического криза могут быть инфекционные заболевания, некоторые химические вещества (например, избыток ксенобиотиков пищи), психогенный стресс.

Проявлениями *гемолитического криза* могут быть: лихорадка, желтуха лимонного оттенка, резкая бледность кожи и слизистых оболочек, головокружения, головная боль, тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе (в левой половине), увеличение и болезненность селезенки при пальпации.

Гипопластический криз вызывает парвовирусная V_{19} инфекция, и ему за 10–14 дней может предшествовать появление у ребенка признаков респираторной инфекции с летучими болями в суставах. Клинически он проявляется резким нарастанием анемии и признаками гемической гипоксии (головная боль, слабость, вялость, утомляемость, тахикардия, тахипноэ и др.). В отличие от гемолитического криза, в этот момент не только не выявляют ретикулоцитоза, но, наоборот, число ретикулоцитов снижено. Длительность апластического криза не превышает 2 нед, и обычно он проходит без всякого лечения. Однако иногда приходится прибегать к поддерживающей трансфузии эритроцитарной массы.

Диагноз

Составление родословной помогает установить диагноз, но не всегда, ибо существуют и спорадические, а также аутосомно-рецессивные формы НС. Учитывая вариабельность клинического течения НС и аутосомно-доминантный характер наследования у большинства детей, целесообразно у родителей сделать клинический анализ крови с подсчетом числа ретикулоцитов, определить уровень билирубина, осмотическую стойкость и диаметр эритроцитов.

В периферической крови детей с НС выявляют разной степени выраженности анемию, ретикулоцитоз, обычно более 5%, снижение среднего диаметра эритроцитов ниже 6,4 мкм (норма 7,2–7,6 мкм). Обычно MCV — норма, MCHC — несколько выше нормы. В мазках периферической крови хорошо видны микросфероциты (рис. 88).

Осмотическая стойкость эритроцитов изменяется так: минимальная стойкость снижена (гемолиз начинается в 0,6–0,7% растворе NaCl, тогда как у здоровых детей — лишь в 0,48–0,52% растворе NaCl), но максимальная — повышена (у здоровых детей полный гемолиз наступает в 0,4–0,36% растворе NaCl, тогда как при НС — в 0,3–0,25% растворе NaCl).

Билирубин в сыворотке крови больных НС — повышен за счет непрямых фракций.

Иногда сферичность и измененную осмотическую резистентность эритроцитов при НС можно выявить лишь после 24-часовой инкубации крови при температуре 37 °С. Полезен и аутогемолитический тест: при инкубации крови здорового человека в стерильных условиях при температуре 37 °С в течение 48 ч в ней гемолизируются 5% эритроцитов, тогда как при НС — 15–45%.

Дифференциальный диагноз

Наследственный эллиптоцитоз (НЭ) — морфологическая аномалия эритроцитов, выявляемая у 0,04% людей, при которой в окрашенной мазке периферической крови красные кровяные клетки представляют собой плос-

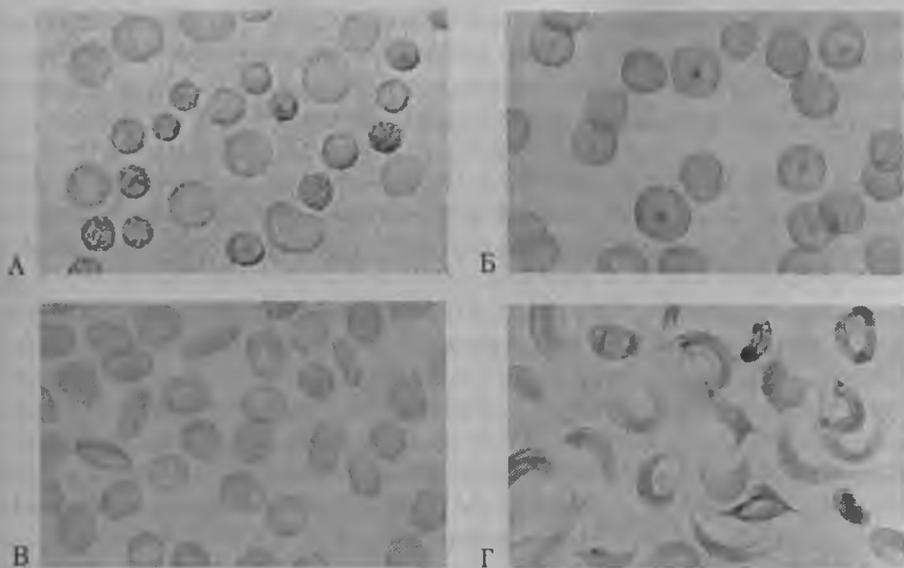


Рис. 88. Картина периферической крови больных при некоторых наследственных гемолитических анемиях.

А — микросфероциты при гемолитической анемии Минковского — Шоффары; Б — мишеневидные эритроциты при талассемии; В — овалоклеточные эритроциты при наследственном эллиптоцитозе; Г — серповидные эритроциты (дрепаноциты) при гемоглобинозе S (серповидно-клеточной болезни).

кие эллипсоиды (овальной формы — см. рис. 88). У новорожденных число овалоцитов 5%, и далее их в нормальной крови может быть от 1% до 15%. При НЭ процент овалоцитов превышает 15% и обычно достигает 50–90%. Наследование — аутомно-доминантное, в некоторых семьях — сцепленное с локусом Rh антигенов на 1-й хромосоме. Типичны спонтанные мутации, как причина НЭ. При гомозиготных формах типична тяжелая гемолитическая анемия. По данным литературы, лишь у 12% людей с НЭ развивается различной выраженности гемолитическая анемия, клинически ничем не отличающаяся от НС. Также, как и при НС, возможны апластические кризы, склонность к желчнокаменной болезни. MCV — обычно снижен, MCHC — повышен. Лечение — поддерживающие трансфузии эритроцитной массы при резкой анемии (Hb менее 50 г/л), а при повторных тяжелых гемолитических кризах — спленэктомия.

Наследственный пиропойкилоцитоз (НП) — очень редкая форма врожденных гемолитических анемий, при которой в мазке периферической крови обнаруживают резкий анизо- и пойкилоцитоз, сфероциты, овалоциты, причудливой формы фрагментированные эритроциты, эритроциты как бы от ростками (почкующиеся эритроциты). Подобные изменения в крови находят

после тяжелых ожогов. Снижена термостабильность эритроцитов. Клинически заболевание протекает также как НС. Тип наследования аутосомно-рецессивный, MCV — снижен, MCHC — повышена. Лечение — поддерживающее и лишь при тяжелых кризах гемолиза — спленэктомия.

Наследственный стоматоцитоз — также крайне редкая форма врожденных гемолитических анемий, при которой в окрашенном мазке периферической крови в центре бокаловидных эритроцитов видна бледно окрашиваемая полоса, напоминающая по форме рот. MCV и осмотическая резистентность эритроцитов — норма или повышены, MCHC — снижена. Клиника аналогична НС. Лечение — паллиативное, но иногда необходима спленэктомия.

Наследственный ксероцитоз — патология, при которой эритроциты в мазке периферической крови выглядят сморщенными из-за дегидратации их, кроме того обнаруживают также эхиноциты, мишеневидные эритроциты. MCV — повышен, MCHC — повышена. Гемолитическая анемия обычно не тяжелая. Дифференцируют с гемоглобинопатиями.

Акантоцитоз — патология мембраны эритроцитов, возникающая при абеталипопротеинемии, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эритроциты в мазке периферической крови выглядят как имеющие несколько (до 10) шипов, отростков. Анемия обычно легкая или даже отсутствует. Характерны задержка роста и психомоторного развития, прогрессирующая атаксия из-за поражения передних рогов спинного мозга, мозжечка и пирамидных путей, пигментный ретинит, стеаторея без признаков мальабсорбции витамина B₁₂. Прогноз — неблагоприятный, и дети погибают в раннем возрасте. Акантоциты могут быть обнаружены в крови спленэктомированных детей, при дефиците витамина E, при тяжелых поражениях печени, малярии.

Лецитин-холестеролацетилтрансферазы дефицит — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором, помимо гемолитической анемии средней тяжести, выявляют поражения почек, помутнение роговой оболочки глаз. Нарушена эстерификация холестерина, и активность ответственного за это фермента отсутствует. В мембране эритроцитов много неэстерифицированного холестерина и в мазке периферической крови эритроциты выглядят как акантоциты, имеются в большом количестве мишеневидные клетки. Специфическая терапия не разработана. Лечение паллиативное.

Витамин-E-дефицитная анемия развивается при мальабсорбциях, абеталипопротеинемии, гипотрофиях, холестатических заболеваниях печени. Особенно часта она у недоношенных первых месяцев жизни. Клинически характеризуется триадой симптомов: отеки (век, конечностей, передней стенки живота и др.), анемия с ретикулоцитозом, тромбоцитоз. Кроме того, может быть потеря мышечной массы, стеаторея. В мазке периферической крови обнаруживают акантоциты, пикноциты. Уровень витамина E в крови менее 0,5 мг%.

Повышена чувствительность эритроцитов к гемолизу под действием перекиси водорода. Лечение сводится к назначению витамина Е в дозе 5–10 мг в сутки внутрь. На короткое время доза может быть увеличена до 30 мг в сутки. Парентеральное введение (особенно внутривенное) витамина Е опасно из-за возможности синдрома внезапной смерти.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — синдром Маркьяфавы—Микеле — сравнительно редкое заболевание, лишь в 10% случаев проявляющееся в детском возрасте. Типичными признаками являются возникающие в ночное время спорадические эпизоды гемолиза в почечной паренхиме, что приводит к гемоглобинурии и большим потерям железа с мочой, а также железодефицитной анемии. Однако у большинства больных ПНГ (примерно 80%) ночная гемоглобинурия отсутствует. В основе болезни лежит отсутствие в клетках крови глицерофосфоинозитолсвязывающих белков, которые инактивируют комплемент. Наиболее чувствительны к повреждающему действию активированного комплемента при этом дефекте оказались эритроциты — они гемолизируются. Гемолиз — внутрисосудистый, а потому возможно тромбообразование в венозных сосудах почек, брыжеечных, головного мозга. Из-за общего дефекта кроветворных клеток возможны лейкопения, тромбоцитопения, развитие миелодиспластических синдромов, апластической анемии, лейкоза. Кризы гемолиза начинаются внезапно со слабости, головокружений, появлений желтизны кожи, тахикардии, болей в животе, спине, головной боли. Провоцирующими факторами могут быть инфекции, профилактические прививки, гемотрансфузии, операции, у девушек — менструальные кровотечения.

Характерны увеличение селезенки, печени, геморрагический синдром, тромбозы, рецидивирующие гнойные инфекции. Диагноз основан на регистрации типичных признаков гемолитической анемии: желтуха с непрямым билирубином, увеличение селезенки, ретикулоцитоз, отсутствие гаптоглобина в крови, а также обнаружении гемоглобинурии, избытка железа в моче. Специфическими тестами являются: кислотный тест Хэма (добавление к отмытым эритроцитам подкисленной до рН 6,8–7 сыворотки крови здорового человека) и сахарозный тест, а также аутогемолитический тест. Все три теста выявляют повышенный гемолиз. Прямая проба Кумбса и другие тесты, выявляющие аутоантитела к эритроцитам — отрицательные. Патологии гемоглобина нет.

Лечение не разработано, паллиативное. При необходимости специфической поддерживающей терапии переливают лишь отмытые эритроциты, то есть с удаленным комплементом. Спленэктомия — неэффективна. При выявлении железодефицитной анемии назначают препараты железа. У некоторых больных глюкокортикоиды и/или андрогены оказывают положительный эффект. При доказанных венозных тромбозах показана гепаринотерапия.

Наследственные энзимопенические гемолитические анемии (наследственные несфероцитарные гемолитические анемии) — НЭГА. Среди этой

группы НЭГА наиболее часто встречается *дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* (Г-6-ФД), который имеют по крайней мере более 130 млн человек на Земле, преимущественно в зонах тропического и субтропического климата, где была широко распространена малярия (носители дефектного гена более резистентны к малярии). Синтез Г-6-ФД в эритроците детерминируется генами, расположенными на X-хромосоме, а следовательно, заболевания, связанные с дефектом фермента, чаще встречаются у лиц мужского пола. Например, в США у 13% мужчин и 2% женщин негроидной расы выявляют мутантный фермент (Г-6-ФД А⁻). Г-6-ФД — полипептидная цепь, состоящая из 500 остатков аминокислот, и выявлено более 380 мутантных вариантов Г-6-ФД. В странах средиземноморского бассейна встречается вариант, обозначаемый как Г-6-ФД В⁻, при котором активность Г-6-ФД составляет примерно 1% от нормальной, тогда как при варианте Г-6-ФД А⁻ она равна примерно 5–15% нормальной. Кроме того, при Г-6-ФД А⁻ активность фермента в ретикулоцитах нормальная.

Недостаточность Г-6-ФД приводит к уменьшению образования в эритроците НАДФ+Н (из-за дефекта пентозо-фосфатного цикла, ключевым ферментом которого является Г-6-ФД) и, отсюда, резко сниженной способности противостоять оксидантному стрессу вследствие дефицита восстановленной формы глутатиона. Оксидантный стресс в эритроцитах могут вызывать более 60 медикаментов (противомалярийные препараты, сульфаниламиды, нитрофураны, нафтахинолоны, анальгетики и антипиретики, некоторые антибиотики, витамины С и К, нафтолы и нафталин, невидграмон, синька и др.), растительные продукты (наиболее часто конские бобы, полевой горошек, голубика, черника, мужской папоротник и др.), некоторые инфекции (микоплазменная, вирусные и др.).

При варианте недостаточности Г-6-ФД А⁻ выраженный гемолиз появляется через 48–96 ч после приема медикамента, и гемолиз является самоограничивающимся. При Г-6-ФД В⁻ гемолиз может быть очень тяжелым, внутрисосудистым, приводящим не только к непрямой гипербилирубинемии и анемии с высоким ретикулоцитозом, но и гемоглобинемии, поражениям печени, гемоглобинурии, тромбозам. Дефицит Г-6-ФД В⁻ может приводить к неонатальным гипербилирубинемиям и даже ядерной желтухе (описаны в Греции, Израиле), рецидивирующей (хронической) гемолитической анемии, фавизму (внутрисосудистый гемолиз, вызванный приемом конских бобов). Диагноз ставят на основании определения активности Г-6-ФД в эритроцитах (надо помнить, что при очень высоком ретикулоцитозе активность Г-6-ФД может быть ложно высокой, и тогда следует ее определять повторно).

Лечение сводится, прежде всего, к предупреждению назначения медикаментов и ограничению контакта с факторами, которые провоцируют гемолиз. В регионах с высоким распространением дефекта Г-6-ФД проводят широкие скрининг-исследования для его выявления. При выраженной анемии показаны трансфузии эритроцитарной массы. Спленэктомия, как правило, неэффективна, исключение — формы с внесосудистым гемолизом.

Дефицит пируваткиназы — другая наиболее распространенная форма НЭГА, при которой, также как и при дефиците Г-6-ФД, анемия — макроцитарная. Возможно обнаружение немногочисленных шиповидных пикноцитов, тогда как при дефиците Г-6-ФД — телец Гейнца в эритроцитах. Клинически дефицит пируваткиназы в зависимости от его выраженности может протекать как тяжелая врожденная неонатальная гемолитическая анемия (даже приводящая к ядерной желтухе), как хорошо компенсированная легкая гемолитическая анемия может быть впервые выявлена во взрослом возрасте. Во многом это связано с тем, что при этой анемии в эритроцитах повышается уровень 2,3-дифосфоглицерата, смещающего кривую диссоциации гемоглобина вправо, а значит, улучшающего отдачу гемоглобином кислорода тканям. Гемолиз — внесосудистый, а потому при тяжелых формах показана спленэктомия. Наследование аутосомно-рецессивное. Как и при других формах хронических гемолитических анемий, возможно развитие желчнокаменной болезни, апластических кризов при парвовирусной V_{19} инфекции.

Другие варианты НЭГА могут включать дефициты ферментов: гликолиза (гексокиназы, глицерофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы, триозофосфатизомеразы), метаболизма нуклеотидов (аденилаткиназы, АТФ-азы, пиримидин-5-нуклеотидазы, аденозиндеаминазы), пентозо-фосфатного шунта (6-фосфоглюкозодегидрогеназы, γ -глутаминцистеинсинтетазы, глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), а также ацетилхолинэстеразы, лактатдегидрогеназы и др. Для всех этих дефицитов характерна разной степени выраженности несфероцитарная гемолитическая анемия с высоким ретикулоцитозом, непрямой гипербилирубинемией и увеличением селезенки. Диагноз ставят на основании определения активности соответствующих ферментов в эритроцитах.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) делят на две группы: с тепловыми антителами и с холодowymi. *Тепловые антитела*, вызывающие АИГА, относятся к иммуноглобулинам класса G, направлены обычно против Rh-антигенов и проявляют максимальную активность при температуре 37°C , не требуют комплемента для гемолиза *in vivo*; гемолиз происходит преимущественно внесосудисто, в селезенке. Эти анемии могут быть идиопатическими или проявлениями иммунокомплексных болезней, диффузных заболеваний соединительной ткани (красная волчанка и др.), а также возникать после профилактических прививок, при вирусных инфекциях (цитомегалия, гепатит, корь, краснуха, ветряная оспа и др.), наследственных иммунодефицитах, злокачественных опухолях, применении пенициллина, метилдопа.

Холодовые антитела, ответственные за развитие АИГА, относятся к иммуноглобулинам класса M, направлены против антигенов I или i, проявляют максимальную активность при температуре $0-30^{\circ}\text{C}$, разрушают эритроциты с участием комплемента; гемолиз происходит внутрисосудисто, преимущественно в печени. Они возникают при микоплазменной инфекции, инфекционном мононуклеозе, иногда при других вирусных инфекциях, сифилисе, неходжкинских лимфомах.

Клинически типично для обоих видов АИГА острое начало с появления бледности, желтухи, темной мочи, болей в животе, спленомегалии и лихорадки. В крови выявляют выраженную нарастающую анемию, сфероцитоз, полихромазию, высокий ретикулоцитоз (до 50% циркулирующих эритроцитов — ретикулоциты), нормобластоз, увеличенную СОЭ, гипергаммаглобулинемию, лейкоцитоз и иногда тромбоцитопению (синдром Эванса). Прямая проба Кумбса положительная у 80–90% больных АИГА (то есть на эритроцитах обнаруживают антитела). Уровень комплемента в крови — норма. Типичен положительный клинический эффект на терапию глюкокортикоидами (стартовая доза 2,5 мг/кг в сутки, хотя иногда дозу можно увеличить до 6–10 мг/кг в сутки), которую снижают по стиханию гемолитического процесса. Возможно и хроническое течение АИГА с тепловыми антителами. При АИГА с холодowymi антителами типичны все признаки внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинемия, гемоглобинурия, лихорадка, гепатоспленомегалия, ДВС-синдром, а в мазке периферической крови выявляют спонтанную агглютинацию эритроцитов, образование «монетных столбиков», фрагментированные, шиповидные эритроциты, шизоциты).

Гиперспленизм как причина анемии обычно сочетается с разной выраженностью лейкопенией и тромбоцитопенией, бывает при различных вариантах портальной гипертензии с внутри- и внепеченочным блоком, болезнях накопления (гликогенозы, сфинголипидозы и др.), персистирующих вирусных инфекциях. Признаки этих заболеваний как в анамнезе, так и в клинической картине, отсутствие адекватного анемии ретикулоцитоза, панцитопения позволяют поставить правильный диагноз.

Наследственные нарушения обмена билирубина, с которыми приходится дифференцировать НС — это прежде всего желтуха Жильбера, при которой отсутствует анемия, спленомегалия, повышение уровня ретикулоцитов в крови.

Лечение

Патогенетическая терапия при НС не разработана. Трансфузии эритроцитной массы производят лишь при выраженной анемии — снижение гемоглобина ниже 50–60 г/л — и наличии данных за гемическую гипоксию. Регулярные трансфузии — нерациональны, ибо обладают выраженными побочными эффектами. Лечение — паллиативное. Наиболее целесообразная терапия — спленэктомия, после которой, хотя морфологическая и функциональная аномалия эритроцитов сохраняется, но желтуха исчезает, число эритроцитов и ретикулоцитоз возвращается к нормальным или близким к нормальным величинам, длительность жизни эритроцитов возрастает до 80% нормы. Учитывая высокий риск сепсиса после спленэктомии у детей раннего возраста, желательно делать операцию у детей в 5 лет и старше. Непосредственно после спленэктомии существует риск больших тромбоцитозов и тромбозов. Учитывая, что после спленэктомии возникающие тяжелые инфекции наиболее

часто (до 50%) вызывают пневмококки и развиваются в первые полгода после операции, рекомендуют до спленэктомии провести противопневмококковую вакцинацию и в первые полгода 1 раз в месяц вводить бициллин-5 в возрастных дозировках. После спленэктомии происходит феномен реканализации, и ребенок наращивает параметры физического развития, если до операции они были нарушены.

Прогноз

При рациональном ведении больного НС и своевременно проведенной операции прогноз для жизни вполне благоприятный. Однако больные с НС склонны к желчнокаменной болезни.

Наследственные гемоглинопатии

Гемоглинопатиями называют наследственно обусловленные аномалии синтеза гемоглинов человека. Их делят на две группы: *собственно гемоглинопатии*, при которых нарушена структура цепей глобина (серповидно-клеточная болезнь и носительство, а также С, D, E — гемоглинопатии, нестабильные гемоглины), и *талассемии*, обусловленные нарушением синтеза цепей глобина, а также *смешанные формы*. В настоящее время описано более 400 вариантов аномалий синтеза гемоглибина, и в данном разделе, конечно, описаны только важнейшие из них.

Гены, контролирующие синтез полипептидных цепей глобина, расположены на 11-й и 16-й хромосомах, а потому гемоглинопатии наследуются аутосомно или кодоминантно, или рецессивно. Были изолированы реальные генные участки, ответственные за синтез аномальных гемоглинов, определена молекулярная последовательность структуры ДНК этих генов, и далее разработаны методы ДНК-диагностики патологических генов с помощью полимеразной цепной реакции.

Клинически значимые гемоглинопатии имеют более 100 млн человек на Земле, преимущественно в тропических и субтропических регионах — в странах Африки, Средиземноморского бассейна, Америки, Среднего Востока, Карибского бассейна.

Серповидно-клеточные гемоглинопатии

Основной дефект HbS сводится к замене валина на глутаминовую кислоту в 6-м положении β -полипептидной цепи глобина. При деоксигенации, то есть гипоксии, такие цепи полимеризуются и откладываются в виде мономеров, превращаются в кристаллы, изменяя тем самым мембрану эритроцитов, что в конечном счете и приводит к формированию серповидных клеток. Для выявления серповидного гемоглибина уже давно предложено два простых теста: проба с висячей каплей в условиях гипоксии и добавление

Таблица 157

Клинико-лабораторная характеристика наиболее распространенных серповидно-клеточных синдромов (Лэйн П., 1997)

Синдром	Генотип β-глобина	Гемолиз	Вазооклюзионные кризы	Гемоглобины (%)				
				A	A ₂	F	S	C
Серповидно-клеточные болезни:								
Серповидно-клеточная анемия	S-S	++++	++++	0	3	7	90	0
Гемоглобинопатия S-C	S-C	+	+	0	*	1	50	49
Серповидно-клеточная β ⁰ -талассемия	S-β ⁰	+++	+++	0	7	8	85	0
Серповидно-клеточная β ⁺ -талассемия	S-β ⁺	+	+	20	8	7	67	9
Носительство гена серповидноклеточности	A-S	0	0	56	3	1	40	0

Примечания: β⁰ — означает мутацию, при которой полностью отсутствует синтез β-глобина; β⁺ — означает мутацию, при которой снижен синтез β-глобина.

* HbA₂ нельзя определить в присутствии HbC.

к крови 2% раствора метабисульфита. Если в крови есть S-гемоглобин, то образуются серповидные эритроциты. В настоящее время возможна ДНК-диагностика гена, несущего HbS у плода, уже с 10–12 нед беременности. Наиболее распространенные серповидно-клеточные синдромы представлены в табл. 157.

Носительство гена серповидно-клеточной анемии в гетерозиготном состоянии не приводит к каким-либо клиническим расстройствам, хотя уровень HbS может достигать 35–40%. В редких случаях тяжелая гипоксия может привести к развитию состояний, обусловленных окклюзией сосудов. У части носителей HbS может быть спонтанная гематурия и гипостенурия. Гемолитических кризов не бывает, но умеренный гемолиз возможен у 8% носителей.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) развивается у гомозиготных носителей HbS во втором полугодии жизни, когда из крови практически исчезает HbF, и его синтез сменяется на синтез HbS. Различают 4 вида кризов СКА: вазоокклюзионный, секвестрационный, гемолитический, апластический. На первом году жизни особенно опасен *секвестрационный*, при котором большие количества крови внезапно скапливаются в сосудах селезенки и печени, и развивается гиповолемический циркуляторный коллапс (шок) с падением гемоглобина в крови до 20–10 г/л, резким увеличением размеров печени и селезенки. Необходима немедленная помощь по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК). После выхода из криза может развиваться *функциональный аспленизм* с появлением в крови телец Хауэлла–Жолли и повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванных пневмококками, менигококками, гемофильной палочкой, сальмонеллами, эшерихиями, что может привести к

сепсису. Увеличенная в раннем возрасте селезенка затем из-за фиброза уменьшается в размерах.

Вазоокклюзионные кризы — наиболее типичны для СКА. Чаще всего поражаются кости и мышцы любого участка тела. Провоцирующими факторами могут быть инфекции, охлаждение, дегидратация, гипоксия. У детей раннего возраста первым проявлением СКА может быть симметричный болезненный отек в области кистей и стоп (дактилит, синдром кистей-стоп) из-за деструкции костной ткани, сопровождающейся периостальной реакцией. Возможны тромбозы любых венозных сосудов брюшной полости (с выраженным болевым синдромом), легких, мозга, почек с дальнейшим развитием инфарктов в соответствующих тканях. У больных с СКА довольно часто встречается острый синдром «грудной клетки» с лихорадкой, болью в грудной клетке и животе, развитием тяжелой дыхательной недостаточности как из-за инфаркта легкого, так и пневмонии.

Гемолитические кризы — особенно часты у лиц, имеющих одновременно дефицит Г-6-ФД; резкая желтуха, бледность, хотя для СКА вообще-то характерен умеренно выраженный хронический гемолиз. Усиливает вероятность гемолиза и возможный дефицит фолиевой кислоты, приводящий и к мегалобластическим изменениям.

Апластические кризы — обычно являются следствием парвовирусной В₁₉ инфекции и продолжаются около 2 нед.

Дети с СКА отстают в физическом развитии, половом созревании, но обычно имеют нормальный интеллект, склонны к желчнокаменной болезни, частым инфекционным заболеваниями легких, костей, почек и др., нередко у них развиваются язвы на ногах, поражения глаз, сердца, почек неинфекционного генеза.

Диагноз

Диагноз ставят на основании обнаружения серпления в пробе с 2% метабисульфитом натрия (она положительна при носительстве гена HbS), электрофоретического исследования гемоглобинов, ДНК-диагностики.

Лечение

Вазоокклюзионные кризы протекают с выраженным болевым синдромом, требующим назначения анальгетиков. Наиболее часто назначают ацетоминофен, но иногда приходится назначать фенотиазины и даже опиаты. Для улучшения реологических свойств крови прибегают к назначению ноотропила, трентала и других ксантинов на фоне инфузионной терапии и коррекции ацидоза. Трансфузии эритроцитарной массы иногда необходимы при апластических и секвестрационных кризах, а при тяжелых окклюзионных и перед большими хирургическими операциями с наркозом прибегают даже к эритроцитозферезу (замене эритроцитов больного на эритроциты донора, доводя уровень HbS до 30%). Очень важно рано распознавать и активно лечить наслонившиеся бактериальные инфекции. В первые месяцы и даже на первом году жизни бициллин детям с СКА вводят профилактически. Определенное облегчение некоторым

больным приносит назначение гидроксимочевины, рекомбинантного человеческого эритропоэтина, которые повышают синтез фетального гемоглобина. Профилактически всем детям с СКА назначают фолиевую кислоту.

Прогноз

Прогноз при СКА пока достаточно серьезный, больные могут погибать от инфекций, инсульта, почечной недостаточности, поражения легких. Имеются попытки улучшить течение СКА переливанием стволовых клеток, трансплантацией костного мозга.

Нестабильные гемоглобины могут клинически проявляться как талассемия и даже с признаками внутрисосудистого гемолиза (моча темно-коричневого цвета из-за высокого содержания дипиррольных соединений), а могут клинически никак не проявляться. Диагноз ставят при электрофорезе гемоглобинов крови больного с гемолитической анемией неясного генеза при обнаружении телец Гейнца.

Талассемии

Талассемии обусловлены снижением или отсутствием синтеза либо α -цепей глобина (α -талассемии), либо β -цепей (β -талассемии). Распространены они в тех же регионах, где и гемоглобинопатии.

Малая талассемия (носительство признака β -талассемии, гетерозиготная β -талассемия) характеризуется развитием легкой или реже средней тяжести микроцитарной (МСV в среднем 65 фл), гипохромной (МСН менее 26 пг/эритроцит) анемии. Уровень железа в сыворотке крови не изменен или повышен. Диагноз ставят на основании обнаружения мишеневидных эритроцитов, умеренного повышения уровня фетального гемоглобина (4–6%) и HbA_2 до 3,5–7%, ДНК-диагностики мутантного гена, выявления повышенного синтеза α -цепей. Гемолитические кризы, как правило, отсутствуют. Дифференцируют с железodefицитной анемией.

Большая талассемия (болезнь Кули) — возникает у гомозиготных носителей дефектного гена, определяющего синтез β -цепей, приводящего либо к полному отсутствию β -глобина (генотип $\beta^0\beta^0$), либо к частичному нарушению считывания поврежденного локуса (генотип $\beta^+\beta^+$). Клинически уже на первом году жизни родители отмечают, что ребенок бледен, вял, периодически немного желтушен, имеет задержку физического и психомоторного развития, плохо ест, но имеет большой живот. При осмотре обращают внимание на гепатоспленомегалию. При анализах крови выявляют микроцитарную, гипохромную прогрессирующую анемию с величинами Hb , снижающимися до 30–40 г/л. В мазках периферической крови отмечают микроцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, базофильную пунктацию эритроцитов, высокий ретикулоцитоз. Осмотическая стойкость эритроцитов нормальная. Могут

быть ядерные формы эритроцитов. В крови резко повышен уровень гемоглобина F, но резко снижен или отсутствует HbA. Отношение HbA₂ : HbA, в норме равное 1 : 40, повышается до 1 : 20. Уровни непрямого билирубина и железа повышены, а уровни цинка, витаминов E, B₆ — снижены. По мере увеличения длительности заболевания, происходит выраженная гиперплазия костного мозга, прежде всего в костях черепа, индуцирующая появление ряда характерных признаков — башенного черепа, нависания лба, гипертрофии верхней челюсти, выступающих скуловых костей и верхних зубов, ретрогнатии. На рентгенограмме черепа видны щеткообразные изменения костей свода, скуловых. Больные склонны к задержке роста, полового развития, частым инфекциям легких, сердца, желчнокаменной и мочекаменной болезням, сахарному диабету, застойной сердечной недостаточности.

Диагноз

Диагноз ставят на основании анализа родословной и этнической принадлежности (чаще выходцы из стран Средиземного моря), выявлении мишеневидных эритроцитов, высокого уровня фетального гемоглобина, повышенного синтеза α -цепей глобина эритропоэтическими клетками, ДНК-диагностики гена с помощью полимеразной цепной реакции. Отметим, что существует клинически бессимптомное состояние с высоким уровнем фетального гемоглобина (15–30%), который равномерно распределяется по всем эритроцитам, тогда как при большой талассемии в разных клетках уровень его варьирует. По мере прогрессирования талассемии ретикулоцитоз все более неадекватен выраженности анемии, то есть развивается неэффективный эритропоэз, по видимому, вследствие избыточного синтеза α -цепей.

Лечение

Лечение сводится к поддерживающим трансфузиям эритроцитной массы для поддержания уровня Hb выше 100 г/л, для чего приходится 1 раз в 3–4 нед переливать 15 мл/кг эритроцитной массы. Это приводит к ограничению прогрессирования спленомегалии, экспансии костного мозга. Для профилактики гемосидероза при частых трансфузиях назначают десфераль (деферроксамин). При очень выраженной спленомегалии показана спленэктомия. Периодически проводят курсы витаминов E, B₆, B₁₂, препаратов цинка.

Переливания стволовых клеток, полученных из периферической или пуповинной крови, трансплантация аллогенного костного мозга — эффективный, но очень дорогой метод лечения больных большой талассемией.

Синдромы α -талассемии

Синтез α -цепей глобина определяется четырьмя генами; если произошла делеция одного гена и возник дефицит синтеза одной α -цепи, то развивается бессимптомное носительство, если двух цепей из четырех — носительство α -талассемии, при котором выявляют микроцитоз (MCV менее 75 фл), но анемия может не развиваться. При отсутствии синтеза всех четырех α -цепей раз-

вивается водянка плода, и у новорожденного выявляют гемоглобин Барт (γ_4), который очень плохо отдает кислород тканям. При дефиците синтеза трех α -цепей возникает HbH (β_4). У таких больных обычно наблюдается среднетяжелая гипохромная микроцитарная анемия (содержание гемоглобина от 70 до 90 г/л) с повышением числа ретикулоцитов, желтуха, спленомегалия, холелитиаз, то есть картина, напоминающая анемию Кули, что обусловлено нестабильностью HbH. Лечение такое же, как и при болезни Кули.

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы — общее название злокачественных опухолей, возникающих из кроветворных клеток, на долю которых приходится приблизительно $\frac{1}{3}$ всей онкологической заболеваемости у детей. Согласно данным НИИ детской гематологии МЗ РФ, онкологическая заболеваемость (лейкозы, лимфомы и солидные опухоли) в России составляет около 15 случаев в год на 100 тысяч детей и подростков, что в абсолютных цифрах составляет более 15 тыс. первично заболевших детей в год [Румянцев А.Г. и соавт., 1997]. Острый лейкоз — неконтролируемая пролиферация клеток белой крови на ранних стадиях созревания, диагностируемая при наличии, как правило, более 30% бластных клеток в мазке костного мозга.

Заболеваемость лейкозами в разных регионах колеблется от 4 до 5 на 100 000 детей до 15 лет с пиком в возрасте 3,5–4 года. При этом 75% больных — дети с острым лимфобластным (ОЛЛ), 15–20% — с острым нелимфобластным лейкозом (ОнЛЛ) — острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), остальные — с неидентифицируемыми вариантами острого лейкоза (ОЛ), а 1–3% больных — с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ).

Этиология

Не установлена. Считают, что онкогены — клеточные гены, гомологичные ретровирусам, вызывающим лейкоз у экспериментальных животных и Т-клеточную лимфому (чаще у взрослых). Передаются вертикально антенатально и у человека, приводя к *первому событию* злокачественного роста — образованию мутантных трансформированных клеток, которые либо уничтожаются, либо их рост сдерживается защитными системами организма. *Второе событие*: вторая мутация в трансформированном клоне клеток либо ослабление защитных систем (может произойти и перинатально, и постнатально). Полагают, что наиболее вероятным фактором, вызывающим второе событие, являются вирусные инфекции.

Известны некоторые факторы риска, повышающие вероятность заболевания лейкозом (табл.158): наследственные как первичные, так и вторичные иммунодефициты, апластические анемии и миелодисплазии, проникающая радиация, некоторые химические вещества (например, бензол), цитостатическая и рентгенотерапия при солидных опухолях.

Таблица 158

Риск лейкоза в отдельных популяционных группах
(Миллер Д. Р., 1990)

Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 : 23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1 : 28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 : 21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1 : 8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1 : 74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1 : 12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блюма	1 : 8 до возраста 26 лет	2969,0
Синдром Луи-Бар	1 : 8 до возраста 25 лет	2969,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1 : 60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1 : 720 в течение 25 лет	33,0
полициемией	1 : 6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	1 : 960 в течение 12 лет	2,9
Леченные алкилирующими лекарствами	1 : 500 в течение 20 лет	47,5

Патогенез

Согласно общепринятой клоновой теории лейкемогенеза, все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, прекратившей свою дифференцировку на одном из ранних уровней созревания. Лейкемическая опухоль — самоподдерживающаяся, угнетает нормальное кроветворение, метастазирует, растет и вне органов кроветворения. Часть лейкемического клона клеток — активно пролиферирующая, ростовая фракция (около 30% клеток при ОЛЛ и 50% при ОнЛЛ), другая — дремлющая фракция, состоящая из клеток, находящихся в фазе покоя (G_0 -фаза митотического цикла) или постмитотической фазе (G_1 -фаза). Дремлющие бласты периодически пополняют популяцию пролиферирующих бластов, часть которых после очередного митоза (прохождение клеткой S-фазы, когда синтезируются новые ДНК, РНК, белки; G_2 -фазы — короткого премитотического периода, продолжающегося около 3 ч и, наконец, M-фазы — митотической, длящейся около 1 ч) пополняют популяцию дремлющих бластов. Подчеркивают, что обычно численность лейкозного клона в момент клинического выявления лейкоза составляет около 10^{12} клеток. Минимальное время, необходимое для образования такого количества клеток, 1 год, а максимальное — 10 лет, в среднем 3,5 года. Отсюда вытекает, что на ребенка, заболевшего ОЛ, пусковой механизм лейкемогенеза скорее всего действовал в перинатальном периоде.

Характернейшей чертой опухолевой прогрессии в костном мозге при остром лейкозе является подавление нормального кроветворения, что и определяет наиболее типичные изменения, выявляемые в периферической крови больных острым лейкозом: анемия плюс нейтропения плюс тромбоцитопения. Полагают, что это происходит вследствие того, что большинство бластов при лейкозе обладают свойствами нормальных коммитированных, ограниченно полипотентных или унипотентных клеток-предшественников кроветворения, что может подавлять созревание нормальных стволовых клеток, ибо последние вступают в дифференцировку только после снижения числа коммитированных (зависимых, подчиненных) клеток до определенного уровня. Схема патогенеза острого лейкоза представлена на рис. 89.

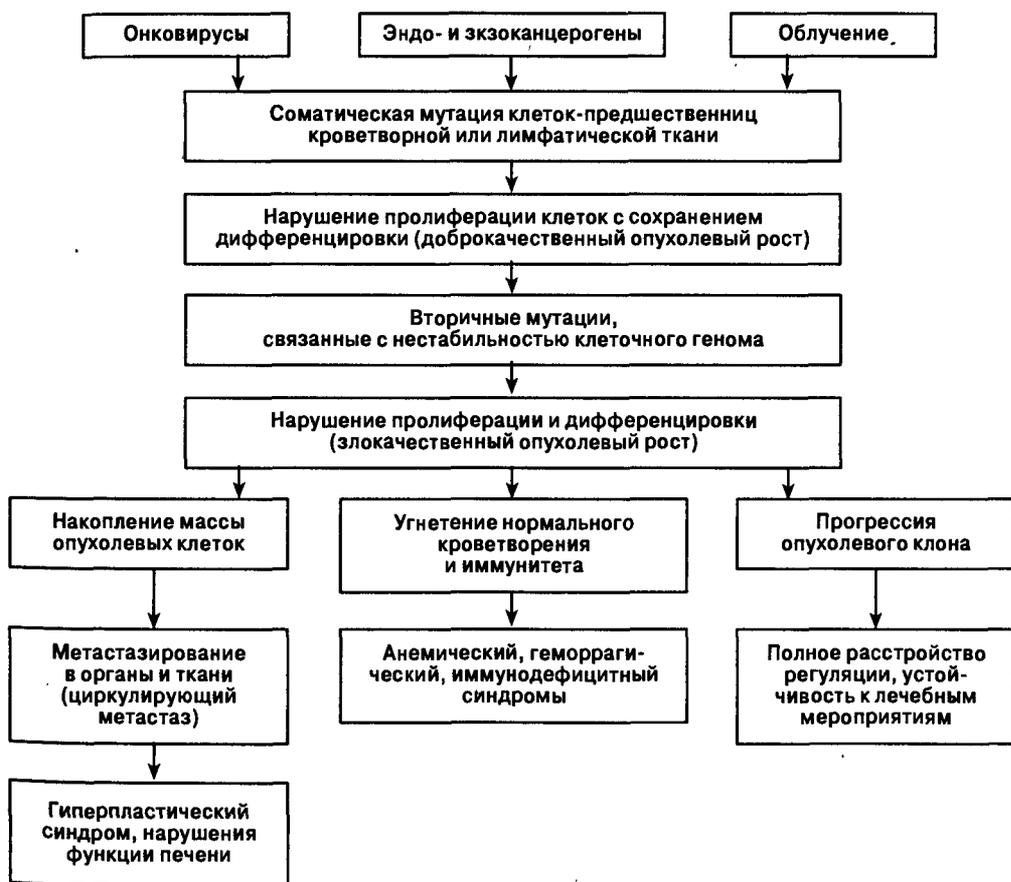


Рис. 89. Патогенез острого лейкоза (Румянцев А. Г.).

В лейкоэмических бластах обнаружены цитогенетические изменения: у 40% детей с ОЛЛ — анеуплоидный набор хромосом (у 30% гиперплоидный — благоприятный прогностический признак), у 10–20% — псевдодиплоидный (нормальное количество хромосом, но различные варианты транслокации). Гипоплоидный и гаплоидный наборы хромосом в бластных клетках считают неблагоприятными прогностическими факторами ответа на терапию при ОЛЛ. Неблагоприятными факторами для хорошего ответа на терапию считают и обнаружение хромосомных транслокаций (с 9 на 22; с 4 на 11; с 8 на 14; с 2 на 8; с 1 на 19; с 8 на 22), а также отсутствие CALLA антигена (CD10) на поверхности бластных клеток. Ph (филадельфийская)-хромосома при 22-й паре, типичная для ХМЛ (транслокация с 9-й пары), может быть обнаружена у детей с ОЛЛ в 2–5% случаев. Нередки при ОЛЛ и ОнЛЛ поломки хромосом, где и обнаруживают чаще онкогены (их описано около 30).

Следует подчеркнуть, что, по современным представлениям, в момент достижения первой клинической ремиссии у ребенка с ОЛЛ (отсутствие физических симптомов ОЛ, нормальная картина периферической крови, содержание в миелограмме бластных элементов не более 5% и лимфоцитов не более 20%) у него остается не менее 10^6 – 10^9 лейкоэмических клеток, то есть химиотерапия в ремиссии обязательно должна быть продолжена (не менее 3 лет). Помимо костного мозга, лейкоэмические клетки особенно часто (до 75% больных) присутствуют в мозге и его оболочках, а у мальчиков очень часто в яичках. Это диктует необходимость направленной терапии именно на эти органы (локальная рентгенотерапия, эндолюмбальное введение химиопрепаратов и др.).

Феномен присутствия циркулирующих опухолевых клеток в крови, костном мозге или лимфатических узлах пациентов в состоянии полной клинической и гематологической ремиссии после проведенного лечения получил название «минимальная резидуальная болезнь» (МРБ). Разрабатываются диагностические молекулярно-генетические критерии выявления МРБ и тактика терапии.

Классификация

В соответствии с FAB-классификацией выделяют 3 типа ОЛЛ:

- L_1 — миелопероксидаза (МРО)-негативные бласты, преимущественно небольших размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и незаметными нуклеолами; в большинстве случаев положительна реакция на терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (ТdT);
- L_2 — МРО-негативные бласты различных размеров с низким ядерно-цитоплазматическим отношением; реакция на ТdT обычно положительна;
- L_3 (тип Беркитта) — крупные МРО-негативные бласты с базофильной, часто вакуолизированной цитоплазмой и одной или более отчетливыми нуклеолами; реакция на ТdT отрицательная.

Комитет экспертов ВОЗ в 2000 г. пришел к заключению о нецелесообразности выделения указанных форм, так как их корреляция с иммунофенотипом и генетическими маркерами не очевидна.

Большее значение имеет классификация ОЛЛ, основанная на определении иммунофенотипа бластных клеток. В настоящее время выделяют [Новик А. А., Богданов А. Н., 2001]:

1. Т-ОЛЛ;
2. В-ОЛЛ;
3. Пре-В-ОЛЛ;
4. Пре-пре-В-ОЛЛ
5. «общий» ОЛЛ (на поверхности бластов одновременно выявляют маркеры В- и Т-клеток).

В табл. 159 представлены частота, основные особенности клинического течения и характерные цитогенетические аномалии при различных иммунологических вариантах ОЛЛ.

Согласно FAB-классификации различают 8 вариантов ОМЛ, основные цитологические и цитохимические признаки которых представлены в табл. 160, а иммунофенотипические и цитогенетические аномалии — в табл. 161.

При ХМЛ выделяют взрослый, ювенильный и крайне редко встречающийся хронический нейтрофильный и эозинофильный лейкоз. Выделяют при ХМЛ: хроническую фазу, фазу акселерации и бластный криз.

Врожденный лейкоз обычно описывают как особую форму ОЛ.

Таблица 159

Особенности течения и нарушений кариотипа при различных типах ОЛЛ (Новик А. А., Богданов А. Н., 2001)

Вариант	Частота	Клинические особенности	Нарушения кариотипа
Т-ОЛЛ	Взрослые – 24%, дети 13%	Увеличение средостения, чаще встречаются гепатоспленомегалия, нейрорлейкоз, высокий уровень лейкоцитов	Inv(14); t(8;14); t(10;14); t(11;14); t(1;14); t(7;9); del(1); Реаранжировки 7q 32-36; del(6q); del(6q); del(11); t(7;10)
Пре-пре-В-ОЛЛ	Взрослые 11%, дети 5%	Высокий уровень лейкоцитов, чаще встречаются гепатоспленомегалия, нейрорлейкоз	t(4;11)
«Общий ОЛЛ»	Взрослые 52%, дети 63%	Характерные особенности отсутствуют	Гиперплоидия; t(9;22); t(1;19); t(9;11); t(5;14); t(4;11)
Пре-В-ОЛЛ	Взрослые 9%, дети 16%	Характерные особенности отсутствуют	t(17;19); t(9;22); t(4;11); t(1;19); t(5;14); t(9;11); t(8;14)
В-ОЛЛ	Взрослые 3%, дети 3%	Преобладают мужчины; характерны опухолевая масса в брюшной полости, ранний нейрорлейкоз, высокая частота поражения почек, низкий уровень лейкоцитов	t(1;19); t(2;22); del(6q); del(11); t(9;22). При L3: t(8;14); t(2;8); t(8;22)

Таблица 160

Цитологические и цитохимические признаки различных вариантов ОМЛ (Новик А. А., Богданов А. Н., 2000)

Подтип	Частота	Цитологические и цитохимические признаки
M₀ – острый недифференцированный миелоидный лейкоз	2%	Недифференцированные МРО-отрицательные бласты без азурофильных гранул
M₁ – острый миелобластный лейкоз без дифференцировки	19%	≥3% МРО-позитивных бластов с незначительными признаками созревания; редко содержатся палочки Ауэра
M₂ – острый миелобластный лейкоз с дифференциацией	25%	≥3% МРО-позитивных бластов, часто содержащих палочки Ауэра; имеются созревающие клетки гранулоцитарного ряда и <20% клеток моноцитарного ряда. Часть бластов NASD-позитивна
M₃ – острый промиелоцитарный лейкоз	10%	Резко МРО-позитивные бласты, содержащие обильную зернистость и палочки Ауэра
M₄ – острый миеломоноцитарный лейкоз	30%	МРО-позитивные бласты, схожие с M ₂ ; более 20% NSE-позитивных проноرمоцитов
M₅ – острый моноцитарный лейкоз (M _{5a} – монобластный; M _{5b} – промоноцитарный)	10%	Монобласты (5a) и промоноциты (5b) с эксцентрично расположенными ядрами. Цитоплазма содержит диффузную NSE, может окрашиваться на NASD; МРО-положительных бластов ≤3%
M₆ – острый эритромиелоз	4%	Бласты, морфологически сходные с таковыми при M ₁ , M ₂ и M ₄ ; более 50% эритрокариоцитов с признаками дисплазии, часто PAS-позитивных
M₇ – острый мегакариобластный лейкоз	1%	Морфологически переменные бласты, иногда PAS-позитивные. При иммунофенотипировании выявляются CD13+ и CD33+

Примечание: МРО – миелопероксидаза, NASD – неспецифическая хлорацетатэстераза, NSE – неспецифическая эстераза, PAS – PAS-реакция.

Таблица 161

Имунофенотип и цитогенетические аномалии при различных вариантах ОМЛ (Новик А. А. и Богданов А. Н.)

Тип ОМЛ	CD 11	CD 13	CD 14	CD 15	CD 33	DR	CD 41	CD 42	CD 61	Цитогенетические аномалии
M ₀		+			+					
M ₁	-	±	-	-	+	+	-			+8; t(9;22); inv (3)
M ₂	+	+	±	+	+	+	-			t(8;21); t(6;9)
M ₃	±	+	-	±	+	-	-			t(15;17)
M ₄	+	+	+	+	+	+	-			+4;+8
M ₅	+	+	+	+	+	+	-			t(9;11); +8; 11q23; t(10;11)
M ₆	-	-	-	±	±	±				Комплексные аномалии; del(5q); +8
M ₇					±	±	+	+	+	Комплексные аномалии, включающие -5 или del(5q); +8.

Клиника

В типичных случаях для ОЛ характерно сочетание анемического и интоксикационного симптомокомплекса (бледность слизистых оболочек и кожи с серожелтушным оттенком, вялость, слабость, субфебрилитет и др.), проли-

феративного (увеличение периферических, медиастинальных или брюшных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, опухолевые образования глазницы, плоских костей черепа и др.) и *геморрагического синдромов* (кожные геморагии, носовые кровотечения и др.). Кроме того, нередко уже при первом клиническом проявлении ОЛ могут быть и клинические, и рентгенологические признаки поражения костной системы, головного мозга и его оболочек (головные боли, тошнота, рвота, нарушения сознания, поражения черепно-мозговых нервов — чаще VI пары, паразарезы, параличи, судороги и др.), яичек, лейкоэмические инфильтраты на коже и др. У многих детей один или два характерных для ОЛ синдрома появляются за 4–6 нед и более до развития клиники, позволившей поставить правильный диагноз.

Д. Р. Миллер (1990) приводит такую характеристику 4455 детей с ОЛЛ: детей до 1 года — 3%, 1–10 лет — 77%, старше 10 лет — 20%; мальчиков — 57%, девочек — 43%. Лихорадка отмечена у 61% больных; геморагии — у 48%; боль в костях — у 23%; лимфоаденопатия — у 63% (выраженная, то есть с лимфатическими узлами более 3 см — у 17%); спленомегалия — у 57% (у 17% селезенка пальпировалась ниже пупка), гепатомегалия — у 61% (у 17% нижний край печени был ниже пупка), увеличение медиастинальных лимфатических узлов — у 7%, поражение ЦНС — у 3%; анемия — у 80% (у 20% гемоглобин равен или более 100 г/л), тромбоцитопения с числом тромбоцитов 20–100 тыс. в мкл — у 47%, ниже 20 000 в мкл — у 28% и количество тромбоцитов равно или более 100 тыс. в мкл — у 25%; количество лейкоцитов менее 10 000 в мкл — у 51%, 10–50 тыс. в мкл — у 30% и более 50 000 в мкл — у 19% больных. Морфология лимфобластов: L1–85%; L2–14%, L3–10%, нормальные уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у 82%, сниженные — у 14% больных.

При ОнЛЛ реже, чем при ОЛЛ, встречается пролиферативный, но более часты интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы, поражения ЦНС, костей, гипертрофия десен, гиперлейкоцитозы. Для острого промиелоцитарного лейкоза характерен ДВС-синдром с резкой кровоточивостью.

Хлорома (необычная опухоль с зеленым цветом кожи над нею) — встречается лишь при ОМЛ и ХМЛ.

Синдром лейкостаза развивается у больных ОЛ с высоким уровнем лейкоцитов в периферической крови (более 100 000 в мкл) и является результатом агрегации бластов в капиллярах. Наиболее часто он начинается с кардиореспираторных расстройств с развитием ОДН и отека легких (РДС взрослого типа) или с картины пневмонии, но может и с явлений нарушений ЦНС с резкой головной болью или инсультоподобным состоянием.

Синдром лизиса опухоли возникает в начале комплексной цитостатической терапии у больных ОЛ с гиперлейкоцитозом, гиперурикемией, дегидратацией, сепсисом и характеризуется развитием ДВС-синдрома, олиго- и анурии, то есть ОПН, резким нарастанием явлений интоксикации с нарушением функции ЦНС и лабораторно характеризуется гиперурикемией, азотемией, повышением в сыворотке крови активности ЛДГ.

Инфекции — закономерное осложнение течения ОЛ как следствие развития первичного и вторичного иммунодефицитного синдрома (последствие цитостатической терапии, гранулоцитопении). Особенно опасна нейтропения с количеством нейтрофилов менее 500 в мкл. Считают, что при такой выраженности нейтропении на третьей неделе процент наслоения инфекционных осложнений приближается к 100%. Поэтому любые лихорадки у детей со столь выраженной нейтропенией — показание для активной противoinфекционной терапии (цефалоспорины III и IV поколения, меронем, имипинем, тазоцин, амикацин, нитромицин и др.). На фоне комплексной цитостатической терапии переливания цельной крови опасны в плане заражения не только вирусами гепатита С, В, но и вирусами группы герпес-цитомегалии и др., грибами *Candida* и др.

В стадии полной клинической ремиссии нет никаких клинических проявлений ОЛ, то есть отклонений от нормы при осмотре ребенка: процент бластных клеток в миелограмме не превышает 5%, а количество лимфоцитов в миелограмме менее 20%; в периферической крови бластных клеток не должно быть, но возможны умеренная тромбоцитопения и лейкопения из-за цитостатического эффекта терапии; в спинномозговой жидкости отклонений от нормы нет.

Рецидив ОЛ бывает костномозговым (выявление в миелограмме более 5% бластных клеток) и внекостномозговым (экстрамедуллярным) с различной локализацией лейкемической инфильтрации (нейролейкоз, лейкозная инфильтрация яичек или яичников, печени и селезенки, лимфатических узлов, почек, гайморовых пазух и др.). Нейролейкоз может протекать клинически в виде разнообразных форм: менингоэнцефалитическая, менингеальная, дисэнцефальный синдром, энцефалитическая, миелитическая, по типу полирадикулоневрита, эпидурита.

Диагноз

В анализах периферической крови у больных ОЛ обнаруживают бластные клетки, анемию, тромбоцитопению. Однако у 10% больных детей с ОЛ поначалу в анализах крови отклонений от нормы нет. При подозрении на ОЛ необходимо произвести пункцию костного мозга. В миелограмме характерно угнетение эритро- и тромбоцитопоэза и обилие бластных элементов. Цитохимические исследования полезны для дифференциальной диагностики ОЛЛ (скопления PAS-положительного материала в виде гранул вокруг ядра по крайней мере в 10% бластных клеток, гранулярная окраска на β -глюкуронидазу при отрицательных реакциях на пероксидазу, неспецифическую эстеразу) и ОнЛЛ (положительная реакция на пероксидазу, липиды, неспецифическую эстеразу, а также слабое диффузное окрашивание цитоплазмы при ШИК-реакции, на β -глюкуронидазу). Для выявления вариантов ОЛЛ необходимы поиски специфических маркеров с помощью меченных моноклональных антител.

В ряде случаев, особенно при лейкопенических вариантах ОЛ и нечетких данных миелограммы, приходится делать биопсию костного мозга.

Вспомогательное диагностическое и прогностическое значение имеет также выявление на бластах таких биохимических маркеров, как аденозиндезаминаза, терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза и др. HLA-типирование целесообразно, в частности в связи с возможной необходимостью в будущем трансплантации костного мозга.

Дифференциальный диагноз

Острый лейкоз необходимо дифференцировать от лейкомоидных реакций при тяжелых бактериальных инфекциях, лекарственной болезни, отравлениях. В отличие от лейкоза у таких больных не наблюдают выраженного пролиферативного синдрома, поражения костей, в костном мозге и периферической крови, как правило, присутствуют в той или иной степени все переходные элементы между бластами и зрелыми формами. Иногда определенные затруднения вызывает дифференциация острого лейкоза от инфекционного мононуклеоза, инфекционного лимфоцитоза. Клиническая картина в большинстве случаев позволяет дифференцировать эти болезни (ангина, лихорадка, гепатоспленомегалия, болезненные при пальпации и увеличенные лимфатические узлы типичны для мононуклеоза), но окончательное суждение выносят все же на основании морфологии: обильная базофильная цитоплазма, отсутствие характерных для лейкоза изменений ядра, положительные результаты серологических исследований позволяют диагностировать мононуклеоз. Во всех сомнительных случаях необходимо делать миелограмму, которая показана при любых неясного генеза анемиях, тромбоцитопениях, панцитопениях, гепатоспленомегалиях, генерализованном или резком локальном увеличении лимфатических узлов.

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных расстройств (табл. 162, 163), характеризующаяся аномальным ростом миелоидных компонентов костного мозга. МДС характеризуются нарушением нормального созревания кроветворных клеток и признаками неэффективного гемопоэза. При МДС в костном мозге происходит клональная пролиферация на уровне стволовых клеток, в большинстве случаев нарушается продукция гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, что приводит к развитию панцитопении. Еще одной особенностью МДС является его нередкая эволюция в острый лейкоз, развитию которого предшествует длительный цитопенический синдром. МДС относят к рефрактерным анемиям. Более поздние и тяжелые стадии болезни отражают трансформацию в миелоидный лейкоз.

Клинические проявления являются следствием панцитопении и включают признаки анемии, кровоточивости из-за тромбоцитопении и инфекции вследствие нейтропении. Клеточность костного мозга, как правило, повышена, но бывает нормальной или сниженной. Общий риск трансформации в миелоидную лейкемию 10–20%, больные РАс имеют наименьший риск лейкемических трансформаций (5%), больные РАПБ-Т — наибольший (50%).

Таблица 162

FAВ-классификация миелодиспластических синдромов

РА	Рефрактерная анемия (< 5% бластов в костном мозге)
РАс	Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (< 5% бластов в костном мозге)
ХММЛ	Хроническая миеломоноцитарная лейкемия (\geq 20% бластов в костном мозге)
РАПБ	Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов (5–10% бластов в костном мозге)
РАПБ-Т	Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов в стадии трансформации (10–30% бластов в костном мозге)

Таблица 163

Критерии диагностики основных форм МДС

Форма	Количество бластов в миелограмме	Количество кольцевых сидеробластов в миелограмме	Количество бластов в крови	Количество моноцитов в крови
Рефрактерная анемия	<5%	<15%	<1%	—
РАс	<5%	\geq 15%	<1%	—
РАПБ	5–20%	<15%	<1%	—
РАПБ-Т	20–30%	<15%	Варьирует	—
ХММЛ	\geq 20%	—	<5%	$>1 \times 10^9/\text{л}$

В 2000 г. предложена новая классификация МДС, в соответствии с которой выделяют две подгруппы: МДС и МДС/МПЗ (миелопролиферативное заболевание).

В соответствии с данной классификацией к МДС относятся:

- 1) рефрактерная анемия:
 - а) с кольцевыми сидеробластами;
 - б) без кольцевых сидеробластов;
- 2) рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией;
- 3) рефрактерная цитопения с избытком бластов;
- 4) 5q-синдром;
- 5) МДС, не классифицируемый.

В подгруппу МДС/МПЗ входят:

- 1) хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- 2) атипичный хронический миелолейкоз;
- 3) ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Лечение

При ОЛ терапию делят на периоды: индукция ремиссии, консолидация, поддерживающее лечение с периодическими курсами активной терапии (в ча-

стности, профилактика поражений ЦНС). Существует несколько программ терапии, изложить которые в учебнике нет возможности, о которых следует читать в дополнительной литературе. В качестве примера приводим протокол МБ–91 (Москва–Берлин 91), используемый в НИИ детской гематологии МЗ РФ для лечения детей с **ОЛЛ** [Мягкова С. В. и соавт., 1997]. Программа ОЛЛ–МБ–91 предусматривает распределение пациентов на две группы — стандартного риска (лейкоцитоз при поступлении менее 50 000 в мкл; возраст более 1 года; отсутствие инициального поражения ЦНС; отсутствие пре-Т/Т-иммунологического подварианта и/или увеличения средостения) и группа высокого риска (все остальные дети).

Индукция ремиссии — предварительная фаза лечения дексаметазоном в дозе 6 мг/м² в течение 1 нед, затем индукция ремиссии для пациента стандартного риска в виде ежедневного приема дексаметазона в той же дозе, еженедельных введений винкристина в дозе 1,5 мг/м², одного инициального введения рубомицина в дозе 45 мг/м², 2 внутримышечных введения L-аспарагиназы в дозе 10 000 ЕД/м² 1 раз в неделю на 5-й и 6-й неделе индукции и еженедельных эндолюмбальных введений метотрексата, цитозин-арабинозида и дексаметазона. Больные группы риска получали одно дополнительное введение рубомицина на 22-е сутки индукции.

Консолидация для пациентов стандартного риска состояла из еженедельного введения L-аспарагиназы в дозе 10 000 ЕД/м² внутримышечно параллельно с ежедневным приемом внутрь 6-меркаптопурина в дозе 50 мг/м² и еженедельным внутримышечным введением метотрексата в дозе 30 мг/м², которые прерывались реиндукционными курсами винкристина + дексаметазона. У этих пациентов облучение не использовалось совсем. Пациенты группы риска получали дополнительно 5 введений рубомицина в дозе 30 мг/м² и краниальное облучение в дозе 18 Гр.

Поддерживающая терапия состояла из ежедневного перорального приема 6-меркаптопурина (50 мг/м²), еженедельного внутримышечного введения метотрексата (30 мг/м²), которые прерывались каждые 6 нед курсами реиндукции винкристина + дексаметазона с эндолюмбальным введением препаратов. Больные группы риска не получали эндолюмбально метотрексат из-за предшествующего облучения черепа. Интратекальные введения препаратов продолжались до 61 нед терапии (до конца 1 года); общая продолжительность терапии составила 2 года.

ОнЛЛ. Программа лечения, предложенная проф. Г. А. Шеллонгом в ОМЛ–БФМ–87, включает:

Индукция ремиссии — *цитозар* (цитозин-арабинозид) внутривенно в течение 48 ч, в дозе 100 мг/м² в сутки, с утра 1-го дня до утра 3-го дня и далее 12-кратное введение цитозара в дозе 100 мг/м² в течение 30 мин, с утра 3-го дня до вечера 8-го дня; даунорубомицин внутривенно в течение 30 мин, в дозе 30 мг/м² каждые 12 часов, дни 3–5-й; вепезид внутривенно в течение 1 часа утром в дозе 150 мг/м², дни 6–8-й; эндолюмбально цитозар в 1-й день (до

1 года — 20 мг; 1–2 года — 26 мг; 2–3 года — 34 мг; старше 3 лет — 40 мг). На 15-й день выполняют стерильную пункцию и при резком угнетении гемопоэза (бластов менее 5%) лечение прекращают до восстановления гемопоэза.

Консолидация — преднизолон внутрь ежедневно в дозе 40 мг/м² с 1-го по 28-й день с последующей отменой в течение 9 дней; 6-тиогуанин внутрь 60 мг/м², 1–28-й дни; винкристин внутривенно струйно в дозе 1,5 мг/м² в 1-й, 8-й, 15–22-й дни; адриамицин внутривенно в течение часа в дозе 30 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни; цитозар внутривенно струйно 75 мг/м² в 3–6-й, 10–13-й, 17–20-й, 24–27-й дни; цитозар эндолюмбально в возрастных дозировках в 1-й, 15-й дни. Это I фаза консолидации и после короткого (несколько дней) перерыва начинается фаза II — 6-тиогуанин в дозе 60 мг/м² внутрь ежедневно с 29-го по 43-й дни; цитозар внутривенно струйно 75 мг/м² в дни 31–41-й; циклофосфан внутривенно капельно в течение 1 часа в дозе 200 мг/м² в дни 29–43-й; цитозар в возрастных дозировках эндолюмбально на 29-й и 43-й день. Интенсификация I и II включает 3-часовое введение цитозара в дозе 3 г/м² каждые 12 ч с утра 1-го дня до вечера 3-го дня; вепезид внутривенно в течение 1 часа 125 мг/м² в сутки, за час до введения цитозара в дни 2–5-й.

Поддерживающая терапия начинается после окончания блока интенсификации II и включает: 6-тиогуанин — 40 мг/м² внутрь ежедневно, цитозар — 40 мг/м² подкожно каждые 4 нед в течение 4 дней подряд (при числе лейкоцитов более 2000 в мкл — 100% дозы, от 1000 до 2000 в мкл — 50% дозы, а при менее 1000 в мкл — не назначают). В этот период рассматривают вопрос о трансплантации костного мозга.

Промиелоцитарный миелоидный лейкоз в настоящее время может быть излечен назначением all-транс-ретиноевой кислоты, что способствует созреванию бластных клеток. Конечно, это возможно лишь после выведения больного из кризиса ДВС-синдрома (переливания свежезамороженной плазмы и далее низкомолекулярного гепарина, лекаферез, плазмаферез, инфузионная терапия и др.). Это огромное достижение лейкологии 90-х годов.

Осложнение цитостатической терапии можно разделить на специфические и неспецифические. Некоторые цитостатические препараты вызывают характерные осложнения: винкристин — нейротоксичность (невриты, параличи, атаксия, слепота), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, алопецию; рубомицин — кардиотоксичность (кардиомиопатия — тахикардия, трофические изменения ЭКГ, одышка, падение артериального давления); аспарагиназа — аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, поражения печени (липидоз), поджелудочной железы, в том числе кетоацидоз; циклофосфан — геморрагический цистит, токсический гепатит, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Неспецифические осложнения цитостатической терапии могут быть инфекционные и неинфекционные. Неинфекционные осложнения объединяют термином цитостатическая болезнь. Важнейшими признаками ее являются угнетение нормального кроветворения (тяжелые гранулоцитопении, тромбоцитопении и анемии), поражения желудочно-кишечного тракта (сто-

матит, вызванный как цитостатиком, так и грибами, вирусами, бактериями), цитотоксическая энтеропатия (с преобладанием явлений энтерита или колита), поражения печени (токсико-аллергический гепатит, гепатодистрофия), сердца (кардиомиопатия), легких (цитостатическая пневмопатия, пневмоцистная пневмония), почек (интерстициальные поражения, обтурация канальцев мочевой кислотой), нервной системы (энцефалопатия, проявляющаяся в виде синдрома апатии, возможно также развитие отека мозга), повышенный риск развития злокачественных опухолей.

Для профилактики *синдрома лизиса опухоли* в момент начала интенсивной цитостатической терапии проводят жидкостную терапию (суточный объем водной нагрузки с учетом выпиваемой жидкости достигает полутора возрастных потребностей) в сочетании с аллопуринолом (суточная доза 10 мг/кг, разделенная на три приема внутрь) и назначением бикарбоната натрия, ибо мочевая кислота лучше растворяется в щелочной среде.

Отдаленными *последствиями облучения черепа* могут быть трудности в учебе, эндокринопатии, включая гипотиреоз, задержку роста, а облучения яичек — нефертильность, которая может потребовать в перспективе даже назначения тестостерона.

Симптоматическая терапия. Гемотрансфузии применяют при агранулоцитозе, сочетающемся с тромбоцитопенией. В этих случаях кровь переливают ежедневно. Оптимально подбирать донора по антигенной системе HLA.

Детям с анемией и Hb менее 70 г/л переливают эритроцитную массу (приблизительно 4 мл на 1 кг массы тела). При глубокой тромбоцитопении (менее 10×10^9 /л) и наличии геморрагического синдрома переливают тромбоцитную массу. Детям с промиелоцитарным лейкозом, учитывая их склонность к ДВС-синдрому, вместе с цитостатической терапией назначают переливания свежемороженой плазмы, гепарин (200 ЕД/кг в сутки, разделенные на 4 инъекции; по показаниям дозу увеличивают). Детям с глубокой гранулоцитопенией и наличием септических осложнений переливают лейкоцитную массу (вливают 10^{10} лейкоцитов). Донора подбирают по антигенам HLA. Опасность переливания лейкоцитной массы (как и вообще цельной крови) — развитие реакции «трансплантат против хозяина». В связи с этим мешок с лейкоцитной массой перед введением ребенку рекомендуют облучать дозой 1500 рад.

Инфекционные осложнения типичны для больных ОЛ. Оптимально в стационаре следует помещать детей в отдельные боксы или палаты при строжайшем соблюдении правил асептики и антисептики. Любое повышение температуры тела рассматривают как признак инфекции. Антибиотики до выделения возбудителя назначают исходя из установленного фактора широкого распространения у больных условно-патогенной флоры. Профилактическое назначение системных антибиотиков не рекомендуют.

Новые методы лечения больных ОЛ, прежде всего, касаются различных аспектов трансплантации костного мозга, что особенно важно для больных ОнЛЛ, у которых часто в процессе лечения возникает аплазия костного моз-

га. Трансплантируют аллогенный костный мозг с удаленными Т-лимфоцитами или очищенный аутологичный костный мозг. Аллогенный костный мозг, совместимый по основным HLA-антигенам, пересаживают сразу по достижении первой ремиссии. Аутогенный костный мозг больного забирают сразу по достижении ремиссии, обрабатывают его моноклональными антителами с иммуноцитотоксинами (например, с рицином) и фармакологическими препаратами (например, гидропероксициклофосамидом) и вводят больному.

Разрабатывают методы сочетания химиотерапии и трансплантаций костного мозга или стволовых кроветворных клеток с предварительным введением колониестимулирующих факторов — гранулоцитарного (Г-КСФ) или грануломакрофагального (ГМ-КСФ). ГМ-КСФ, введенный за два дня до начала химиотерапии и далее вводимый в момент ее проведения, способствует увеличению числа и длительности ремиссий при ОЛЛ. Г-КСФ и ГМ-КСФ эффективны и при цитостатической болезни, агранулоцитозе. Самой сложной задачей при трансплантации костного мозга (ТКМ) остается поиск HLA-совместимого донора (наиболее рационален донор-сибс, то есть брат-сестра больного). В конце прошлого (XX) века было доказана целесообразность трансплантации вместо костного мозга стволовых кроветворных клеток (СКК). В среднем в костном мозге содержится 1 СКК на 10^5 клеток. Из одной СКК образуется около 1000 клеток-предшественниц и 10^6 зрелых клеток [Новик А. А. и Богданов А. Н., 2001]. Разработаны методы получения СКК из костного мозга и периферической крови. Наибольшее количество стволовых клеток в костном мозге находится у плода, а в периферической крови человека имеется при рождении. Количество СКК, полученное из плацентарной крови при рождении — достаточно для трансплантации ребенку до 40 кг. Поэтому в настоящее время нередко случаи запланированной беременности для помощи в источнике СКК для старшего ребенка в семье, которому необходима ТКМ.

Согласно А. А. Новичу и А. Н. Богданову (2001), ТКМ и ТСКК существенно улучшает прогноз при лечении лейкозов, особенно ОМЛ и ХМЛ (табл.164). Согласно данным этих же авторов, в мире ежегодно производят около 50 000 ТКМ и ТСКК.

Разрабатываются и иммунологические методы лечения: введение α -интерферона (эффективно лишь при волосато-клеточном ОЛ), интерлейкина-2, вакцинация BCG (по схеме!).

Диета больным острым лейкозом необходима высококалорийная с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами (стол 10а). При назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Деонтологические аспекты очень важны при ведении ребенка, больного ОЛ, и беседах с его родителями. При ребенке никогда не следует называть диагноз. Учитывая психологическую и физическую травматичность современных схем лечения, важно подготовить ребенка и родителей к тем или иным процедурам. Родителям следует сообщить диагноз, как только он станет бесспорным,

Пятилетняя безрецидивная выживаемость после ТКМ и ТСКК при ОМЛ (Новик А. А. и Богданов А. Н., 2001)

Аллогенная ТКМ от родственного HLA-совместимого донора	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия	50–60%
Вторая ремиссия	20–30%
Первично рефрактерный ОМЛ	10–20%
Аутологичная ТКМ и ТСКК	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия	40–50%
Вторая ремиссия	20–30%
Аллогенная ТКМ от неродственного HLA-совместимого донора	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия при наличии неблагоприятных прогностических факторов, например t(9;22)	30–40%

но одновременно вселять в них оптимизм, разъяснив возможности современной терапии. Необходимо быть очень внимательным к родителям, их вопросам, просьбам. Режим больного определяется его состоянием и гематологическими данными.

Диспансерное наблюдение

Осуществляется гематологом специализированного центра и участковым педиатром. Учитывая, что больной практически все время получает цитостатическую терапию, необходимо не реже 1 раза в 2 нед делать анализ крови. При поддерживающей терапии цитостатики вводят один раз в неделю, перед этим необходимо подсчитать число лейкоцитов, так как если их менее 1000 в 1 мкл (1×10^9 /л), то препараты не применяют. Дают медикаменты, способствующие увеличению количества лейкоцитов (экстракт элеутерококка по 1 капле на год жизни 2 раза в день, нуклеинат натрия, дибазол, пентоксил, метацил), и лишь при увеличении числа лейкоцитов более $1,5 \times 10^9$ /л возобновляют цитостатическую терапию. Миелограмму делают перед и после каждого курса реиндукции, которые проводят в стационаре.

Нежелательно изменение климатических условий. Ребенка освобождают от профилактических прививок, занятий физкультурой. Его необходимо оберегать от физических нагрузок, психических травм, охлаждения, случайных инфекций. Занятия по школьной программе не противопоказаны, но лучше заниматься дома, так как в школе, особенно в зимне-весенний период, часты ОРЗ среди детей.

Прогноз

К сожалению, по клинике в момент постановки диагноза ОЛ не всегда можно с уверенностью говорить о прогнозе. Среди больных ОЛЛ выделяют груп-

Таблица 165

Прогностические факторы при ОЛЛ у детей (Миллер Д. Р., 1990)

Факторы	Группа «стандартного риска»	Группа «высокого риска»
Демографические:		
Возраст	2–7 лет	Менее 2 и более 10 лет
Пол	Девочки	Мальчики
Клинические		
Количество лейкоцитов на момент установления диагноза	Менее 10 000 в мкл	Более 50 000 в мкл
Увеличение лимфоузлов	Отсутствует, умеренное	Выраженное
Гепатоспленомегалия	Отсутствует, умеренное	Выраженная (более 3 см)
Медиастинальные массы	Отсутствует	Присутствуют
Гемоглобин	Менее 80 г/л	Более 100 г/л
Количество тромбоцитов	Более 100 000 в мкл	Менее 100 000 в мкл
Характеристика бластов		
Морфология	L ₁	L ₂ , L ₃
Шиф-реакция	Положительная	Отрицательная
Цитогенетика	Гиперплоидия	t и другие транслокации, гипоплоидия
Митотический индекс	Низкий	Высокий
Поверхностные маркеры	0-клетки (ни-Т, ни-В), имеющие общий для ОЛЛ антиген	Т- или В-клеточные
Глюкокортикоидные рецепторы	Большое количество	Низкое количество
Иммуноглобулины в момент диагностики ОЛЛ	Нормальные уровни IgG, IgA, IgM	Пониженные уровни IgG, IgA, IgM
Ответ на терапию	Бласты костного мозга на 14-й день терапии 5% и менее	Бласты костного мозга на 14-й день терапии 25%

пу детей стандартного риска с благоприятным, как правило, прогнозом и группу больных высокого риска (чаще всего с неблагоприятным прогнозом) — табл. 165.

Таким образом, наилучший прогноз при ОЛЛ у больных группы стандартного риска с отсутствием маркеров В- и Т-клеток на лимфобластах, но имеющих ОЛЛа (общий антиген для ОЛЛ). Вообще у 95% всех детей с ОЛЛ достигают ремиссии к концу первого месяца терапии. У 75–95% больных с 0-клеточным вариантом и ОЛЛа-положительных при рациональной терапии ремиссия длится 5 лет, при отсутствии ОЛЛа ремиссия такой длительности бывает лишь у 60%, а при пре-В и В-вариантах, Т-клеточном ОЛЛ переживают 5 лет лишь 40–50% больных. Примерно такой же процент 5-летнего выживания при ОнЛЛ. При этом, чем более зрелые клетки выявляют при ОнЛЛ, тем хуже прогноз. В настоящее время по данным мировой литературы вероятность излечения ОЛЛ составляет, по крайней мере, 50–70%, ОМЛ — 15–30%. Вероятность излечения меньшая при обнаружении у больного любых видов транслокаций (табл. 166).

Прогностические факторы при ОМЛ (Новик А. А. и Богданов А. Н., 2001)

Положительные факторы	Отрицательные факторы
1. Первичный ОМЛ	1. Вторичный ОМЛ (после МДС или цитостатической терапии)
2. М ₂ , М ₃ и М ₄ варианты ОМЛ	2. М ₀ , М ₁ , М ₅ , М ₆ и М ₇ варианты ОМЛ
3. Нормальный кариотип или цитогенетические аномалии: t(8;21); t(15;17); inv16; del(16q)	3. Цитогенетическое аномалии t(9;22); del(5q); -5; -7; del(7q); аномалия 12p, трисомия 8
4. Возраст менее 45 лет	4. Возраст менее 2 или более 60 лет
5. Отсутствие нейрорлейкоза	5. Наличие нейрорлейкоза
6. Менее 25×10 ⁹ /л лейкоцитов при постановке диагноза	6. Более 100×10 ⁹ /л лейкоцитов при постановке диагноза

Безусловно, прогноз очень зависит и от активности поддерживающей и противорецидивной терапии; качества диспансерного наблюдения и применяемых химиопрепаратов; возможностей подбора донора, совместимого по HLA, для пересадок костного мозга или обработки и хранения собственного костного мозга больного, полученного в ремиссию; наслаивающихся инфекционных осложнений; индивидуальной чувствительности больного к побочным эффектам применяемых химиопрепаратов, наличия у него гена множественной резистентности к лекарствам (*mdr*-ген).

Обычно рецидивы ОЛ наступают в первые 2 года после достижения первой ремиссии. Считают, что если первая ремиссия продолжается у девочек 2 года и у мальчиков 3 года, то можно ставить вопрос о прекращении терапии. При этом проводят цитогенетические и другие методы исследования (поиски онкогенов, клеток с маркерами АЛЛа и др.). Специфические поломки хромосом, онкогены в настоящее время выявляют сравнительно дешевым и нетрудоемким способом, с помощью полимеразной цепной реакции. На фоне поддерживающего лечения или после его окончания возможно появление других опухолевых заболеваний — В-клеточной лимфомы и др. Описаны случаи рецидива ОЛЛ через 4 и даже 9 лет после отмены терапии, то есть говорить о выздоровлении ребенка, перенесшего ОЛЛ, даже после окончания специфической терапии следует очень осторожно.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Заболеваемость ХМЛ составляет в год 0,12 на 100 000 детей, то есть ХМЛ составляет 3% от всех лейкозов у детей.

Ювенильный тип обычно появляется у детей до 2–3 лет и характеризуется сочетанием анемического (бледность, слабость, потеря аппетита и др.), геморрагического, интоксикационного (фебрилитет, боли в костях и др.), пролиферативного (выраженная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия)

синдромов. В анамнезе, а нередко и при поступлении в клинику отмечают ксантомные и экзематозные высыпания (чаще на лице). При анализе крови обнаруживают разной степени выраженности анемию (с тенденцией к макроцитозу), тромбоцитопению, увеличение СОЭ и лейкоцитоз с резким сдвигом вплоть до миелобластов (от 2 до 50% и более) с наличием всех переходных форм (промиелоциты, миелоциты, юные, палочкоядерные), выраженный моноцитоз. Лейкоцитоз обычно составляет от 25 до $80 \times 10^9/\text{л}$. В костном мозге — повышенная клеточность, угнетение мегакариоцитарного ростка; процент бластных клеток невелик и соответствует таковому в периферической крови, но все они с признаками анаплазии (диссоциация созревания ядра и цитоплазмы, вакуолизация цитоплазмы, складчатость структуры хроматина и др.). Цитохимические реакции положительные на липиды и пероксидазу в бластных клетках; активность щелочной фосфатазы снижена (так же как и в нейтрофилах, что является одним из аргументов при дифференциации от лейкомоидных реакций при инфекциях, когда активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах повышена). Характерными лабораторными признаками при ювенильной форме являются также отсутствие Ph¹-хромосомы в культуре клеток костного мозга, высокий уровень фетального гемоглобина (30–70%), что отличает эту форму от взрослого типа миелоидного лейкоза у детей. В культуре клеток крови рост моноцитарных колоний. У 55% детей выявляют отсутствие одной из 7-й пары хромосом.

Взрослый тип ХМЛ иногда диагностируют при плановых осмотрах, при анализах крови у детей школьного возраста, то есть болезнь развивается постепенно. Взрослый тип ХМЛ встречается вдвое чаще, чем ювенильный тип ХМЛ. Считают, что примерно 40% больных ХМЛ в момент постановки диагноза не имеют никаких клинических симптомов, и у них диагноз ставят лишь гематологически. У 20% больных наблюдается гепатоспленомегалия, у 54% — только спленомегалия. Иногда ХМЛ начинается с потери массы тела, слабости, лихорадки, ознобов. Различают три фазы ХМЛ:

- 1) медленная, хроническая (длится около 3 лет);
- 2) акселерации (длится около 1–1,5 лет), но при соответствующем лечении заболевание можно вернуть в хроническую фазу;
- 3) финальная (терминальное обострение, фаза быстрой акселерации, продолжающаяся 3–6 мес и обычно заканчивающаяся смертью).

В период акселерации развернутой клинико-гематологической картины заболевания обычно отмечают общее недомогание, повышенную утомляемость, слабость, увеличенный живот, боли в левом подреберье, болезненность при постукивании по костям. Селезенка обычно очень больших размеров (рис. 90). Гепатомегалия менее выражена. Лимфаденопатия обычно минимальна. При анализе крови находят умеренную анемию, нормальное или повышенное количество тромбоцитов и гиперлейкоцитоз (обычно более $100 \times 10^9/\text{л}$). В лейкоцитарной формуле доминируют промиелоциты, миелоциты, но есть



Рис. 90. Спленомегалия у больной хроническим миелолейкозом.

как миелобласты (около 5–10%), так и метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные формы, то есть отсутствует лейкоэмическое зияние. Много форм эозинофильного и базофильного ряда, лимфопения, СОЭ увеличена. В костном мозге на фоне повышенной клеточности отмечается незначительное повышение бластных элементов, выраженная метамиелоцитарная и миелоцитарная реакции. При кариотипировании у 95% больных обнаруживают дополнительную маленькую хромосому в группе 22-й пары — так называемая филадельфийская хромосома (Ph¹-хромосома) — результат сбалансированной транслокации материала между 9-й и 22-й хромосомами $t(9; 22)(q34; q11)$. При этой транслокации происходит перенос протоонкогена, называемого *c-abl*, из обычного положения на хромосоме 9 в новое место на 22-й хромосоме, называемое *bcr*. В результате образуется новый химерный ген *bcr/abl*, что приводит к повышенной

активности фермента тирозинкиназы, которая и стимулирует опухолевый клон. В эксперименте доказано, что именно этот ген и вызывает развитие ХМЛ. Ph¹-хромосому обнаруживают у 5% детей с ОЛЛ и 2% с ОМЛ.

Уровень fetalного гемоглобина нормальный (2%) или несколько повышен (до 7–8%). При обеих формах ХМЛ в сыворотке крови значительно повышено содержание витамина B₁₂.

Терминальное обострение ХМЛ протекает по типу острого бластного криза с геморрагическим синдромом и интоксикацией: серо-землистой окраской кожи, генерализованной лимфаденопатией, поражением костей, гипертермией, не всегда связанной с инфекцией. Согласно А. Г. Румянцеву, бластный криз у детей с ХМЛ протекает у 54% по типу миелобластного, у 26,5% больных — по типу лимфобластного, у 8,5% — смешанного.

Лечение

Принципы диеты и режима, организации помощи больным те же, что и при остром лейкозе.

Спленэктомия не показана. При бластных кризах лечение проводят по программам терапии острого миелоидного лейкоза. Вместе с тем установлено, что в 30% случаев при бластном кризе обнаруживают ТdT-положительные блас-

ты. В этих случаях сочетание преднизолона (60 мг/м^2 внутрь ежедневно) и винкристина ($1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно еженедельно) приводит за 4–5 нед к ремиссии.

Рациональной считают следующую схему [Павлова М. Н., 1996]:

- 1) при наличии гиперлейкоцитоза свыше 50 тыс. в мкл назначают тиогуанин 60 мг/м^2 внутрь ежедневно; цитозар 75 мг/м^2 внутривенно струйно (4 дня инфузия, 4 дня перерыв). Эти два цитостатика вводят больному до снижения уровня лейкоцитоза в крови до 50 тыс. в мкл, и далее переходят к лечению литалиром;
- 2) литалир (гидроксикарбамид, гидреа) назначают в дозе 50 мг/кг в сутки за два приема (в капсулах) до снижения количества лейкоцитов в крови до уровня 10 тыс. в мкл, после чего подбирают индивидуальную поддерживающую дозу для больного с целью удержания количества лейкоцитов на уровне около 5000 в мкл. Параллельно со снижением количества лейкоцитов в крови на фоне приема литалира уменьшаются и размеры селезенки;
- 3) интерферон (интрон α -2b) назначают в дозе 3 млн/м^2 в сутки внутримышечно. Стандартный курс лечения интерфероном 3 нед, но он может быть продолжен и далее в течение длительного времени. При этом на фоне лечения интроном получают ремиссию у 70% больных ХМЛ (у 25% она продолжается более 5 лет). Введение интрона может вызвать лихорадку, озноб и другие гриппоподобные явления: тахикардию, боли в животе, суставах, тошноту, рвоту. В этих случаях лечение временно отменяют. Схему лечения интроном ХМЛ еще отрабатывают. К сожалению, у 90% больных на фоне медикаментозной терапии и у 60% после лечения интроном даже в период полной клинической ремиссии сохраняются цитогенетические изменения (Ph^1 -хромосома).

Трансплантация костного мозга — эффективный способ лечения ХМЛ как взрослой, так и юношеской формы, но на ранних стадиях болезни или медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии.

Ювенильный вариант гораздо более устойчив к терапии, и схема его лечения не отработана. Назначают лечение по схемам ВАМП, ЦАМП и др. Поддерживающая терапия при наступлении ремиссии та же, что и при остром лейкозе.

Симптоматическое лечение то же, что и при остром лейкозе.

Прогноз

Прогноз при ювенильном типе неблагоприятный — больные умирают в первый год лечения. При взрослом типе длительность болезни составляет несколько лет. Некоторые больные живут 10 лет и более. После успешной трансплантации костного мозга при обеих формах ХМЛ возможно выздоровление.

ДЕТСКИЕ ГИСТИОЦИТОЗЫ (ДГ)

ДГ — группа конституционально обусловленных заболеваний неясной этиологии с выраженной пролиферацией клеток моноцитарно-макрофагальной системы и клеток дендритной системы.

Частота

Частота ДГ составляет примерно 1 случай в год на 100 тыс. детского населения в возрасте до 1 года и 2 больных в год на 1 млн детей в возрасте до 15 лет [Миллер Д. Р., 1990].

Классификация

Согласно рекомендациям международной группы экспертов по ДГ (1987) следует различать следующие формы (табл. 167).

Гистиоцитозы X — группа заболеваний (в настоящее время по инициативе С. Nezelof (1973) их называют Лангергансовклеточный гистиоцитоз — ЛКГ), общим патогенетическим звеном которых является реактивная пролиферация клеток Лангерганса кожи (отростчатых клеток), имеющих гранулы Бирбека при электронной микроскопии или CD1-гликопротеин и S-100-нейропротеин при исследовании с помощью моноклональных антител. Вторично в вакуолях цитоплазмы клеток наблюдается накопление продуктов нарушенного обмена липидов, холестерина, придающих узелкам пролиферации желтый цвет, что и дало название для одного из вариантов болезни — ксантома-

Таблица 167

Классификация детских гистиоцитозов

Классы ДГ	I	II	III
Тип клеток	Клетки Р. Лангерганса (дендритные)	Мононуклеарные фагоциты-макрофаги	Злокачественные клетки моноцитарно-макрофагальной системы
Нормальные функции клеток	Представление антигена	Переработка антигена, фагоцитоз	—
Диагностические признаки (критерии)	CD1-гликопротеин и S-100-нейропротеин +, гранулы Бирбека при электронной микроскопии макрофагов очага поражения	Отсутствие гранул Бирбека и CD1-гликопротеина и S-100-нейропротеина, положительная окраска на неспецифическую эстеразу	Признаки злокачественности
Болезни	Лангергансовклеточные гистиоцитозы (гистиоцитозы X)	Семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с инфекциями Ювенильная ксантогранулема Ретикулогистиоцитоз Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией	Острый монобластный лейкоз Истинные гистиоцитарные лимфомы и саркомы

тоз. Клетки Лангерганса происходят из костного мозга и длительность их пребывания в коже составляет около 3 нед, являются антиген-презентирующими клетками эпидермиса, продуцируют интерлейкин-1, индуцируя Т-клеточную активацию, отторжение трансплантата; опосредуют иммунный ответ при атопическом дерматите, несут на своей поверхности СЗ- и Fc IgG-рецепторы, HLA-DR и CD1.

Различают три формы течения гистиоцитоза X: болезнь Абта—Леттерера—Сиве, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена (ксантоматоз), эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова), которые отличаются по клинической картине и прогнозу, но описаны взаимные переходы эозинофильной гранулемы в болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, а затем в болезнь Абта—Леттерера—Сиве (в литературе 90-х годов эти три формы называют очаговый ЛКГ, многоочаговый ЛКГ, диссеминированный ЛКГ).

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ЛКГ пока не ясны. Болезнь не контагиозна; после введения материала из очагов поражения животным никаких патологических изменений у них не обнаружено. Маловероятно, что это опухоль, так как возможна спонтанная резорбция очагов поражения; более того, она типична при поражении лишь костей и длительном течении. Наиболее убедительным представляется мнение, что ЛКГ — иммунопатологический процесс с последующим цитокиноопосредованным ЛКГ. Действительно, у ряда больных отмечен дефицит Т-супрессоров (CD8-лимфоциты), кортикальная атрофия в лимфатических узлах, дисплазия тимуса. У таких больных, наблюдавшихся Д. Р. Миллером (10 из 17 с ксантоматозом), достигнута полная ремиссия при лечении гормонами тимуса. При болезни Абта—Леттерера—Сиве у детей имеется глубокий комбинированный иммунодефицит с более значительным дефектом клеточного звена. В этих случаях помочь может лишь трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия.

При II классе ДГ у детей выделяют обычно различные варианты герпетических вирусов (простого герпеса, цитомегалии, VI типа и др.), аденовирус. Цитостатическая и иммунодепрессивная терапия — неэффективны. Показана специфическая антивирусная терапия, иногда трансплантация костного мозга.

Этиология и патогенез III класса ДГ — аналогичны лейкозам. При ЛКГ обсуждают роль вируса герпеса VI типа.

Клиническая картина

Болезнь Абта—Леттерера—Сиве развивается в большинстве случаев в раннем возрасте, преимущественно на первом году жизни. Заболевание может начинаться исподволь, с вялости, анорексии, снижения прибавки массы тела, поражения кожи (себорейный дерматит) и слизистых оболочек, субфебрилитета, а также остро, с септической лихорадки. Для периода выраженных явлений болезни характерны:

- 1) периодическая лихорадка септического типа;

- 2) изменения на коже (помимо себорейного дерматита, наблюдаются розовые папулезные высыпания в области грудины, позвоночника, покрывающиеся желтоватыми корочками, пятнисто-мелкоточечные геморрагии);
- 3) гепатоспленомегалия с генерализованным увеличением периферических лимфатических узлов;
- 4) интерстициальные поражения легких (милиарные очаги, образующие нежную сеть, распространяющуюся на оба легочных поля), иногда очаги деструкции;
- 5) неправильной формы деструктивные очаги в плоских костях, напоминающие при рентгенологическом исследовании географическую карту, а клинически проявляющиеся как припухлость черепа разной консистенции;
- 6) отиты, иногда мастоидиты, несахарное мочеизнурение, экзофтальм.

При анализе периферической крови отмечают тромбоцитопению, анемию, повышенную СОЭ, лейкоцитоз с увеличением количества нейтрофилов, плазматических и ретикулярных клеток. Очень часто наслаивается вторичная инфекция и может развиваться сепсис.

Болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена может возникнуть у детей любого возраста старше года. В типичных случаях наблюдают триаду симптомов: дефекты костей черепа, экзофтальм, несахарный диабет. Однако эта характерная триада симптомов развивается не в первые месяцы болезни и не у всех больных. Поражение костей черепа (клинически — мягкоэластическая припухлость, рентгенологически — причудливой формы очаги деструкции, напоминающие географическую карту) — наиболее постоянный симптом. Наряду с этим у больного наблюдают в различных комбинациях следующие поражения:

- 1) аналогичные происходящим в черепе изменения в других плоских костях, позвоночнике;
- 2) экзофтальм (рис. 91) и периорбитальные поражения кожи;
- 3) несахарное мочеизнурение;
- 4) задержка роста, физического и полового развития;
- 5) гепатомегалия, лимфаденопатия, реже гепатоспленомегалия;
- 6) желтоватые ксантомные очаги на коже, сочетающиеся с геморрагиями;
- 7) папулезные и себорейные высыпания на коже головы, спины;
- 8) стоматиты, рецидивирующие отиты;
- 9) легочные инфильтраты.

В периферической крови при морфологическом исследовании отмечают лейкоцитоз, повышенную СОЭ, иногда эозинофилию, тромбоцитопению.

Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова) диагностируется чаще у детей дошкольного и школьного возраста и характеризуется слабостью,

повышенной утомляемостью, снижением аппетита, болями в костях (нередко после травмы), гнейсом, себорейным дерматитом. Поражаются плоские (череп, таз, ребра) и трубчатые (бедро, голень, плечо) кости, а также позвоночник. На рентгенограмме очаг деструкции имеет округлую, овальную, реже неправильную форму с полициклическим фестончатым контуром без окружающего склероза. Иногда заболевание протекает бессимптомно, и очаг деструкции обнаруживают случайно, при рентгенологическом исследовании. При анализе периферической крови у больных находят увеличенную СОЭ, реже эозинофилию. Несмотря на то, что эозинофильная гранулема может самопроизвольно исчезнуть без лечения, у некоторых больных могут появиться несахарное мочеизнурение, экзофтальм, очаги деструкции в других костях, что сопровождается гепатомегалией, анемией, изменениями на коже. Наш опыт свидетельствует о возможности развития аутоиммунной гемолитической анемии у больных с эозинофильной гранулемой, причем это может быть одним из первых признаков заболевания.

Гистиоцитозы II класса обычно развиваются у детей первого года жизни и начинаются с неспецифических проявлений, таких как нарушение самочувствия, плохой аппетит и прибавки массы тела, папулезно-пятнистые высыпания на коже, лихорадка. В дальнейшем выявляют панцитопению с преимущественным снижением числа эритроцитов и тромбоцитов, увеличение печени и/или селезенки, лимфатических узлов, признаки менингоэнцефалита. У некоторых больных преимущественно увеличиваются шейные лимфатические узлы и выявляют синусный гистиоцитоз. Диагноз возможен по результатам миелограммы, гистологического исследования биоптатов, где обнаруживают фагоцитирующие эритроциты — макрофаги (гистиоциты).

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз прежде всего основывают на характерных клинических, рентгенологических и гематологических данных. Для подтверждения диагноза гистиоцитозов целесообразно произвести миелограмму, биопсию кожи, лимфатического узла, пункцию пораженного участка кости черепа, биопсию очага деструкции кости. Для подтверждения диагноза выявляют гранулы Бирбека при электронной микроскопии, CD-гликопротеин в очагах поражения. Гистиоцитозы в зависимости от клинической картины заболевания дифференцируют от остеомиелита, костного туберкулеза, нейробластомы, первичных и метастатических опухолей мозга, остеокластической саркомы, фиброзной остеоидистрофии, лимфогранулематоза, лейкоза, болезней Гоше, Нимана—Пика, портальной гипертензии с внепеченочным блоком.



Рис. 91. Экзофтальм у больного с ксантоматозом.

Лечение

Зависит от течения болезни. При остро текущих формах с генерализованным поражением внутренних органов применяют винбластин с преднизолоном. Винбластин вводят внутривенно 1 раз в неделю в дозе 6 мг/м², преднизолон внутрь ежедневно по 40 мг/м². Длительность терапии определяется ее эффективностью, но обычный курс индукции ремиссии — 7 нед, и далее переходят на поддерживающую терапию в течение 1 года: 6-меркаптопурин 50 мг/м² + преднизолон (40 мг/м²) в 1–5-й дни недели и винбластин (6 мг/м²) в 1-й день недели. При раннем выявлении резистентности к терапии вливания винбластина сочетают с введением вепезида 150 мг/м². Предлагают схемы комбинированной терапии с применением дексаметазона, антилимфоцитарного глобулина, вепезида и циклоспорина. Некоторые авторы используют в лечении моноклональные антитела к CD1-антигену.

При выявлении дефицита CD8-лимфоцитов показано лечение гормонами тимуса.

При эозинофильной гранулеме и болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, протекающей лишь с поражением костей и/или несхарным диабетом, необходимости в таком массивном лечении, как правило, нет. В то же время, изолированное применение глюкокортикоидов при любых формах гистиоцитоза X считают неадекватной терапией. Эти препараты целесообразно назначать только с цитостатиками.

При очаговых поражениях костей и на область турецкого седла при несхарном диабете применяют лучевую терапию. Несхарное мочеизнурение — показание к лечению адиурекрином или десмопрессином.

При ограниченных кожных поражениях применяют мази с глюкокортикоидами, дексаметазоном, мустардом.

При II типе ДГ положительный эффект оказывает специфическая противинфекционная, то есть противовирусная, терапия.

Прогноз

Определяется степенью генерализации процесса. Считают, что при отсутствии поражения внутренних органов даже при наличии генерализованного поражения костей прогноз благоприятный. При эозинофильной гранулеме прогноз, как правило, тоже благоприятный, а при болезни Абта—Леттерера—Сиве все же чаще неблагоприятный. Общий процент выздоровлений при всех формах гистиоцитоза X — 70%.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (ЛГМ)

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) — злокачественная лимфома, был впервые описан английским врачом Т. Ходжкином в 1832 г.

Частота

ЛГМ составляет примерно 10% всех опухолевых заболеваний у детей. У мальчиков ЛГМ встречается примерно вдвое чаще, чем у девочек. Заболеваемость ЛГМ составляет примерно 1 случай в год на 100 000 детского населения. Обычно заболевают дети старше 4–5 лет. Есть неясные указания на большую частоту развития ЛГМ у тонзиллэктомированных детей.

Этиология и патогенез

Причина ЛГМ неизвестна. Вирусная гипотеза основана на обнаружении ДНК вируса Эпштейна—Барр в очагах поражения и антител к этому вирусу в крови у части детей с ЛГМ. Однако большинство авторов считает это скорее маркером нарастающего иммунодефицитного состояния, характерного для ЛГМ, проявляющегося в прогрессирующем уменьшении абсолютного количества Т-лимфоцитов, угнетении их функциональной активности. Больные ЛГМ становятся высокочувствительными к вирусам, микробным и грибковым инфекциям. В конечных стадиях ЛГМ у взрослых состояние больных и иммунный статус напоминают болезнь «трансплантат против хозяина». У детей угнетение Т-иммунитета бывает гораздо реже и менее глубокое. При ЛГМ не обнаружено каких-либо постоянных хромосомных нарушений (за исключением гиперплоидности клеток Риды—Березовского—Штернберга).

Опухолевая природа ЛГМ имеет наибольшее количество сторонников, основывающих свое мнение на неуклонном прогрессировании болезни без лечения, склонности к инфильтративному росту в терминальной стадии болезни. Полагают, что при ЛГМ имеет место уницентрический (клональный) генез процесса с происхождением из клеток-предшественников моноцитарно-макрофагального ряда.

Классификация

В 1989 г. Международный многопрофильный комитет модифицировал предшествующие классификации ЛГ следующим образом (табл. 168).

При верификации стадийности ЛГМ принимают во внимание результаты тщательного физикального исследования, рентгенологического обследования (рентгенограмма грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, живота и таза), полного клинического анализа крови, двусторонней трепанобиопсии, гистологического изучения биоптата лимфоузла, а по показаниям — лимфангиографии нижних конечностей, лапаротомии.

Гистологические варианты ЛГМ:

1. *Нодулярный склероз* — наиболее распространенный вариант, встречается у 50% детей с ЛГМ, имеет хороший прогноз. При окраске гематоксилин-эозином обнаруживают эозинофильные коллагеновые волокна различной ширины, разделяющие лимфоузлы на отдельные голубоватые лимфоидные узелки (нодули). При II степени склероза встречаются

Классификация лимфогранулематоза Котсволд

Стадия	Признаки
I	Вовлечение одной области лимфоузлов или одной лимфоидной структуры (например, селезенки, тимуса, Вальдейерова кольца)
II	Вовлечение двух или более областей лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; средостение — одна область поражения, латерально ограниченная лимфоузлами ворот легких; количество анатомических областей должно быть указано цифрой (например, II ₂)
III	Вовлечение лимфоузлов или лимфоидных структур по обе стороны диафрагмы (III ₁); с поражением ворот печени и селезенки, целиакальных лимфоузлов или без него (III ₂); с поражением парааортальных, подвздошных или мезентериальных лимфоузлов (III ₃)
IV	Вовлечение экстранодальных участков (кроме обозначенных в пункте E)
	A — бессимптомное течение; B — лихорадка, проливные поты, потеря массы тела; X — массивное поражение: расширение средостения более чем на треть или размер лимфоузла более 10 см; E — вовлечение единичного экстранодального участка по протяженности или проксимально к известному нодальному участку; CS — клиническая стадия; PS — патогистологическая стадия

участки, обедненные лимфоцитами или с большим количеством клеток Рида—Березовского—Штернберга. Иногда обнаруживают очаги склероза. При первой стадии количество клеток Рида—Березовского—Штернберга невелико.

2. *Вариант с лимфоидным преобладанием* — пораженная ткань состоит из мелких лимфоцитов и доброкачественных эпителиоидных гистиоцитов. Клетки Рида—Березовского—Штернберга встречаются редко. Прогноз — неплохой, если нет нодулярного варианта.
3. *Лимфоидное истощение* — вариант, при котором в биоптате выявляют очаги некрозов, много клеток Рида—Березовского—Штернберга и очень малое количество лимфоцитов. Обычно этот вариант связан с IV стадией ЛГМ с инфильтрацией костного мозга, истощающей лихорадкой.
4. *Смешанно-клеточный вариант* (второй по частоте встречаемости у детей с ЛГМ) характеризуется наличием большого количества типичных клеток Рида—Березовского—Штернберга, окруженных реактивными гистиоцитами, мелкими лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и мелкими очагами некроза. Заболевание может протекать как фокальное или частичное поражение лимфоузлов, но может характеризоваться быстрым прогрессированием.

Клетки Рида—Березовского—Штернберга описаны С. Я. Березовским в 1890 г., К. Штернбергом в 1898 г. и наиболее тщательно Д. Ридом в 1902 г. и представляют собой гигантские клетки (диаметр 30–80 мкм) с двух- и более дольчатым ядром и огромными эозинофильными, похожими на включения, ядрышками. Часто их описывают как многоядерные клетки. Классические клетки Рида—Березовского—Штернберга имеют зеркально симметричные ядра, выглядящие как глаза совы; цитоплазма клетки бледная (светло-серо-

голубая), ячеистая, богатая вакуолями. Предшественники клеток Рида—Березовского—Штернберга (клетки Ходжкина) — одноядерные с крупной нуклеолой в ядре.

Клиническая картина

Наиболее типичным симптомом является увеличение лимфатических узлов. В большинстве случаев (у $2/3$ детей с ЛГМ) процесс начинается с шейных и /или надключичных лимфоузлов с одной или обеих сторон (рис. 92). Один или несколько лимфоузлов шейной группы становятся плотноэластичными, прогрессивно увеличивающимися, но при пальпации они безболезненные, неспаивающиеся между собой («картошка в мешке» по образному выражению А. А. Киселя). Примерно у одной пятой



Рис. 92. Увеличение шейных лимфатических узлов у больного ЛГМ.

больных детей с ЛГМ процесс начинается с увеличения лимфоузлов средостения. Реже первичный процесс начинается с увеличения лимфоузлов подмышечной области, подчелюстных, брюшной полости. Лишь у 10% больных при первом обращении обнаруживают поражения лимфоузлов по обе стороны диафрагмы. При фокальном увеличении лимфоузлов лишь шейной области больные могут не предъявлять каких-либо жалоб, у них нет признаков интоксикации. По мере распространения процесса нарастают слабость, повышенная утомляемость, снижается аппетит, ребенок худеет, появляются необъяснимая лихорадка, ночная потливость. Особенно типичны для ЛГМ волнообразная лихорадка, ночные поты, кожный зуд. Лихорадка, профузные ночные поты, похудание (потеря 10% массы тела), зуд кожи, увеличение размеров печени с нарушением ее функций — признаки интоксикации, то есть В-симптомы. Быстрое развитие симптомов интоксикации характерно для поражения брюшных лимфоузлов, когда рано вовлекаются в процесс паренхиматозные органы. При прогрессировании ЛГМ могут поражаться также легкие, плевра, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, скелет, головной и спинной мозг (IV стадия болезни).

Прогрессирующий иммунодефицит обуславливает предрасположенность больных ЛГМ к инфекционным заболеваниям. Особенно тяжело при ЛГМ протекают корь, инфекции, вызванные герпетическими вирусами (ветряная оспа, герпес-зостер, цитомегалия и др.)

Диагноз

Основой диагностики должно быть гистологическое исследование взятого при биопсии пораженного лимфоузла и обнаружение в материале клеток Рида—Березовского—Штернберга. Игловаая пункция лимфоузла нежелательна, ибо не дает основания для решения вопроса о гистологическом варианте ЛГМ.

При анализе периферической крови для ЛГМ типично резкое увеличение СОЭ и нейтрофилез, нарастающая лимфоцитопения. Общее количество лейкоцитов может быть как нормальным, так и слегка увеличенным или сниженным. По мере прогрессирования болезни появляются анемия, тромбоцитопения. На ранних стадиях болезни в миелограмме выявляют раздражение гранулоцитопоеза, эритропоеза, мегакарицитопоеза, эозинофильную или ретикулоплазмоцитарную реакцию, но по мере прогрессирования ЛГМ нарастают угнетение как миело-, так и эритро-мегакарицитопоеза, появляются клетки Рида—Березовского—Штернберга. В терминальных стадиях возможна тотальная аплазия костного мозга, частично обусловленная и комплексной цитостатической терапией.

К числу обязательных методов обследования относят также: рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, сцинтиграфию печени и селезенки, нижнюю лимфосцинтиграфию.

Лапаротомия для уточнения стадии показана больным ЛГМ с I, II, IIIA стадиями, которым в качестве терапии планируют облучение, ибо у 25% таких больных имеются occultные поражения лимфоузлов брюшной полости. Если при лапаротомии будут обнаружены в значительном количестве лимфоузлы в воротах селезенки (4 лимфоузла и более) или увеличенные парааортальные лимфоузлы, то преимущество для таких больных будет иметь комбинированная терапия. Лапаротомия не показана больным ЛГМ с IIIB или IV стадией, которым планируется химиотерапия, а также больным с большой опухолью средостения (преимущество имеет комбинированная терапия), при изолированном поражении шейных лимфоузлов или больным, не имеющим большого поражения средостения с гистологическим вариантом нодулярного склероза (достаточно субтотального облучения пораженных лимфоузлов).

Дифференциальный диагноз

При шейной форме ЛГМ исключают вульгарный и туберкулезный лимфаденит. В таких случаях нередко обнаруживают очаги хронической инфекции в полости рта (периодонтит, хронический тонзиллит и др.), носоглотки (аденоидиты и др.), придаточных пазух. Могут быть выражены симптомы интоксикации, воспалительные изменения в крови, пальпируют размягчение лимфоузла в центре. Для туберкулеза характерно наличие очага поражения в легких. Кроме того, имеют в виду и болезнь Брилла—Симмерса, инфекционный мононуклеоз, лейкоз. При поражении средостения следует дифференцировать с туберкулезом, саркоидозом, опухолями вилочковой железы, неходжкинскими лимфомами, дермоидными кистами. При внутрибрюшных поражениях дифференциальный

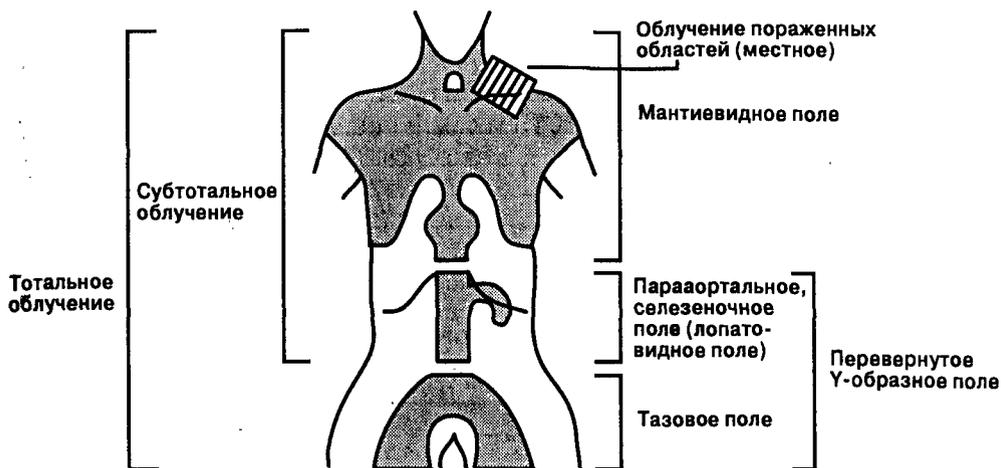


Рис. 93. Поля облучения, используемые при ЛГМ.

диагноз проводят с туберкулезным мезаденитом, псевдотуберкулезом, неходжкинскими лимфомами, а при гепатоспленомегалии — с болезнями накопления, портальной гипертензией, хроническим гепатитом, циррозом печени, опухолями.

Лечение

При лечении больных ЛГМ применяют три варианта терапии: облучение, полихимиотерапию и комбинацию облучения и химиотерапии. При ЛГМ IA/IIA стадии рекомендуют субтотальное облучение лимфоузлов; IB/IIIB стадии — комбинированную терапию; IIIA стадии — полихимиотерапию. У больных с минимальным поражением брюшной полости, выявленным на лапаротомии, и стадией IIIA можно использовать субтотальное или тотальное облучение лимфатических узлов; стадией IIIB/IV — полихимиотерапию. Комбинированная терапия показана при опухоли средостения большой массы.

Лучевую терапию (рис. 93) при ЛГМ используют в трех вариантах [Мазай Дж., Робинсон У., 1997]:

1. *Субтотальное облучение лимфоузлов* или лимфоидной ткани состоит из мантиевидного и лопатовидного полей. Обычно его назначают при лечении больных со стадиями IA, IIA, IIIB. Доза 3500–4000 рад.
2. *Тотальное облучение лимфоузлов и лимфоидной ткани* состоит из мантиевидного и перевернутого Y-образного полей, и его назначают для лечения стадий IIIB и IIIA.
3. *Облучение пораженных областей* включает только области с доказанным поражением, и обычно его применяют в комбинации с химиотерапией. Доза 2000–2500 рад.

Схема ОППА терапии для девочек с ЛГМ

Цитостатик	День	Доза
Адриамицин	1-й, 15-й	40 мг/м ² внутривенно, 30 мин
Винкристин (онковин)	1-й, 8-й, 15-й	1,5 мг/м ² внутривенно струйно (не более 2 мг)
Прокарбазин	С 1-го по 15-й	100 мг/м ² внутрь, в 3 приема
Преднизолон	С 1-го по 15-й	60 мг/м ² внутрь, в 3 приема

Схема ОЕПА терапии для мальчиков с ЛГМ

Цитостатик	День	Доза
Адриамицин	1-й, 15-й	40 мг/м ² внутривенно, 30 мин
Винкристин (онковин)	1-й, 8-й, 15-й	1,5 мг/м ² внутривенно струйно (не более 2 мг)
Прокарбазин	С 3-го по 6-й	125 мг/м ² внутривенно капельно, 60 мин
Преднизолон	С 1-го по 15-й	60 мг/м ² внутрь, в 3 приема

Химиотерапию проводят в специализированном онкологическом или гематологическом отделении комбинацией препаратов. В качестве примера приводим схему немецкого профессора Г. Шеллонга (1990) (табл. 169, 170).

Перерыв между циклами равен двум неделям. Обычный курс — 6 циклов в течение 6 мес. Условием начала следующего цикла является число лейкоцитов более 2000 в мкл и число гранулоцитов более 500 в мкл. Химиотерапию прерывают при наложении тяжелой инфекции. Лучевую терапию обычно проводят также через 2 нед после окончания курса химиотерапии. Больные со стадиями ЛГМ IIB, IIIA, IV, кроме циклов ОППА и ОЕПА, получают 2 цикла ЦОП-терапии (циклофосфан, винкристин-онковин, прокарбазин и преднизолон). С каждым введением циклофосфама назначают уропротектор — урометоксан по 200 мг/м² внутривенно струйно, сразу после введения циклофосфама, а также через 4 и 8 часов.

Используют и другие курсы комбинированной полихимиотерапии: МОПП (мустарген, винкристин-онковин, прокарбазин-натулан, преднизолон), АБВД (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), ХВПП (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон) и другие.

Осложнениями терапии у больных ЛГМ могут быть: гипотиреозидизм, стерильность и бесплодие, кардиотоксичность, асептический некроз головки бедра, вторичные инфекции и вторичные опухоли (нелимфообластная лейкемия, неходжкинские лимфомы, эпителиальные опухоли и саркомы), нейропатии, миелопатии.

Прогноз

Прежде всего зависит от того, в какой стадии начато лечение. При локальных формах ЛГМ (IA, IIA) полное выздоровление возможно у 70–80% детей, хотя полную ремиссию достигают у 90%. О выздоровлении можно говорить

лишь через 10 лет после окончания успешного курса первичного лечения. Большинство рецидивов возникает в первые 3–4 года после окончания терапии. Объем контрольного обследования больных по Дж. Мазай и У. Робинсон (1997) следующий.

Анамнез и физикальное обследование — каждый визит.

Полный анализ крови — каждый визит.

Биохимический анализ крови — каждые 6 мес в течение 4 лет (тесты, оценивающие функцию печени, уровни альбуминов и АДГ).

Рентгенография грудной клетки — 1 раз в год в течение 10 лет.

Компьютерная томография пораженных областей — 1 раз в год в течение 4 лет.

Функциональное исследование щитовидной железы — 1 раз в год.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гемостаз — функциональная система организма, обеспечивающая, с одной стороны, остановку и предупреждение кровотечений при нарушении целостности сосудистой стенки, а с другой — сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови. Кроме того, среди задач системы гемостаза выделяют регуляцию транскапиллярного обмена, резистентности и проницаемости сосудистой стенки, а также влияние на состояние репаративных процессов. В выполнении двух противоположных задач (тромбирование в месте повреждения сосуда и предупреждение тромбообразования в системном кровотоке) участвуют 3 звена — сосудистое, тромбоцитарное и плазменное, каждое из которых имеет элементы системы, способствующие образованию сгустка (коагулянты, точнее — прокоагулянты) и препятствующие этому процессу (антисвертывающие и фибринолитические факторы). При этом поддержание нормальной целостности и проницаемости сосудистой стенки (как в месте повреждения сосуда, так и в предупреждении тромбообразования) обеспечивается тесной взаимосвязью про- и антикоагулянтной, про- и антифибринолитической активности сосудистого, тромбоцитарного и плазменного звеньев. На рис. 94, 95 представлены основные узлы взаимодействия свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической (плазминовой) систем в плазменном звене гемостаза. Для лучшего усвоения изложенного в данном разделе материала полезно по учебникам физиологии и патофизиологии освежить свои знания о гемостатических механизмах.

Современный этап развития гемостазиологии характеризуется:

1. Интенсивным изучением интимных механизмов взаимодействия коагуляционного, тромбоцитарного и сосудистого компонентов системы гемостаза. Прежде всего имеется в виду тот факт, что тромбоциты несут клеточный пул про- и антикоагулянтов, роль которых не вполне ясна.

Внутренняя активация

Поверхность контакта

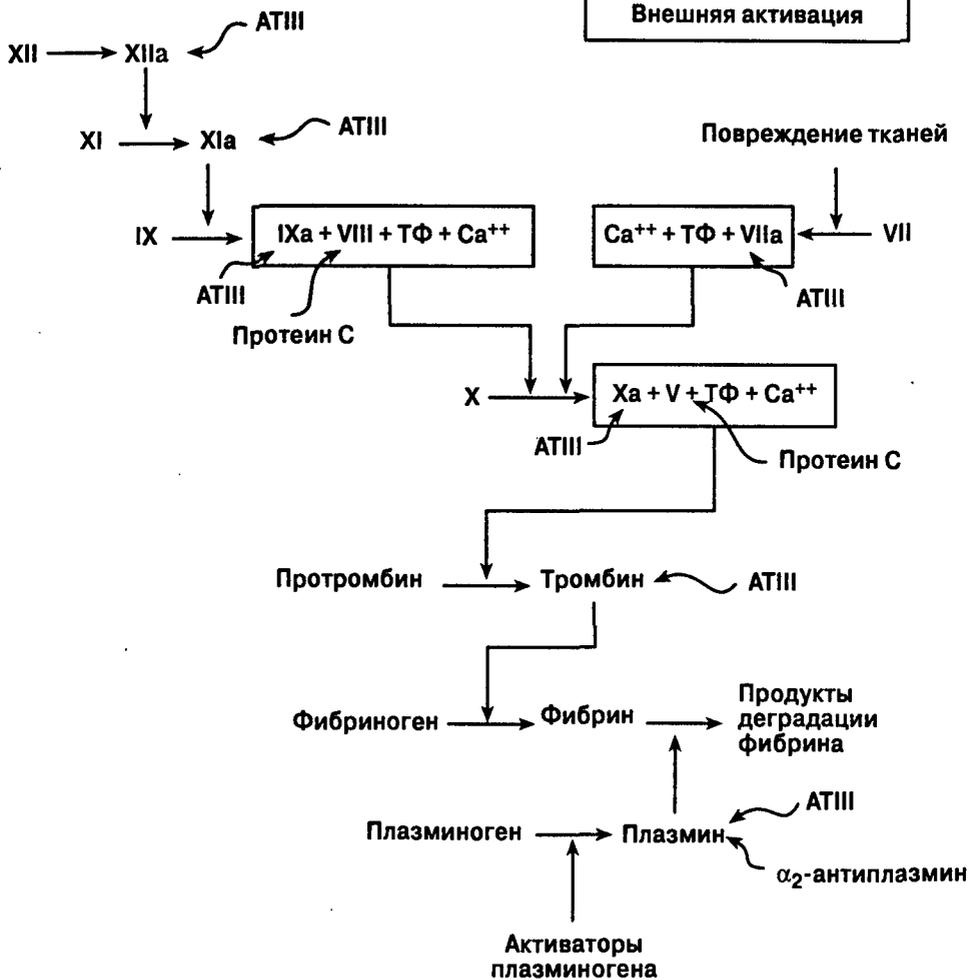


Рис. 94. Схема гемостаза (И. Витт).

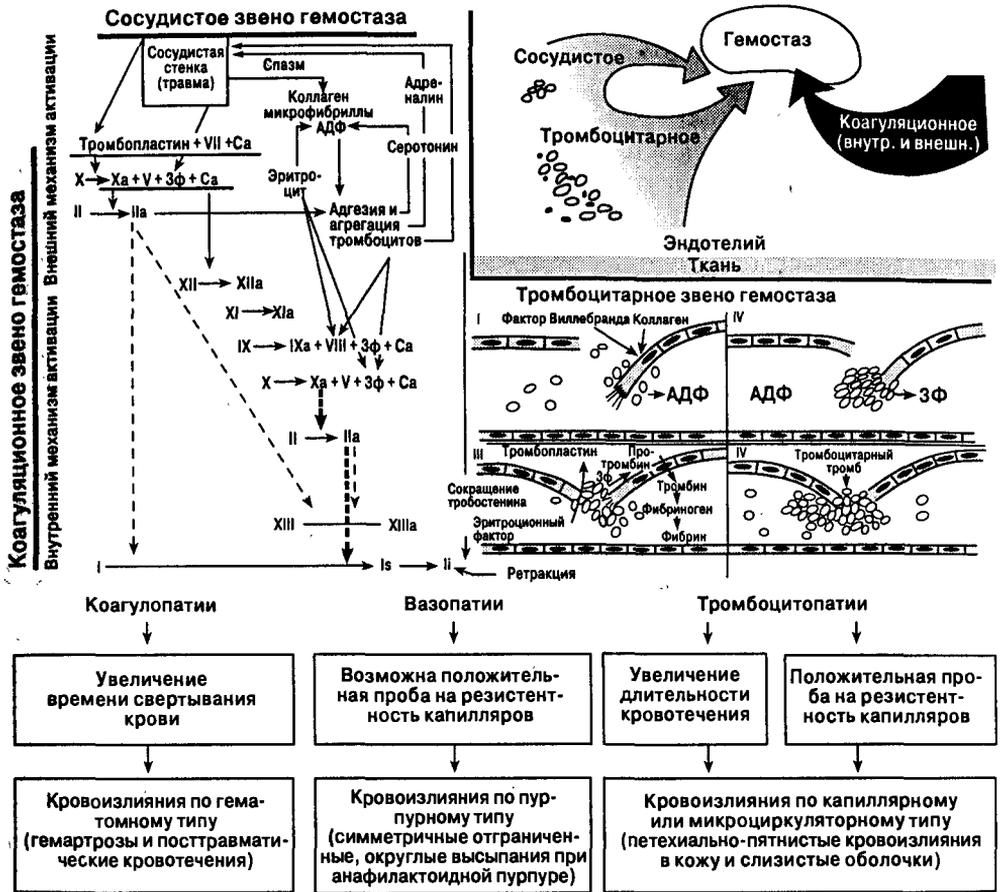


Рис. 95. Патология гемостаза.

2. Центральной фигурой гемостаза, как ауторегулируемого процесса, является тромбоцит, осуществляющий взаимосвязь эндотелия сосудов с плазменными белками, клетками крови и выполняющий ряд негемостатических функций: регуляцию тканевого роста, ангиогенеза, пролиферации астроглии и других. Имеется также точка зрения о ведущей роли эндотелиоцитов в поддержании гомеостатического баланса гемостаза.
3. Рецепторный аппарат тромбоцитов, включающий селективное, интегриновое и иммуноглобулиновое суперсемейства, подключает тромбоцит и его компоненты в общую медиаторную систему гемостаза, иммунитета и воспаления, что требует учета при анализе параметров гемостаза на фоне инфекционно-септического процесса, оперативных воздействий и иммунологического конфликта.

Сформулирована новая концепция интимных тромбоцитарно-коагуляционных связей, которая предполагает специфическое активное вовлечение тромбоцитов в каталитические и защитные функции на всех этапах внутреннего пути активации коагуляции. При этом рассматривают два аспекта: влияние тромбоцитов на коагуляцию и влияние коагуляции на функции тромбоцитов. Ряд белков-коагулянтов связываются специфическими рецепторами мембраны тромбоцитов (факторы X, XI, XIa, XIII, фибриноген, тромбин). Четыре коагуляционных кофактора/субстрата содержатся в а-гранулах (фибриноген, фактор Виллебранда — (ФВ), V фактор и высокомолекулярный кининоген) и четыре ингибитора плазменных протеиназ (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, С1ИН и α_2 -антиплазмин) находятся в тромбоцитах, при этом плазменный ФВ и пластиночный ФВ связываются на тромбоцитах в различных участках.

Клиническим следствием из изложенного является то, что нетяжелое повреждение или недостаточность одного из гемостатических механизмов (наследственная или приобретенная) может быть частично компенсирована усиленной функциональной активностью другого, а потому клинически в течение длительного периода жизни не проявляться повышенной кровоточивостью. Лишь когда появляется дополнительный возмущающий фактор (инфекционное заболевание и назначенные в связи с ним медикаменты, гиповитаминозы и другие пищевые дефициты, декомпенсированный дисбактериоз кишечника, обменные нарушения, обострение различных хронических заболеваний, неблагоприятные экологические влияния и др.), может появиться геморрагический синдром. Отдельные эпизоды повышенной кровоточивости могут быть отделены друг от друга у человека с наследственным дефектом гемостаза многими месяцами и даже годами, а затем вдруг появляться достаточно часто. Особенно типично это для наследственных дефектов свойств тромбоцитов — тромбоцитопатий и болезни Виллебранда. Отсюда и название — геморрагические диатезы. С другой стороны, такие типичные дефекты коагуляционного звена гемостаза, как гемофилии, при тяжелом дефиците факторов VIII и IX (менее 1% нормы) являются уже геморрагическими заболеваниями.

Другой вывод, вытекающий из изложенного — крайняя важность для диагностики наследственных дефектов гемостаза тщательного сбора анамнеза со скрупулезным анализом минимальных признаков повышенной кровоточивости (периодические кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения или кровотечения после травм, порезов, длительность менструальных кровотечений у женщин и др.) не только у самого больного в прошлом, но и у всех известных родителям родственников. Анамнестически необходимо выяснить и тип кровоточивости у больного и его родственников.

Для нарушения тромбоцитарного звена гемостаза характерен *микроциркуляторный*, петехиально-пятнистый (синячковый) тип повышенной кровоточивости — спонтанно, преимущественно по ночам возникающие несиммет-

ричные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, периодические носовые кровотечения и микрогематурия; удлиненные менструальные кровотечения у женщин, мелена, длительные кровотечения после малых хирургических операций (удаления зубов, адено-тонзиллэктомии и др.).

Для расстройств коагуляционного звена гемостаза типичен *гематомный тип повышенной кровоточивости* (болезненные напряженные кровоизлияния в мягкие ткани, суставы обычно после травм, инъекций, длительные кровотечения из ран).

Васкулитно-пурпурный тип наблюдается при инфекционных и аллергических васкулитах (чаще симметричные, нецветущие эритематозные или геморрагические сыпи, нередко сочетающиеся с кишечным кровотечением, часто трансформирующиеся в ДВС-синдром), а *ангиоматозный* — при телеангиоэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах (упорные, строго локализованные и обусловленные локальной сосудистой патологией кровотечения). Для некоторых геморрагических диатезов и заболеваний типична смешанная *синячково-гематомная* кровоточивость (болезнь Виллебранда, дефицит факторов протромбинового комплекса и XIII фактора, ДВС-синдром, передозировка антикоагулянтов и тромболитиков, появление в крови иммунных ингибиторов XIII и IV факторов).

Важно отметить, что *тромбофилия* — склонность к тромбозам, типична не только для первичных (наследственных) и приобретенных (вторичных) дефицитов антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С), плазминогена и его активаторов, но и для некоторых наследственных коагулопатий — дисфибриногемий, дефицита XII фактора, прекалликреина, C₁-эстеразного ингибитора, рикошетных тромбозов вследствие резкой отмены антикоагулянтов (например, гепарина) и тромболитической терапии (стрептокиназа, уреаза и др.).

Сравнительно недавно выяснено, что к тромбофилии предрасполагает наследственный дефект V фактора свертывания крови (Лейденовская мутация), мутационное повреждение гена метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящее к повышению уровня гомоцистеина, дефект генов белков C, S, тромбомодулина, протромбина, II и VIII факторов свертывания крови и т. д. Зачастую эти генетические дефекты не проявляются, однако при определенных обстоятельствах они определяют развитие тромбозов.

По данным лаборатории Е. И. Шварца, в Санкт-Петербурге лица с наследственным дефектом V фактора свертывания крови составляют 2% популяции; они имеют вероятность тромботического эпизода в 5–10 раз выше, чем в контроле, так как аномальный V фактор резистентен к протеину С (см. рис. 94). В то же время, если женщина с этим генотипом принимает гормональные контрацептивы, риск развития тромбозов увеличивается в 30 раз. Около 20% тромбозов легочной артерии — это дефект V фактора свертывания крови. Учитывая высокую частоту этого мутационного повреждения (от 2 до 6%) в разных европейских популяциях, предполагают ввести ДНК-диагностику данного дефекта у всех больных, подлежащих оперативному вмешательству.

Одновременная склонность и к тромбообразованию, и к кровотечениям из-за гипокоагуляции — типичная черта синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

Все первичные геморрагические диатезы и заболевания делят на 3 группы: коагулопатии, тромбоцитопатии и тромбоцитопении, вазопатии. По частоте этих заболеваний до недавнего времени считали, что доминируют нарушения тромбоцитарного звена гемостаза — приблизительно $\frac{2}{3}$ всех больных с первичными дефектами гемостаза. В настоящее время, по мере совершенствования диагностики, увеличивается частота выявления болезни Виллебранда, и есть мнение, что в Европе она распространена с частотой 1% [Папаян Л. П., 1996]. В учебнике нет возможности даже кратко описать все наследственные дефекты гемостаза, ибо в настоящее время их насчитывают более 200. Вероятно, около 50 млн человек на Земле имеют первичные дефекты системы гемостаза.

Наследственные коагулопатии

Среди всех больных с наследственными коагулопатиями у 94–96% диагностируют гемофилию А и В, болезнь Виллебранда. Остальные формы (гемофилия С — дефицит XI фактора, болезнь Хагемана — дефицит XII фактора, парагемофилия — дефицит V фактора, диспротромбинемия — дефицит II, VII, X факторов, а также афибриногенемия, дисфибриногенемия, афибриноземия — дефицит XIII фактора) встречаются редко и в учебнике описаны лишь как имеющие значение для дифференциальной диагностики.

Комитет экспертов ВОЗ считает, что в Европейских странах приблизительно 1 из 10 000 новорожденных мальчиков имеет тяжелую гемофилию (в этой группе гемофилия А встречается в 5 раз чаще, чем гемофилия В) и примерно 1–2 на 10 000 мужчин — средней тяжести и легкую гемофилию (частота гемофилии А и В одинакова). Суммарная частота наследственных дефектов I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов равна 5–6 на 1 млн человек. В России примерно 15 000 больных гемофилией, из них 80–85% страдают гемофилией А и 15–20% — гемофилией В.

Гемофилия

Гемофилия — наследственная болезнь, передаваемая по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, характеризующаяся резко замедленной свертываемостью крови и повышенной кровоточивостью из-за недостаточной коагуляционной активности VIII или IX плазменных факторов свертывания крови. Болеют лица мужского пола. Гемофилию В ранее называли болезнью Кристмасс.

Патогенез

Концентрация VIII и IX факторов в плазме крови невелика (соответственно 1–2 мг и 0,3–0,4 мг на 100 мл или одна молекула VIII фактора на 1 млн молекул альбумина), но при отсутствии одного из них свертывание крови в

первую его фазу по внутреннему пути активации (рис. 94) очень резко замедляется или совсем не происходит.

После выделения в 1980 г. Э. Тадденхемом чистого VIII фактора человека выяснено, что это — крупномолекулярный белок с массой 1 120 000 дальтон, состоящий из ряда субъединиц с массой от 195 000 до 240 000 дальтон. Одна из этих субъединиц обладает коагуляционной активностью (VIII:К); другая — активностью фактора, отсутствующего при болезни Виллебранда и определяющего способность тромбоцитов агрегировать с ристоцетином, а также необходимого для их адгезии к поврежденной сосудистой стенке (VIII:ФВ); и по крайней мере две субъединицы, от которых зависит антигенная активность обеих субъединиц (VIII:Каг и VIII:ФВаг). Синтез субъединиц VIII фактора происходит в разных местах: VIII:ФВ в эндотелии сосудов, а VIII:К, вероятно, в лимфоцитах. Где и как происходит сборка разных субъединиц в единую молекулу — неизвестно, хотя установлено, что в единой молекуле VIII фактора полимеризованных субъединиц VIII:ФВ несколько. У больных гемофилией А активность VIII:К резко снижена, тогда как концентрация VIII:Каг (при использовании кроличьих и козлиных антител к VIII:К человека, VIII:ФВ) нормальная. Значит, при гемофилии синтезируется аномальный VIII или IX факторы, не выполняющие коагуляционных функций.

Ген, кодирующий синтез обоих белков, имеющих отношение к коагуляции (VIII:К, VIII:Каг), локализован на X-хромосоме (Xq28), тогда как ген, определяющий синтез VIII:ФВ — на 12-й хромосоме. Ген VIII:К выделен в 1984 г., состоит из 186 тыс. оснований. Создан ДНК-зонд, имитирующий характерную последовательность оснований этого гена, позволяющий с помощью блот-гибридизации выявлять наличие гемофильного гена в клетках человека и фибробластах околоплодных вод. Это дает возможность обнаруживать женщин-носителей гена, а также диагностировать гемофилию А у зародыша человека после 8 нед жизни. Р. М. Лон и Г. А. Вихар сообщили, что проанализировано 200 генов гемофилии и найдено среди них 7 разных мутаций, специфичных для каждой семьи. Этим методом было подтверждено, что примерно у 25% больных гемофилия — следствие спонтанной мутации. Рассчитана частота спонтанного мутирования: для гемофилии А она равна $1,3 \times 10^{-5}$, а гемофилии В — 6×10^{-7} .

Наследование. Схематическая родословная больного гемофилией приведена на рис. 96. Все дочери больного гемофилией являются носителями гена гемофилии (кондукторами гемофилии), которые с вероятностью 1 : 4 могут родить сына, больного гемофилией (гемофилия будет у 50% сыновей). Сыновья больного гемофилией здоровы и не могут передавать болезнь детям. Среди дочерей женщины-кондуктора гемофилии 50% также будут гетерозиготными носителями гемофильного гена. У женщин-носителей гемофильного гена обычно уровень VIII или IX факторов умеренно снижен до 30–50%, но кровоточивости нет, хотя она и может возникать после больших хирургических операций. Нечасто, но бывают женщины, симптоматические носители гемофильного гена, имеющие очень легкую склонность к кровоточивости.

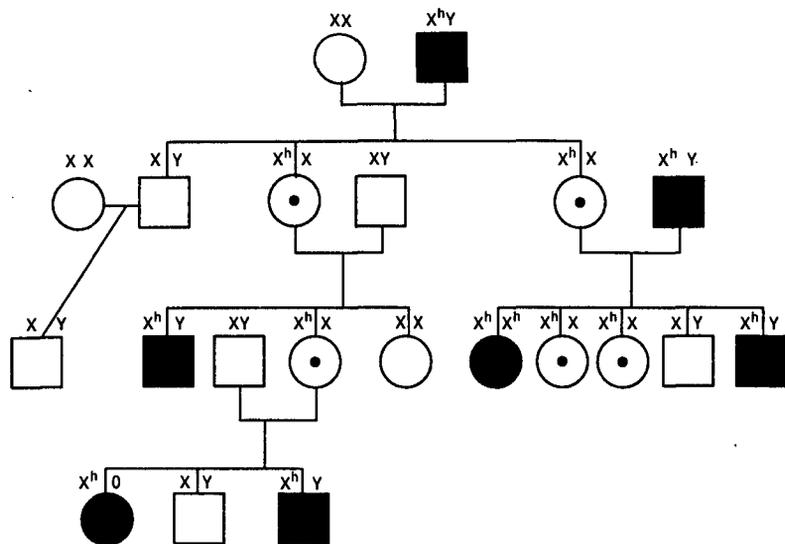


Рис. 96. Схематическая родословная при гемофилии.

XX — здоровые женщины, XY — здоровые мужчины, X^hY — мужчины, больные гемофилией, X^hX — женщины, кондукторы гемофилии, X^hX^h — женщина, больная гемофилией (отец болен гемофилией, а мать — кондуктор), X^h0 — женщина, больная гемофилией с синдромом Тернера ($45X^h0$).

Женщины, больные гемофилией, очень редки, и при выявлении низкого уровня VIII фактора в плазме у женщины с повышенной кровоточивостью надо прежде всего исключить болезнь Виллебранда, помня, что зачастую необходимы повторные обследования.

Истинная гемофилия у женщин может быть если:

- 1) отец болен гемофилией, а мать — носитель гемофильного гена;
- 2) женщина-носитель гемофильного гена имеет синдром Тернера (XO) или спонтанную мутацию, произошедшую в X-хромосоме отца;
- 3) женщина-носитель гемофильного гена имеет синдром тестикулярной феминизации.

Ингибиторная гемофилия. У 10% больных гемофилией при повторных переливаниях концентратов антигемофильных факторов, плазмы, крови возникают антитела к VIII или IX факторам, что существенно утяжеляет течение болезни, затрудняет лечение таких больных (ингибиторная гемофилия). Причины возникновения этого иммунопатологического процесса лишь у части больных (а также того, что у части больных гемофилией после повторных гемартрозов возникает артрит по типу ревматоидного) не ясны. Ингибиторная гемофилия может развиваться и у больных с различными иммунологически-

Таблица 171

Частота разных видов геморрагий при гемофилии у 225 больных
(З. С. Баркаган)

Геморрагии	Больные, %
Кровоизлияния в суставы	94,8
Кровоизлияния под кожу и в мышцы	93,1
Наружные кровотечения при порезах и других травмах	91,5
Носовые кровотечения	56,9
Кровотечения из слизистых оболочек полости рта	47,3
Кровотечения при удалении зубов	38,2
Макрогематурия	28,4
Желудочно-кишечные кровотечения	19,6
Забрюшинные гематомы	15,7
Кровотечения при хирургических вмешательствах без специальной подготовки	10,8
Кровоизлияния в брюшную и кишечную стенку	6,9
Кровоизлияния в головной мозг и его оболочки	14,0
Легочное кровотечение	3,9
Кровоизлияния под сухожильный шлем черепа	1,0

ми болезнями, например, при экссудативной энтеропатии, диффузных болезнях соединительной ткани.

Клиническая картина

Характеризуется:

- 1) длительными кровотечениями после нарушения целостности кожных покровов и слизистых оболочек;
- 2) склонностью к очаговым массивным кровоизлияниям (гематомам) в подкожную клетчатку, мышцы, суставы, внутренние органы после минимальных травм, ударов и даже спонтанным кровоизлияниям (табл. 171).

Отмечают определенную взаимосвязь между уровнем VIII фактора в крови и степенью тяжести кровоточивости (табл. 172).

Проявляется гемофилия чаще во второй половине 1-го — начале 2-го года жизни, но иногда позже или уже в неонатальном периоде. Кровотечения у больных гемофилией могут возникнуть не сразу после травм (например, экстракции зуба), а спустя $\frac{1}{2}$ –1 ч. Кровотечения длительные, обычно не останавливаются при местной гемостатической терапии. Даже такие процедуры, как взятие крови для анализа, подкожные и внутримышечные инъекции могут вызвать у больного кровотечение, продолжающееся часы и даже сутки. После внутримышечных инъекций типично возникновение очень обширных гематом, которые могут вызвать сдавление нервов, обуславливающее параличи и парезы.

Кровоизлияния в суставы — самое характерное проявление гемофилии и наиболее частая причина инвалидизации больных. По частоте локализации

Зависимость тяжести геморрагий от уровня VIII фактора в крови (по данным Комитета экспертов ВОЗ)

Уровень VIII фактора (% от нормы)	Геморрагические проявления
50–100	Повышенной кровоточивости не наблюдается
25–50	Кровотечения только после значительных травм и обширных хирургических вмешательств
5–25	Легкая гемофилия. Длительные кровотечения после любых хирургических вмешательств и небольших травм
1–5	Средней тяжести гемофилия. Тяжелые и длительные кровотечения после минимальных повреждений, гемартрозы и «спонтанные» кровотечения
0–1	Тяжелая гемофилия, гемартрозы с возможной последующей инвалидизацией, глубокие тканевые гематомы, кровотечения

поражения распределяются так: коленные, локтевые, голеностопные, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные и межпозвоночные суставы. По степени тяжести различают: I степень — припухлость мягких тканей, расширение суставной щели без изменения костей; II степень — остеопороз в эпифизах и эпифизеолиз; III степень — начинающаяся дезорганизация сустава, синовит, изменение суставных поверхностей, субхондральные кисты; IV степень — сужение суставного пространства и деструкция хряща; V степень — потеря суставной щели, фиброз, очень выраженный эпифизеолиз.

Кровоизлияние в сустав обычно начинается спустя некоторое время после травмы (1 час и более): возникают острые боли, пораженный сустав увеличивается в объеме, кожа над ним горяча на ощупь, несколько блестящая, положение конечности флексорное. При вливании антигемофильной плазмы боль уже через несколько часов уменьшается. Недопустимо для уменьшения боли назначать нестероидные противовоспалительные средства, так как они могут усиливать повышенную кровоточивость за счет угнетения функции тромбоцитов. Однократное кровоизлияние в сустав предрасполагает к повторным именно в этом суставе, воспалительному процессу в нем, деструктивным и дистрофическим изменениям в окружающих хрящах и костях. В патогенезе хронического синовита, изменениях хрящей и костей, возникающих при повторных кровоизлияниях, важное значение имеют иммунопатологические процессы, которые у детей старше 12–13 лет и взрослых, больных гемофилией, уже могут привести к артриту, протекающему по типу ревматоидного, в мелких суставах кисти, стопы и других, где кровоизлияния не было. Частые гемартрозы предрасполагают также и к уролитиазу с кальциевыми камнями. После 15 лет тяжесть кровоточивости при гемофилии обычно ослабевает.

Важно помнить, что нередко больным и их родителям необходима помощь психотерапевта, ибо тяжелое течение болезни — очень серьезная психологическая нагрузка для семьи.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Основан на анализе данных родословной (мужчины по материнской линии с кровоточивостью) и анамнеза, выявлении увеличения длительности свертывания венозной крови по Ли—Уайту (норма 8 мин, а при гемофилии — резко удлинено), увеличение времени рекальцификации плазмы и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и нарушения в первой фазе свертывания крови (при свертывании крови не весь протромбин уходит в сгусток, отсюда потребление протромбина низкое; норма 80–100%), низкого уровня VIII или IX фактора.

Типичным изменением общих коагуляционных тестов у больных гемофилией является удлинение времени свертывания рекальцифицированной плазмы, замедление свертывания крови в активированном парциальном тромбопластиновом тесте (при добавлении имитаторов фосфолипидных мембран — коалина и кефалина) при нормальной длительности протромбинового теста Квика (время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении тромбопластина человека или кролика) и тромбинового теста (время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении тромбина). Точность ДНК-диагностики гемофилии — 78,2% (Баранов В. С.).

У больных с *нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза* повышенная кровоточивость иная — кожный геморрагический синдром в виде петехий, небольших экхимозов (гематомы редко), гемартрозы для них нехарактерны, типичны рецидивирующие носовые кровотечения (при гемофилии это бывает редко), мелена, у девочек, достигших полового созревания, — маточные кровотечения. Обычно у этой группы больных кровотечения после небольших хирургических вмешательств (экстракция зуба, аденотомия и др.) возникают в момент операции, а не после нее, как при гемофилии. Родословные демонстрируют чаще доминантный тип наследования повышенной кровоточивости в семье. Эндотелиальные пробы (жгута, щипка и др.) положительные (чего не бывает при гемофилии), длительность кровотечения удлинена (что также нехарактерно для гемофилии).

У больных с *приобретенными вазопатиями* отклонений в коагулологических тестах, как правило, нет (если отсутствует ДВС-синдром), среди родственников обычно не встречаются лица с повышенной кровоточивостью.

При стертых формах гемофилии очень важно исключить *болезнь Виллебранда* (доминантный тип наследования кровоточивости, увеличение длительности кровотечения, резкое снижение адгезии тромбоцитов к стеклу и агрегации их с ристоцетином).

Гемофилия С (болезнь Розенталя, дефицит XI фактора) характеризуется легким течением с признаками повышенной кровоточивости лишь после травм, хирургических вмешательств.

Спонтанные кровотечения возникают редко (обычно носовые, меноррагии). Гемартрозов, кровоизлияний в мозг, внутренние органы обычно не бы-

вает. Тип наследования аутосомно-доминантный. Болеют как мужчины, так и женщины. Диагноз ставят на основании обнаружения типичных для гемофилии отклонений в первой фазе свертывания крови и дефицита XI фактора.

Парагемофилия (болезнь Оврена, дефицит V фактора) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается лишь у гомозиготных носителей. Основное проявление — рецидивирующие носовые кровотечения, гематомы и кровотечения после небольших травм, у девочек — меноррагии (могут быть очень тяжелыми). Гемартрозы редки. Диагноз основан на выявлении дефекта свертывания крови как в первой, так и во второй фазе, низкого уровня V фактора. Лечение такое же, как при гемофилии А.

Болезнь Стюарта — Проуэра (дефицит X фактора) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и при тяжелом дефиците проявляется с рождения (кровотечения из пуповины и пупочной ранки), возникают кровотечения из мест травм, порезов. Гемартрозы редки. Диагноз основан на обнаружении дефекта свертывания крови в первой и второй фазах и низкого уровня X фактора. Лечение такое же, как и при гемофилии А.

Дефициты протромбина и проконвертина (II, VII факторов) наследуются аутосомно-рецессивно и проявляются как средней тяжести гемофилия, но с выраженной спонтанной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые, маточные, почечные, желудочно-кишечные кровотечения). Возможны кровоизлияния в суставы, внутренние органы, гематомы после травм. Диагноз основан на выявлении дефекта свертывания крови во второй фазе и низкого уровня II или VII фактора. Лечение — переливание плазмы, препарата PPSB (концентрата II, VII, IX, X факторов) 1 раз в 3–4 дня.

Наследственный дефицит фактора Хагемана (XII фактор) наследуется по аутосомно-рецессивному или доминантному типу и геморрагическими расстройствами не проявляется (так же как и дефицит факторов Флетчера, Фитцджеральда). У некоторых больных имеется тенденция к тромбозам. Диагностируют при плановом анализе гемостаза перед операцией и при выявлении дефекта в первой фазе свертывания крови по удлинению времени активированного парциального тромбопластинового теста, дефициту XII фактора, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена.

Афибриногенемия, дисфибриногенемии наследуются по аутосомно-рецессивному типу (ген локализован на 4-й хромосоме). Клинические проявления кровоточивости варьируют: от отсутствия кровоточивости до появления уже в периоде новорожденности гематом, внутричерепных кровоизлияний, мелены, кровавой рвоты, кровотечения из ранки пуповины. В дальнейшем могут быть носовые кровотечения, кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы), желудочно-кишечные кровотечения, мышечные гематомы, удлиненные маточные кровотечения, а также большие потери крови после

операций, то есть кровоточивость микроциркуляторного типа. Радикальный тест для диагностики — удлинение времени тромбинового теста и свертывания крови (иногда не сворачивается за много часов), сниженный уровень фибриногена (при дисфибриногемиях, которых описано уже более 100 видов, концентрация фибриногена нормальная, но изменено его качество).

Афибриназемия (отсутствие XIII фактора) наследуется как по аутосомному, так и сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу. Проявляется медленным заживлением пупочной ранки и кровотечением из нее. Уже на первом году жизни у половины больных развиваются кровоизлияния в мозг и его оболочки. Характерны также медленное заживление ран с образованием келоидных рубцов, желудочно-кишечные кровотечения, макрогематурия, кровоизлияния в брюшную полость. Кровоточивость смешанного микроциркуляторно-гематомного типа. Все коагуляционные тесты нормальные (за исключением резкого удлинения времени растворения сгустков крови в 5 М растворе мочевины). Лечение — переливание свежезамороженной плазмы.

Дефицит протейна С, витамина К-зависимого гликопротеина, активированная форма которого (активируется комплексом тромбин-тромбомодулин на сосудистой стенке) ингибирует активные формы V и VIII факторов и стимулирует фибринолиз, клинически выявляется уже в периоде новорожденности тяжелыми тромбозами в сочетании с кожным геморрагическим синдромом, то есть развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, плохо управляемого гепарином. Показаны оральные антикоагулянты, анаболические стероиды (даназол), а в острый период — свежезамороженная плазма.

Дефицит протейна S или **антитромбина III**, наследующийся также по аутосомному рецессивному типу, проявляется тромботической болезнью, диагностируют его при специальных исследованиях.

Лечение

При гемофилии имеет следующие особенности:

- 1) внутримышечные инъекции запрещены (все препараты могут быть введены только внутривенно либо назначены внутрь);
- 2) кровотечение любой локализации и тяжести, припухлость и боль в суставе, подозрение на кровоизлияние во внутренние органы — показание к немедленному (даже ночью!) введению концентрированных антигемофильных препаратов;
- 3) аналогично следует поступить при травме с нарушением целостности кожных покровов;
- 4) больной должен раз в квартал посещать стоматолога, имеющего опыт лечения детей с гемофилией;

- 5) любые хирургические вмешательства возможны только после введения препаратов антигемофильного глобулина. Используют для вливаний лишь поверхностные вены.

Применяют *две программы лечения* больных гемофилией:

- 1) систематическое трансфузионное лечение;
- 2) периодическое, симптоматическое трансфузионное лечение.

Первая программа особенно показана детям лишь с тяжелой гемофилией: больным гемофилией А с 1 до 20 лет вводят криопреципитат в дозах 25–40 ЕД/кг 3 раза в неделю, а при гемофилии В концентрат IX фактора 25–40 ЕД/кг 2 раза в неделю. Такая терапия приводит через 1,5–2 года к 4–5-кратному увеличению уровня VIII и IX факторов и уменьшению тяжести течения болезни.

Вторая программа предусматривает введение концентратов VIII и IX факторов в первые часы после кровоизлияния или обширной травмы. При гемофилии А внутривенно вводят криопреципитат в дозе 45–50 ЕД на 1 кг массы тела, а при гемофилии В — 35 ЕД/кг (концентрат IX фактора). Недостаточность для гемостатических целей использования свежезамороженной плазмы определяется тем, что обычно переливаемая доза ее 15 мл/кг (содержание VIII фактора — 0,6 ЕД/мл) позволяет увеличить уровень VIII фактора в крови больного гемофилией лишь на 15–20%, что недостаточно для остановки кровотечения. Криоконцентрат гораздо более эффективен, ибо переливание 1 ЕД его позволяет повысить уровень VIII фактора на 2%. Отсюда для остановки начинающегося кровоизлияния в сустав, при гематомах, небольших ранах, требующих наложения нескольких швов, достаточно перелить криопреципитат в дозе 25–30 ЕД/кг. При кровотечениях из языка, шеи, нижней части лица и дна полости рта уже необходимо начать вливания криопреципитата с 35–50 ЕД/кг. При внутрочерепных кровоизлияниях, гематомах, сдавливающих нервы, необходим криопреципитат в дозе 50 ЕД/кг массы тела больного. Повторное введение в той же дозе надо сделать через 6–8 ч и далее два раза в день (4–5 дней) и ежедневно 1 раз в сутки (4–5 дней). Период полужизни VIII фактора при первом введении криопреципитата 4–8 ч, а при повторных — 12–36 ч.

Повторные переливания любых препаратов крови очень опасны в плане инфицирования больного рядом вирусов (ВИЧ, гепатитов В, реже D, С, цитомегалии, герпеса и др.). В США до 90% больных тяжелой гемофилией при обследовании в 1984 г. оказались инфицированными ВИЧ, 50–60% имели антитела к поверхностному антигену гепатита В. Больных гемофилией надо прививать против гепатита В. Безусловно, целесообразно и периодическое обследование всех больных гемофилией на эти инфекции. ВИЧ-инфекция у больных гемофилией детей сопровождается лимфоцитарным интерстициальным пневмонитом, реже пневмоцистной пневмонией.

Криопреципитат из пулированной крови доноров (сливают кровь приблизительно 2000 доноров) опасен при переливании больным А(II), В(III) и особенно АВ(IV) групп крови в плане развития гемолиза из-за содержания в нем соответствующих изогемагглютининов.

При необходимости *экстракции зуба* за 12–13 ч переливают концентрат VIII фактора в дозе 30–40 ЕД/кг, за 1 ч до операции — 40 ЕД/кг и через 4–10 ч после экстракции зуба 30–40 ЕД/кг и далее вливают ежедневно 3 дня, а затем через день до эпителизации лунки. Аналогично поступают и при других хирургических операциях, но первые две дозы криопреципитата (до и через 4–6 ч после операции) увеличивают до 50 ЕД/кг.

Местная терапия: наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином, грудным молоком на место кровотечения. При необильных кровотечениях рекомендуют закапывать в нос десмопрессин; 4 раза в день и внутрь ϵ -аминокапроновую кислоту по 50 мг/кг также 4 раза в день.

При гемартрозах на 3–4 дня иммобилизуют сустав, накладывают эластический бинт (но не дольше). При очень выраженных, болезненных гемартрозах после переливания криопреципитата показана пункция сустава и удаление крови (хирургом!). Эффективность местного применения холода (льда) многими оспаривается.

При гематуриях и повторных гемартрозах больным с III и большей степенью гемофильной артропатии показан 2–3-недельный курс преднизолонотерапии. При III–IV стадиях гемофильной артропатии обсуждают и вопрос о хирургическом лечении — синовэктомии. Рентгенотерапию рекомендуют для снижения частоты повторных кровоизлияний в сустав при III степени суставного процесса у детей старше 5 лет. Разовая доза — 0,5 Гр, суммарная — 4–5 Гр. Рентгенотерапию проводят через день.

В перспективе введение новых методов лечения — создание «миниорганов» — специфических линий гепатоцитов, которые после трансплантации под кожу больным будут синтезировать и поддерживать концентрацию в крови VIII фактора на уровне 15%. Возможен более многообещающий проект — имплантация нормальных генов факторов VIII или IX взамен дефектных.

При ингибиторной гемофилии З. С. Баркаган (1996) рекомендует три варианта терапии:

- 1) вливание в течение 3 дней рекомбинантного VIII фактора 100–300 ЕД/кг в сутки (80–150 ЕД/кг в течение 2 ч и далее 4–7 ЕД/кг/ч в сочетании с преднизолонотерапией (1 мг/кг в сутки);

при угрожающих жизни кровотечениях:

- 2) вливание концентрата факторов протромбинового комплекса (PPSB);
- 3) вливание активированного VII фактора. Введение криопреципитата в больших дозах может подавлять синтез ингибитора. Для лечения ингибиторных форм в некоторых центрах успешно используют плазмаферез, а также вливания десмопрессина.

Диспансерное наблюдение

Осуществляет совместно гематолог специализированного центра и участковый педиатр. Ребенка освобождают от прививок и занятий физкультурой в школе из-за опасности травм. Вместе с тем, физические нагрузки больному с гемофилией показаны, так как это увеличивает уровень VIII фактора. Питание больного ребенка не отличается от питания здоровых детей. Из лекарственных трав показаны отвары душицы и зайцегуба опьяняющего (лагохилус). При простудных заболеваниях не следует назначать ацетилсалициловую кислоту или индометацин (предпочтителен ацетаминофен). Противопоказаны банки, так как они могут спровоцировать возникновение легочных геморрагий. В воспитании ребенка важно акцентировать внимание на роли так называемых интеллектуальных профессий и постоянно стимулировать его интерес к чтению, нетравматическим развлечениям, вселять оптимизм. Полезны консультации психотерапевта.

Прогноз

При современных методах лечения значительно улучшился, и больные могут дожить до глубокой старости.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (ангиогемофилия) — наследственное заболевание, передаваемое обычно по аутосомно-доминантному типу (рис. 97), характеризующееся повышенной кровоточивостью в сочетании с увеличением длительности кровотечения, количественным или качественным дефектом

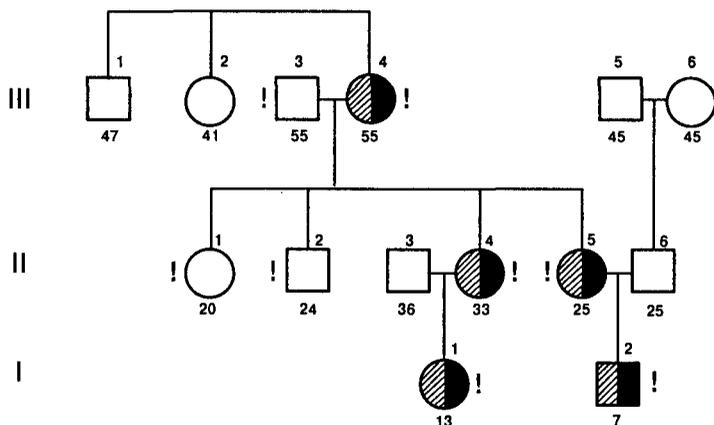


Рис. 97. Родословная больного 7 лет с болезнью Виллебранда.

Восклицательный знак означает — лично обследован, заштрихованность — кровоточивость, зачерненность — лабораторное подтверждение диагноза.

плазменного фактора Виллебранда (ФВ) и очень низкими величинами (или отсутствием) адгезии тромбоцитов к стеклу, агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

Патогенез

Заболевание впервые описано Эриком фон Виллебрандом (1926) у девочки, проживающей на Аландских островах, у которой кровоточивость, протекающая по гематомному типу, сочеталась с низким уровнем в крови VIII фактора, резким удлинением времени кровотечения и доминантным типом наследования. Отсюда вытекало, что при описанной Виллебрандом болезни имеется коагуляционный дефект (низкий уровень VIII фактора) и сосудисто-тромбоцитарные нарушения (увеличение длительности кровотечения). Установлено, что синтез фактора Виллебранда регулируется аутомсомным геном, расположенным на 12-й хромосоме, его нуклеотидная последовательность была определена в 1990 г. Фактор Виллебранда — белок-носитель для VIII:К и необходим для адгезии (ретенции) тромбоцитов к микрофибриллам сосудистой стенки. В крови он находится в виде мультимеров с молекулярной массой от 500 тыс. до 2 млн дальтон. На стадии адгезии он связывает гликопротеин Ib тромбоцитов с субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки, а на стадии агрегации связывается с гликопротеином IIb/IIIa поверхности тромбоцита. Основная масса ФВ синтезируется в специальных гранулах сосудистого эндотелия (тельца Паллади), выбрасываются в кровоток под влиянием тромбина, ионов кальция, 1-дезамино-8D-аргининвазопрессина (DDAVP). Именно в сосудистом эндотелии и находятся самые большие полимеры ФВ, которые и играют важнейшую роль в гемостазе.

Описано 3 основных типа болезни Виллебранда:

- 1) *частичный количественный дефицит (70–80% всех больных),*
- 2) *качественный дефицит ФВ с отсутствием больших мультимеров (10–12% всех больных, но при варианте IIA не образуются большие и промежуточные мультимеры; IIB — имеется повышенная аффинность к гликопротеину Ib тромбоцитов; IIM,N — снижена аффинность к VIII:К или снижена функциональная активность тромбоцитов),*
- 3) *полный количественный дефицит VIII:ФВ (3–5% больных). При всех вариантах в разной степени снижена агрегационная активность тромбоцитов с ристоцетином, хотя при IIB типе она может быть иногда и нормальной.*

Сочетанность геморрагического дефекта определяет и вариабельность клинической картины с доминированием у одних больных коагуляционного, а у других — тромбоцитарного дефекта.

Клиническая картина

При тяжелом течении болезни (уровень VIII фактора ниже 5% нормы) практически не отличается от проявлений гемофилии. При более высоком уровне VIII фактора на первый план выступает сосудисто-тромбоцитарный

тип кровоточивости: периодические обильные кожные геморрагии, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения (возможны и гематомы, в частности, на месте внутримышечных инъекций, гемартрозы). Кровотечения после небольших хирургических операций (экстракций зуба и др.) могут начинаться в момент вмешательства и продолжаться несколько суток, приводя к постгеморрагической анемии. После периода полового созревания тяжесть болезни уменьшается.

Диагноз

Распознавание болезни возможно лишь при одновременном и динамическом изучении уровня VIII фактора и свойств тромбоцитов, потому что даже самые типичные для этого заболевания дефекты периодически могут исчезать. К характерным дефектам относят:

- 1) очень резкое увеличение длительности кровотечения;
- 2) низкая адгезия тромбоцитов к стеклонитям или стеклянным бусинам;
- 3) малое количество VIII фактора крови;
- 4) низкая агрегация тромбоцитов с ристоцетином.

Последний дефект наиболее стойкий. Количество тромбоцитов всегда в норме. Эндотелиальные пробы могут быть как положительными, так и отрицательными. Очень важно при подозрении на болезнь Виллебранда обследовать больного в динамике, ибо даже при I типе болезни, наиболее изученном и распространенном, агрегация тромбоцитов с ристоцетином и уровень VIII фактора могут быть периодически нормальными. В специализированных центрах для диагностики используют определение в плазме крови VIII:К, VIII:ФВ, VIII:ФВаг, VIII:ФВ-полимера, агрегацию тромбоцитов с очень низкими дозами ристомидина (0,2–0,6 мг/мл), на которые отвечают тромбоциты здоровых лиц, а также больных гемофилией А, но не отвечают при I, IIА, III типе болезни Виллебранда. Зачастую диагноз возможен лишь при повторных обследованиях.

Метод ДНК-диагностики болезни Виллебранда наиболее информативен и по В. С. Баранову его диагностическая ценность приближается к 100%. Синдром болезни Виллебранда может быть при диффузных болезнях соединительной ткани и другой иммунопатологии.

Лечение

При легких и среднетяжелых формах I типа болезни, когда уровень VIII:К выше 5%, целесообразно назначение аналога естественного антидиуретического гормона — DDAVP (десмопрессина ацетат-1-деамино, 8-D-аргинин-вазопрессин). DDAVP вводят внутривенно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела больного в 30–50 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 10–20 мин. Синтез VIII:ФВ и VIII:К, а также активатора плазминогена начинают повышаться уже через 30 мин, достигая максимума через 1½–2 ч (у здоровых

волонтеров 300–400%). Период полужизни препарата в крови колеблется от 7 до 75 мин, но период подъема VIII:ФВ и VIII:К около 12 ч (после переливания криоконцентрата или свежемороженой плазмы период полужизни VIII:ФВ равен 18 ч, а VIII:К — 29–48 ч). Отсюда ясно, что повторные введения необходимы через 12 ч, хотя в дальнейшем возможны и через 24 ч. 1 мкг DDAVP имеет активность 4 ИЕ антидиуретического гормона, а потому при повторных введениях возможны водная интоксикация и гипонатриемия. Побочные эффекты в виде транзиторной головной боли и болей в животе, покраснения лица, гипертензии обычно тяжелы и кратковременны. При ПВ форме болезни Виллебранда вливание DDAVP может вызвать тромбоцитопению.

При всех формах болезни Виллебранда (кроме тромбоцитарного) высокоэффективны как гемостатические средства вливания свежемороженой плазмы (15 мл/кг) или криопреципитата, содержащих и VIII:ФВ. Длительность увеличения активности VIII:К фактора после вливания — 2–3 сут, показано при болезни Виллебранда периодическое назначение дицинона, пантотената кальция, фитотерапия.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный.

Тромбоцитопеническая пурпура

Выделяют первичные и вторичные тромбоцитопенические пурпуры. К *первичным* относят:

- идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа);
- наследственные;
- изоиммунные (врожденная — при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным антигенам, посттрансфузионная — после переливаний крови и тромбоцитной массы);
- врожденную трансиммунную (транзиторная тромбоцитопения новорожденных от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, красной волчанкой).

Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении у детей развиваются чаще первичных и могут наблюдаться:

- в острый период инфекционных заболеваний (особенно часто при перинатальных вирусных инфекциях);
- при аллергических реакциях и болезнях, протекающих с гиперреактивностью немедленного типа;
- коллагенозах и других аутоиммунных расстройствах;

- ДВС-синдроме;
- злокачественных заболеваниях системы крови (лейкоз, гипопластические и витамин В₁₂-дефицитные анемии);
- болезнях, сопровождающихся спленомегалией и дисспленизмом (портальная гипертензия при циррозах печени и др.);
- врожденных аномалиях сосудов (гемангиомы) и обмена веществ (Гоше, Ниманна—Пика и др.).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

ИТП — первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Характерными признаками болезни являются нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза — пурпура (кровоизлияния в толще кожи и слизистых оболочках) и кровоточивость слизистых оболочек, низкое количество тромбоцитов в периферической крови, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге, отсутствие спленомегалии и системных заболеваний, течение которых может осложниться тромбоцитопенией.

Этиология и патогенез

ИТП — заболевание с наследственным предрасположением, заключающемся в наличии у больных наследственной тромбоцитопатии (рис. 98), в

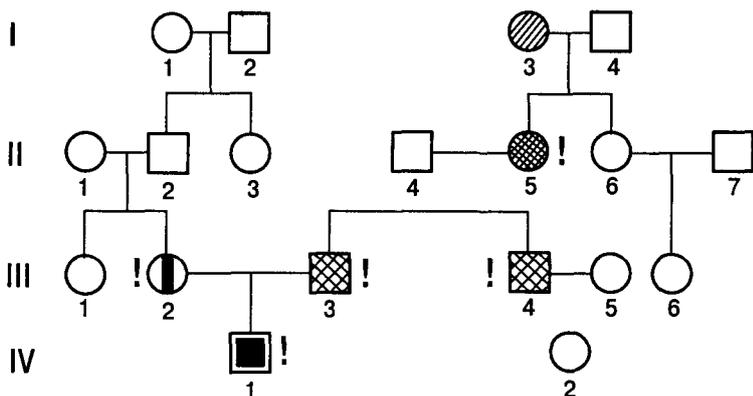


Рис. 98. Родословная больного Антона Ч., 2,5 мес, острая ИТП.

I₃ — частые носовые кровотечения, экхимозы, не обследована; II₃ — частые носовые кровотечения в детстве, в дальнейшем — частые экхимозы, menses — по 12–14 дней, обследована — наследственная тромбоцитопатия: атромбия; III₂ — повышенной кровоточивости нет, обследована, функция тромбоцитов не изменена; III_{3,4} — частые носовые кровотечения в детстве, в настоящее время нередко кожный геморрагический синдром без причины, обследованы — наследственная тромбоцитопатия: атромбия; IV₁ — пробанд.

связи с чем перенесенные вирусные инфекции (ОРВИ, корь, краснуха и др.), профилактические прививки, физические и психические травмы и другие внешние факторы могут привести к нарушению антигенпрезентирующей функции макрофагов и далее возникновению иммунопатологического процесса — пролиферации сенсibilизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов, синтезу антитромбоцитарных аутоантител. По современным представлениям, к ИТП всегда приводит иммунопатологический процесс, поэтому выделение иммунных и неиммунных форм болезни нерационально. Семейные особенности иммунологической реактивности, иммунорегуляции могут быть также фактором наследственного предрасположения к ИТП (наряду, конечно, с наличием наследственной тромбоцитопатии). Антитромбоцитарные аутоантитела при ИТП направлены к различным гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов: ГПV (обычно у таких детей развиваются спонтанная ремиссия), ГП Ib, ГП IIb — IIIa (высокий титр типичен для хронической ИТП). У части больных ИТП снижено количество Т-лимфоцитов супрессоров и естественных киллеров.

Формальный генез тромбоцитопении при ИТП не вызывает сомнений — повышенная деструкция тромбоцитов в селезенке, которая одновременно является местом синтеза антитромбоцитарных антител. Тромбоцитопоэз при ИТП повышен, на что указывает большое количество мегатромбоцитов в крови. Кровоточивость у больных ИТП обусловлена количественной (тромбоцитопения) и качественной (тромбоцитопатия) неполноценностью тромбоцитарного звена гемостаза. Сосудистый эндотелий, лишенный ангиотрофической функции тромбоцитов, подвергается дистрофии, что приводит к повышению проницаемости сосудов, спонтанным геморрагиям. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у больных ИТП (снижение темпов тромбопластинообразования, повышение фибринолиза) вторичны по отношению к недостаточности тромбоцитарного звена. Тромбоцитопатию у детей, больных ИТП, отмечают во все периоды заболевания, в том числе и после спленэктомии при нормальном количестве тромбоцитов в периферической крови. Аналогичную ситуацию отмечают при анемии Минковского—Шоффара, когда после спленэктомии анемия исчезает, а микросфероцитоз сохраняется.

Классификация

По течению выделяют *острые* (продолжающиеся менее 6 мес) и *хронические* формы ИТП; последние подразделяют на варианты:

- а) с редкими рецидивами;
- б) с частыми рецидивами;
- в) непрерывно рецидивирующие.

По периоду болезни различают *обострение* (криз), *клиническую ремиссию* (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся тромбоцитопении) и *клинико-гематологическую ремиссию*.

По клинической картине различаются «сухие» (имеется только кожный геморрагический синдром) и «влажные» (пурпура в сочетании с кровотечениями) пурпуры.

Клиническая картина

ИТП в большинстве случаев развивается в детском возрасте, главным образом у дошкольников. До начала периода полового созревания среди больных ИТП мальчики и девочки встречаются одинаково часто, но среди старших школьников девочек уже в 2 раза больше. В раннем и дошкольном возрасте ИТП чаще развивается через 2–4 нед после перенесенных вирусных инфекций: появляются петехиально-пятнистые кожные геморрагии, кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения. Характерными чертами пурпуры у детей являются:

- 1) полихромность (одновременно на коже можно обнаружить геморрагии разной окраски — от красновато-синеватых до зеленых и желтых);
- 2) полиморфность (наряду с разной величины экхимозами имеются петехии);
- 3) несимметричность;
- 4) спонтанность возникновения, преимущественно по ночам (рис. 99).

Типичным симптомом ИТП являются кровотечения (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, у девочек пубертатного возраста маточные). Реже наблюдают мелену, гематурию и другие кровотечения. Нетипичны и кровоизлияния в суставы. Кровоизлияния во внутренние органы, мозг редки (2–4% больных) и обычно развиваются в первый месяц болезни у детей с обильной кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияниями в сетчатку глаза.



Рис. 99. Внешний вид больных с ИТП.

А — острая ИТП у ребенка 2 лет; Б — хроническая ИТП у ребенка 11 лет.

Умеренная спленомегалия (нижний край селезенки на 1–2 см выступает из-под реберной дуги) может быть обнаружена у 10% детей, больных ИТП. Температура тела при отсутствии сопутствующих заболеваний и постгеморрагической анемии стойко нормальная.

Диагноз

Наиболее характерными отклонениями от нормы при лабораторном обследовании больных ИТП являются тромбоцитопения (норма тромбоцитов в периферической крови $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), увеличение времени кровотечения после стандартной травмы (по Дюку, но лучше по Айви или Борхгревину—Ваалеру), положительные пробы на резистентность капилляров (жгута, щипка и др.), увеличение количества «недеятельных» мегакариоцитов в костном мозге. Миелограмма обязательна с целью дифференциального диагноза.

При *дифференциальном диагнозе* следует иметь в виду, что стойкая гипоплазия мегакариоцитарного ростка, изменения миелоидного и эритроидного ростков костного мозга при отсутствии постгеморрагической анемии нехарактерны для ИТП, и наличие их требует поисков других причин тромбоцитопении. Лихорадка, увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, обнаружение выраженных сдвигов в лейкоцитарной формуле, лейкоцитоза, повышенная СОЭ, значительная диспротеинемия — все это требует исключения инфекционных и других перечисленных выше заболеваний и нетипично для ИТП. Особенно важно дифференцировать ИТП с злокачественными гемопатиями (лейкозы и др.), иммунопатологическими болезнями (системная красная волчанка и др.).

Врожденная изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура обычно возникает при наличии у плода тромбоцитарного антигена PLA I и отсутствии его у матери (в популяции таких лиц 2–5%), что и приводит к сенсибилизации матери, синтезу ею антитромбоцитарных антител, которые, проникая через плаценту, вызывают тромбоцитоллиз у плода. Заболевание диагностируют у 1 на 5000–10 000 новорожденных; характеризуется появлением в первые часы жизни петехиальных и мелкопятнистых геморрагий на коже. При тяжелом течении (позднее появление геморрагического синдрома) возможны кровоизлияния в слизистых оболочках, мелена, носовые, пупочные, легочные кровотечения, внутричерепные геморрагии (у 10–12% больных). Типична умеренная спленомегалия. Диагноз основан на клинико-лабораторных данных, положительной реакции тромбоагглютинации кровяных пластинок ребенка в сыворотке крови матери. Тромбоцитопения держится от 2 до 12 нед, а иногда и дольше, хотя нарастание геморрагического синдрома купируется при рациональной терапии в первые дни жизни.

Врожденная трансиммунная тромбоцитопения в период новорожденности наблюдается у 30–50% детей от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В половине случаев не сопровождается геморрагическими расстройствами. Генез тромбоцитопении связан с проникновением

от матери к плоду антитромбоцитарных антител и сенсibilизированных к аутотромбоцитам материнских лимфоцитов. Клинические проявления развиваются обычно в первые дни жизни: петехии, небольшие экхимозы на спине, груди, конечностях, реже кровоизлияния на слизистых оболочках, мелена, носовые кровотечения. Как правило, кровоточивость нетяжелая, но описаны случаи внутричерепных геморрагий. Диагноз основан на анамнестических и клинико-лабораторных данных с обнаружением у матери антитромбоцитарных аутоантител, а у матери и ребенка — сенсibilизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов. Выздоровление наступает через 5–12 нед. Переход в идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру наблюдается в 1–3% случаев.

Наследственные тромбоцитопенические пурпуры могут быть следствием недостаточного образования тромбоцитов или повышенного их разрушения. **Гипопластические тромбоцитопенические пурпуры** (с амегакариоцитозом или мегакариоцитарной гипоплазией), как правило, сочетаются с другими пороками развития, особенно часто с аплазией лучевых костей. Кровоточивость (пурпура, носовые, кишечные и другие кровотечения) и тромбоцитопения в типичных случаях появляются в первые дни жизни, реже позже. Наследование аутосомное, рецессивное. Прогноз плохой: более половины больных умирает в возрасте до года. Гипоплазия мегакариоцитарного ростка может быть симптомом гипопластических анемий, лейкоза, хромосомных аномалий (трисомий по 13–15-й, 18-й парам хромосом). Наследственная тромбоцитопеническая пурпура может быть и результатом дефицита синтеза тромбоцитопоэтина (доминантный тип наследования), и в таких случаях назначение плазмы даже внутрь приводит к временной нормализации количества тромбоцитов.

Наследственные тромбоцитолитические пурпуры бывают микроцитарные, макроцитарные и нормоцитарные. Из этой группы наиболее изучены **синдром Вискотта—Олдрича** (см. главу23), геморрагическая тромбоцитодистрофия (синдром Бернара—Сулье) и аномалия Мея—Хегглина.

При **синдроме Бернара—Сулье**, наследуемом по рецессивно-аутосомному типу, кровоточивость чаще тяжелая: в первые месяцы жизни появляется пурпура, кровотечения. Тромбоцитопения либо появляется, либо значительно нарастает в момент кровотечения. Тромбоциты большие (80% их имеют диаметр более 4 мкм, большой голубой гиаломер), не реагируют на такие агрегирующие агенты, как ристоцетин, бычий фибриноген. Сущность аномалии тромбоцитов — отсутствие в оболочке клеток гликопротеина Ib (гликокальцина), содержащего рецепторы для фактора Виллебранда, что и определяет низкую адгезивную способность тромбоцитов и дефект агрегации с ристоцетином.

Кровоточивость при **синдроме Мея—Хегглина** нетяжелая, возникает в дошкольном и школьном возрасте. Наследование аномалии аутосомное, доминантное. Тромбоцитопения сочетается с большими размерами кровяных пластинок и наличием телец Доле в нейтрофилах и моноцитах.

Лечение

Зависит от генеза тромбоцитопении. Новорожденных с изоиммунными и трансиммунными пурпурами в течение 2 нед кормят донорским грудным молоком, а затем прикладывают к груди матери (с контролем числа тромбоцитов в периферической крови ребенка). При других тромбоцитопенических пурпурах детей кормят обычно, в соответствии с возрастом. Режимные ограничения, как правило, необходимы лишь в период геморрагического криза.

При любой тромбоцитопенической пурпуре (если исключен ДВС-синдром) показано назначение внутрь *ε-аминокапроновой кислоты* (0,05–0,1 г/кг 4 раза в сутки) и других препаратов, улучшающих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов (адроксон, этамзилат-дицинон, пантотенат кальция, хлорофиллин натрия, АТФ внутримышечно в сочетании с препаратами магния внутрь, фитотерапия). В период геморрагического криза *ε-аминокапроновую кислоту* необходимо 1–2 раза в день вводить внутривенно капельно. *Иммуноглобулин* внутривенно капельно вводят в дозе 0,5 г/кг массы тела (10 мл/кг 5% раствора) ежедневно в течение 4 дней, что приводит к подъему количества тромбоцитов к концу курса лечения у $2/3$ – $3/4$ больных ИТП, хотя лишь у 25–30% больных достигается стойкая клинико-гематологическая ремиссия. Лечение внутривенным иммуноглобулином показано и при трансиммунной и изоиммунных тромбоцитопенических пурпурах новорожденных. Однако это достаточно дорогой метод и обычно все же у детей с ИТП лечение начинают с применения преднизолона.

Показаниями к назначению глюкокортикоидов детям, больным ИТП, являются: генерализованный кожный геморрагический синдром при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, сочетающийся с кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза, влажная пурпура, осложнившаяся постгеморрагической анемией, кровоизлияния во внутренние органы. Преднизолон назначают на 2–3 нед в дозе 2 мг/кг в сутки с дальнейшим снижением дозы и отменой препарата. Длительное, многомесячное лечение глюкокортикоидами неэффективно и приводит к ряду осложнений.

Антирезусный иммуноглобулин (анти-D-IgG), вводимый резус-положительным больным внутривенно в дозе 25–75 мкг/кг в течение 2–5 дней у половины больных с хронической ИТП, способствует повышению количества тромбоцитов. У спленэктомированных неэффективен.

Интерферон-α генноинженерный препарат. (Реаферон, Интрон А, Реаферон-А), начали использовать для лечения больных ИТП с 1988 г. Согласно Е. К. Донюш и соавт. (1997), из 40 детей с хронической ИТП гематологический ответ был достигнут у 72,5% больных (у 15% полный, то есть нормализация количества тромбоцитов). Детям до 5 лет доза препарата составляла 500 000 МЕ/сутки, 5–12 лет — 1 млн МЕ/сутки и старше 12 лет — 2 млн МЕ/сутки. Препарат вводили подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3 мес. Хотя результаты лечения следует расценивать лишь через 6–7 нед от его начала, у большинства больных гематологический эффект отмечался уже через 2 нед.

Трансфузии тромбоцитарной массы — не эффективны, и к ним прибегают очень редко, лишь при жизнеугрожающих кровоизлияниях (например, в головной мозг), количество тромбоцитов в периферической крови при этом не увеличивается, и возможен только местный гемостатический эффект.

Показания к спленэктомии у больных ИТП: влажная пурпура, продолжающаяся более 6 мес и требующая назначения повторных курсов глюкокортикоидов; острая пурпура при наличии тяжелой кровоточивости, не купирующейся на фоне современной комплексной терапии; подозрение на кровоизлияние в мозг. По суммарным данным литературы, у 85% детей, больных ИТП, спленэктомия приводит к клинико-лабораторной ремиссии либо к значительному уменьшению кровоточивости. Самой частой причиной рецидива болезни после спленэктомии является наличие у больных добавочных селезенки, не удаленных во время операции, что можно определить по отсутствию эритроцитов с тельцами Ховеля—Жоли, которые обязательно появляются у спленэктомизированных. В случае неэффективности спленэктомии, вновь кратковременно применяют глюкокортикоиды, а если и это не приводит к увеличению числа тромбоцитов и купированию геморрагий, назначают винкристин (1,5 мг/м²) внутривенно 1 раз в неделю. Обычно эффект наступает после 2–4 введений. Более длительно иммунодепрессоры давать нецелесообразно. Используют после спленэктомии и аттенуированный андроген даназол (20 мг/кг в сутки, не более 800 мг, разделенных на две дозы) в течение 1–12 мес.

Спленэктомия нежелательна у детей в возрасте до 5 лет (особенно до года), так как риск сепсиса в этом случае около 1–2%. Учитывая, что спленэктомизированные больные особенно чувствительны к пневмококковой инфекции (лишь в первый год после операции), рекомендуют до спленэктомии провести иммунизацию пневмококковой вакциной, либо в течение полугода после операции 1 раз в месяц вводить бициллин-5.

Диспансерное наблюдение

При острой ИТП проводят в течение 5 лет, при хронической — до перехода ребенка во взрослую поликлинику. Прививки на фоне антигистаминных средств возможны лишь через 1 год после острого периода. Противопоказаны прививки живыми вирусными вакцинами. В течение 3–5 лет нецелесообразна смена климата. Диета обычная. Анализы крови с подсчетом числа тромбоцитов в первые 3 мес после выписки надо делать 1 раз в 2 нед, далее в течение 9 мес ежемесячно и в дальнейшем 1 раз в 2 мес, а также после каждой перенесенной инфекции. При лечении детей следует избегать ацетилсалициловой кислоты, анальгина, карбенициллина, нитрофурановых препаратов, УВЧ и УФО. В течение 3–6 мес после выписки целесообразно назначить кровоостанавливающий сбор трав в сочетании с чередующимися 2-недельными курсами препаратов, стимулирующих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, желчегонными средствами (прием аллохола в течение 1 мес, затем перерыв на 1 мес и снова прием этого препарата). Далее упомянутую терапию назначают курсами по 2 мес 2–3 раза в год.

В кровоостанавливающий сбор трав входят тысячелистник, пастушья сумка, крапива двудомная, зайцегуб опьяняющий, зверобой, земляника лесная (растения и ягоды), водяной перец, кукурузные рыльца, шиповник. Все растения смешивают в равных частях, заливают 1 столовую ложку сбора стаканом кипятка и настаивают 10–15 мин. Пить по 1 стакану в сутки в 2–3 приема в течение 1 мес. Затем делают перерыв на 1 мес и вновь проводят месячный курс.

Прогноз

При современных методах лечения для жизни — благоприятный. Летальность не выше 2–3%. По общепринятому мнению, 75% больных с острой ИТП выздоравливают спонтанно, без всякого лечения в течение 6 мес. Частота перехода острой ИТП в хроническую составляет примерно 10%.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии — расстройства гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью кровяных пластинок при нормальном их количестве. Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. Среди первичных наследственных тромбоцитарных дисфункций наиболее часто встречаются атромбия, тромбоцитопатия с дефектом реакции освобождения, тромбастения. Вторичные наследственные тромбоцитопатии типичны при болезни Виллебранда, афибриногенемии, альбинизме (синдром Херманско-го—Пудлака), синдроме гиперэластичной кожи (Элерса—Данлоса) и Марфана, многих аномалиях обмена. Приобретенные тромбоцитопатии с геморрагическим синдромом или без него характерны для многих болезней крови (лейкозы, гипопластические и мегалобластические анемии), уремии, ДВС-синдрома, иммунопатологических болезней (геморрагический васкулит, красная волчанка, диффузный гломерулонефрит и др.), лучевой болезни, лекарственной болезни при приеме салицилатов, ксантинов, карбенициллина, нейроциркуляторных дисфункций.

Распространение даже первичных наследственных тромбоцитопатий не установлено, но несомненно, что это самая частая генетически обусловленная патология системы гемостаза. В большинстве случаев так называемой семейной кровоточивости неясного генеза можно подозревать наследственные тромбоцитопатии. Частота наследственных тромбоцитопатий в популяции достигает 5% и более.

Патогенез

В основе дефекта функциональной активности тромбоцитов при тромбастении (описана в 1918 г. швейцарским педиатром Евгением Гландманном и потому названа его именем) лежит отсутствие комплекса гликопротеинов IIb/IIIa на их мембране, а отсюда неспособность тромбоцитов связывать фибриноген, агрегировать друг с другом, вызывать ретракцию кровяного сгустка. Комбинация гликопротеинов IIb/IIIa является специфическим для тромбо-

цитов и мегакариоцитов *интегрином* — комплексом, опосредующим различные внеклеточные сигналы к цитоскелету тромбоцитов.

Классификация наследственных тромбоцитопатий [R. Colman, 1993]

- I. Дефект взаимодействия тромбоцит—агрегант (дефект рецептора):
 - селективные дефекты адреналиновых, коллагеновых, тромбоксановых/ эндопероксидных рецепторов.
- II. Дефект взаимодействия тромбоцит—сосудистая стенка:
 - болезнь Виллебранда (дефицит или дефектность ФВ);
 - синдром Бернара—Сулье (дефицит ГП Ib).
- III. Дефект межтромбоцитарного взаимодействия:
 - врожденная афибриногенемия (дефицит фибриногена);
 - тромбастения Гланцманна (дефицит или дефект ГП IIb/IIIa).
- IV. Нарушения тромбоцитарной секреции:
 - 1) дефицит пула хранения:
 - дефицит δ -гранул;
 - дефицит α -гранул;
 - дефицит $\alpha\delta$ -гранул.
 - 2) нарушения обмена арахидоновой кислоты:
 - нарушения высвобождения арахидоновой кислоты;
 - дефицит циклооксигеназы;
 - дефицит тромбоксансинтетазы.
 - 3) первичный дефект секреции с нормальным пулом хранения и нормальным синтезом тромбоксана:
 - дефект мобилизации кальция;
 - дефект метаболизма фосфатидилинозитола;
 - дефект фосфорилирования белков.
- V. Нарушения взаимодействия тромбоцит—фактор свертывания.
- VI. Сочетанные врожденные нарушения — аномалия Мея—Хегглина, болезнь Дауна, синдромы мезенхимальной дисплазии (Марфана, Элерса—Данлоса), TAR-синдром.

Достижения последнего десятилетия в области молекулярной биологии, биохимии мембран, механизмов трансмембранной передачи сигналов к внутриклеточному скелету, а также участие вторых посредников (аденилатциклязного — тормозного и Са-инозитолового — стимулирующего) в реализации клеточных эффектов способствовали пониманию путей взаимодействия клеток крови, эндотелиоцитов с биологически активными веществами в ходе воспалительного процесса, репарации, гемостаза, аллергии.

Наследственные дефекты мембран — причина неспособности тромбоцитов реагировать на тромбоксан при атромбии или связывать фактор Виллебранда, адгезировать (прилипать) к чужеродным поверхностям, коллагену при аномалии Бернара—Сулье. При разных вариантах наследственных тромбоцитопатий с дефектом реакции освобождения выявлены дефициты циклооксигеназы, тромбоксан-синтетазы и др. Кроме того, при некоторых наследственных тромбоцитопатиях обнаружен дефицит плотных гранул (болезнь Херманского—Пудлака, синдром Ландольта), дефицит белковых гранул (синдром серых тромбоцитов) или их компонентов, лизосом. В генезе повышенной кровоточивости при всех вариантах тромбоцитопатии основное значение имеет дефект образования первичной гемостатической пробки и взаимодействия как самих тромбоцитов друг с другом, так и тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. Современные представления о рецепторном аппарате тромбоцитов и врожденных тромбоцитопатиях представлены на рис. 100, классификация наследственных тромбоцитопатий [Colman R., 1993] — см. стр. 336. Однако практическое использование данной классификации достаточно сложно и возможно лишь в высокоспециализированных клиниках, поэтому для практических целей можно использовать следующую упрощенную классификацию (табл. 173).

Клиническая картина

При разных вариантах дефекта тромбоцитов тяжесть заболевания варьирует от синдрома легкой кровоточивости (склонность к синячковости при незначительных травмах; кожным геморрагиям при трущей тело одежде, на

Таблица 173

Функциональные свойства тромбоцитов при наиболее распространенных наследственных тромбоцитопатиях

Тромбоцитопатии	Характер функционального дефекта (диагностические критерии)
Первичные	
Тромбастения	Отсутствие или снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном и адреналином, отсутствие или резкое снижение ретракции кровяного сгустка
Атромбия	Снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном и адреналином при нормальной ретракции кровяного сгустка
Тромбоцитопатия вследствие нарушения «реакции освобождения тромбоцитов»	Резкое снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном: нормальная первичная агрегация, но отсутствие или резкое снижение 2-й волны агрегации, индуцированной АДФ и адреналином
Болезнь Бернара—Сулье	Снижена агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, бычьим фибриногеном при нормальной агрегации с АДФ, коллагеном, адреналином
Вторичные	
Болезнь Виллебранда	Нормальная агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином, сниженная с ристоцетином (дефект корректируется донорской плазмой). Снижен уровень VIII ф. Увеличена длительность кровотечения. Снижена адгезивная способность тромбоцитов
Афибриногемия	Резко снижен уровень фибриногена в крови в сочетании со сниженной агрегацией тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином

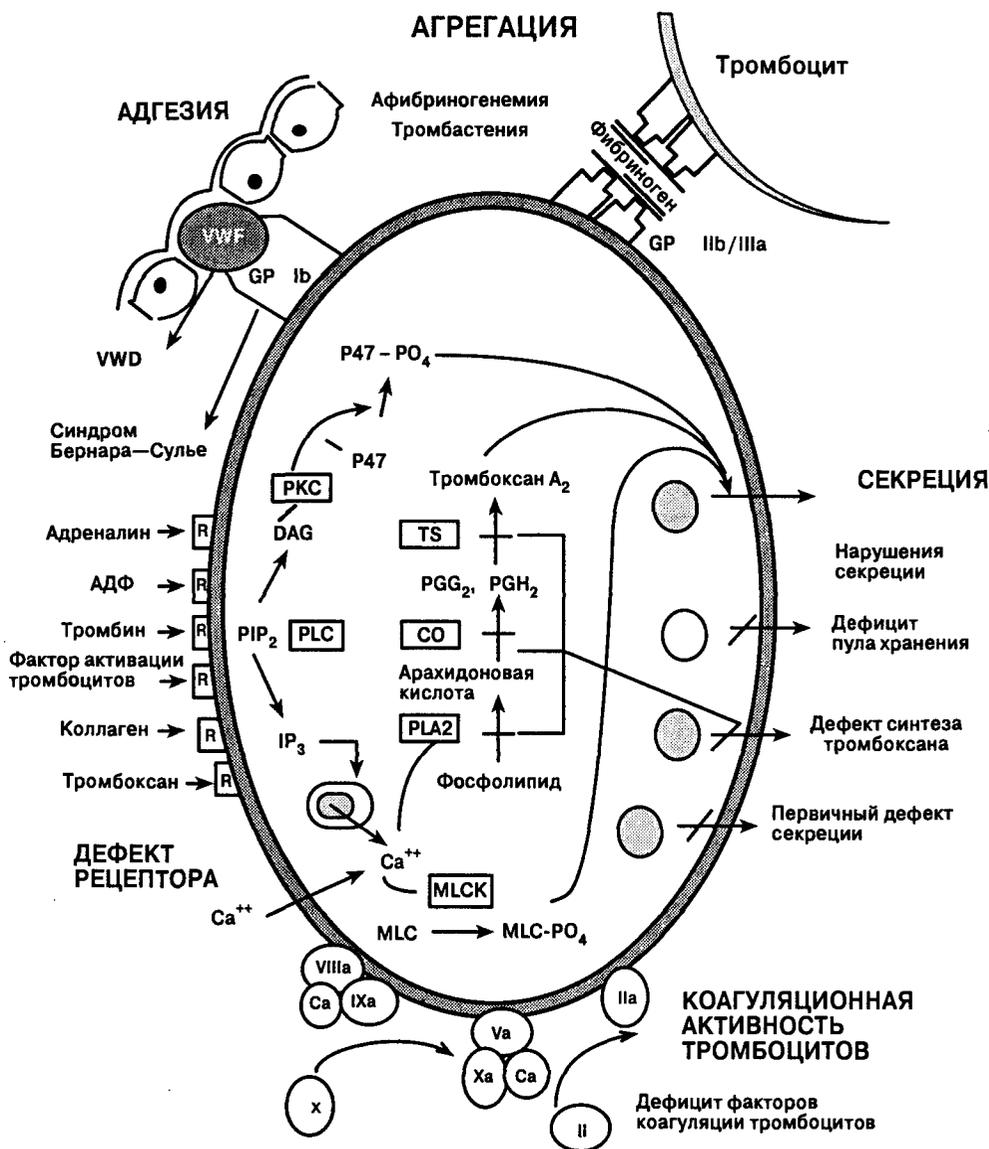


Рис. 100. Схема нормального тромбоцитарного ответа и врожденных нарушений функций тромбоцитов [R. Colman, 1993].

CO — циклооксигеназа; DAG — диацилглицерол; IP — инозитолтрифосфат; MLC — миозин, легкая цепь; MLCK — киназа легкой цепи миозина; PIP₂ — дифосфат фосфатидинозитола; KC — протеинкиназа; PLC — фосфолипаза C; PLA₂ — фосфолипаза A₂; TS — синтетаза тромбоксана; VWF — фактор Виллебранда; VWD — болезнь Виллебранда; GP — гликопротеин.

месте сдавления резинками или при энергичном давлении на конечность; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др.) до обильных носовых, маточных, желудочно-кишечных кровотечений, распространенной кожной пурпуры. Нередко у таких больных небольшие хирургические вмешательства (экстракция зуба, адено-томия, тонзиллэктомия и др.) вызывают обильные и длительные кровотечения, приводящие к анемии. Кожный геморрагический синдром может быть в виде петехий, экхимозов, реже гематом. Часто минимальная кровоточивость настолько распространена среди родственников, что это объясняют семейной слабостью сосудов, семейной чувствительностью и т. д. Именно у больных с наследственными тромбоцитопатиями развивается обычно кровоточивость как осложнение после приема лекарственных препаратов, которые у миллионов людей этой реакции не вызывают. У них же часты носовые кровотечения при инфекциях. Длительные торпидные к обычной терапии гематурии тоже могут быть проявлением тромбоцитопатии (все же у таких больных всегда либо в анамнезе, либо даже в момент обследования можно обнаружить и другие проявления повышенной кровоточивости). Время появления первых признаков повышенной кровоточивости может быть самым различным, но чаще все-таки это ранний или дошкольный возраст. Весной и зимой кровоточивость более выраженная. С возрастом нередко интенсивность геморрагического синдрома стихает. Наиболее стойкий и тяжелый геморрагический синдром из перечисленных наследственных тромбоцитопатий отмечается при тромбастении. Частота различных симптомов повышенной кровоточивости при различных тромбоцитопатиях представлена на рис. 101.

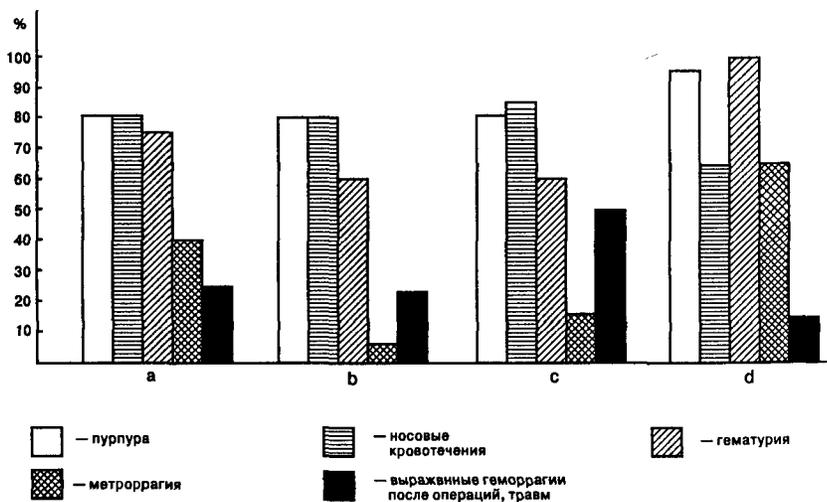


Рис. 101. Характер повышенной кровоточивости при наследственных тромбоцитопатиях (Е. Д. Болотина).
а — тромбастения; б — атромбозия; в — дефект реакции освобождения; г — болезнь Виллебранда.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Заболевание можно заподозрить уже на основании анамнеза. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Эндотелиальные пробы на резистентность капилляров (манжеточная, жгута, баночная), как правило, положительные. Может быть увеличена длительность кровотечения, но при определении по Дюку она чаще нормальная. Количество тромбоцитов и показатели свертывающей системы крови без отклонений от нормы (во всяком случае, при определении традиционными методами изучения коагулограммы).

Окончательный диагноз возможен лишь при лабораторном исследовании свойств тромбоцитов: их адгезивной способности к стеклу и коллагену (снижены лишь при болезнях Виллебранда и Бернара—Сулье), ретенции их в ранке, агрегационной активности с разными дозами АДФ, коллагеном, ристоцетином, оценке реакций освобождения. При этом обследование следует проводить в динамике (для исключения случайных изменений свойств тромбоцитов) и обязательно не только у ребенка, но и его родителей, а также родственников с повышенной кровоточивостью.

Атромбию, тромбоцитопатию с дефектом реакций освобождения наследуют по аутосомно-доминантному типу (рис.102, 103), поэтому у одного из родителей больного дефект свойств тромбоцитов находят обязательно. Тромбастению нередко наследуют аутосомно-рецессивно, в связи с чем выявление гетерозиготного носителя среди родителей может быть затруднено (рис.104). В то же время, есть семьи и с доминантным наследованием тромбастении.

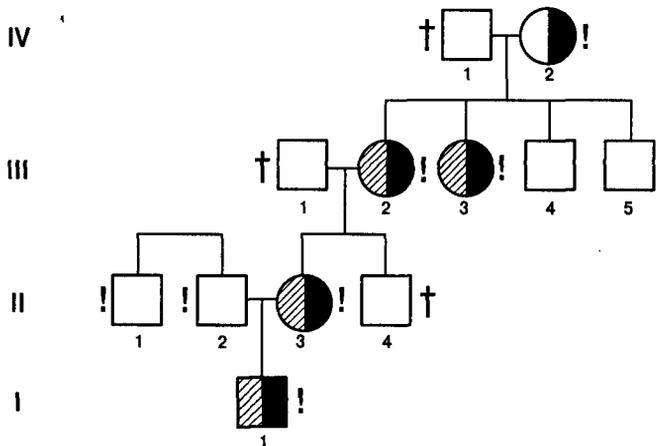


Рис. 102. Родословная семьи Алехи А., 7 лет. Атромбия.

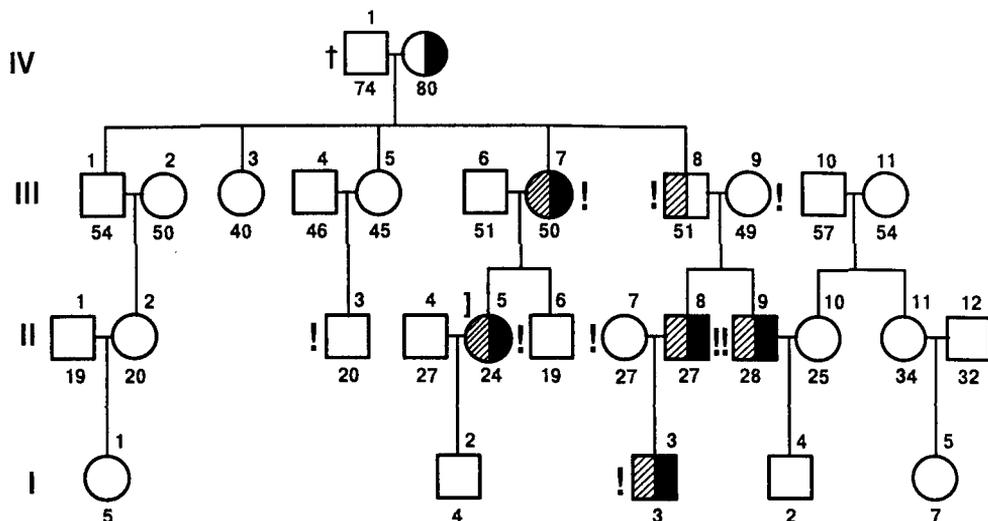


Рис. 103. Родословная семьи Миши М., 3,5 лет. Наследственная тромбоцитопатия с дефектом реакции освобождения.

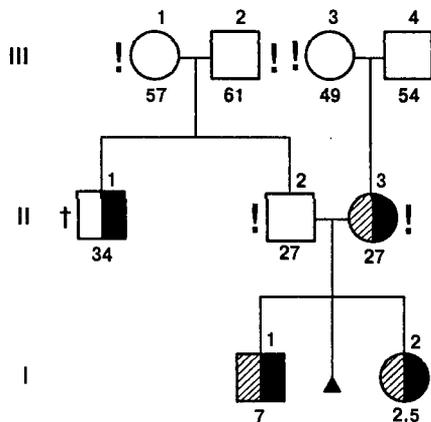


Рис. 104. Родословная семьи Лены Р., 2,5 лет. Тромбастения.

Дифференциальную диагностику проводят с другими видами геморрагических диатезов. Особенно необходимо разграничивать тромбоцитопатии с болезнью Виллебранда (опорный пункт диагностики — дефектная агрегация с ристоцетином, что бывает только при болезни Виллебранда и синдроме Бернара—Сулъе). Изучение состояния коагуляционного звена гемостаза у больных позволяет исключить дефициты VIII, II, V, X, I и III факторов свертывания, для которых также характерен микроциркуляторный тип повышенной кровоточивости.

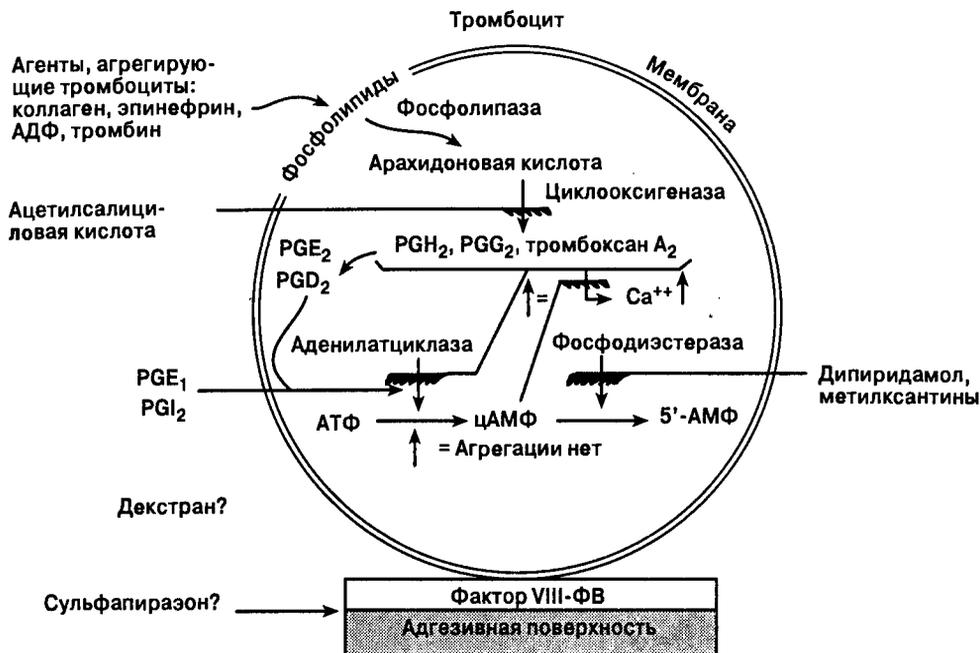


Рис. 105. Точки приложения действия антиагрегационных препаратов (М. Стерман).

Лечение

Диета в соответствии с возрастом и сопутствующими заболеваниями. Режим определяется интенсивностью геморрагического синдрома. Обычно необходимости в постельном режиме нет. Назначают препараты, способствующие улучшению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов: ϵ -аминокапроновую кислоту, дицинон, адроксон, пантотенат кальция, АТФ внутримышечно в сочетании с препаратами магния внутрь, хлорофиллин натрия, препараты лития. Все перечисленные медикаменты применяют в обычных возрастных дозировках курсами. Показана также фитотерапия (см. т. 2, стр. 335), курсовое назначение препаратов-стабилизаторов мембран (эссенциале и др.), антиоксидантов (витамин Е и др.), выявление и лечение НЦД.

Необходимо избегать нарушающих функцию тромбоцитов препаратов, особенно ацетилсалициловой кислоты, которая, ингибируя простагландинсинтетазу (циклооксигеназу), резко тормозит синтез тромбоксанов, блокируя тем самым агрегацию (рис.105). Парацетамол не нарушает агрегацию тромбоцитов, тогда как все остальные нестероидные противовоспалительные препараты угнетают. Кроме того, угнетают агрегацию тромбоцитов эуфиллин, трентал, дипиридамон, преднизолон, гепарин, пенициллины, большие дозы витамина С, сульфаниламиды, цитостатики, мочегонные средства и др. Из пе-

нициллинов особенно резко угнетает агрегационную функцию тромбоцитов карбенициллин. Назначение одновременно 3 ингибиторов функции тромбоцитов может вызвать желудочно-кишечное кровотечение у детей с эрозивными процессами в желудочно-кишечном тракте.

Прогноз

При наследственных тромбоцитопатиях в случаях отсутствия внутричерепных геморрагий для жизни благоприятный, если проводят адекватную терапию и вовремя ликвидируют выраженную кровопотерю. Следует отметить, что массивные внутричерепные геморрагии характерны лишь для очень тяжелых форм тромбастении, болезни Виллебранда и синдрома Бернара—Сулье.

Вазопатии

Включение вазопатий в группу геморрагических диатезов весьма условно, и это скорее традиция. Различают *наследственные вазопатии* (болезнь Рандю—Ослера, ангиоматоз сетчатки — синдром Гиппеля—Линдау; синдром гиперэластичной кожи — синдром Элерса—Данлоса; гемангиомы в сочетании с тромбоцитопенией, анемией — синдром Казабача—Мерритта; телеангиэктазии кожи с атаксией — синдром Луи-Бар) и *приобретенные вазопатии* (геморрагический и другие виды аллергических васкулитов; симптоматические васкулиты при коллагенозах, медикаментозных и пищевых аллергиях; инфекционные и токсические вазопатии; гиповитаминозные вазопатии — дефициты витаминов С, Р и др.). Подавляющее большинство этих заболеваний описано в учебнике по детской дерматологии, некоторые — в настоящем учебнике. Наиболее распространенная вазопатия у детей — геморрагический васкулит.

Геморрагический васкулит (ГВ)

ГВ (болезнь Шенлейна—Геноха, анафилактоидная пурпура, капилляротоксикоз) — иммунопатологическое заболевание, характеризующееся системным васкулитом и проявляющееся симметричными, чаще мелкоочечными кровоизлияниями на коже, обычно в сочетании с болью и отечностью суставов, болями в животе, поражением почек. ГВ диагностируют у 2–2,5 на 10 000 детского населения в год. Чаще заболевают дети от 6 мес до 7 лет. Среди больных мальчиков в 2 раза больше, чем девочек.

Этиология и патогенез

Причина болезни не установлена, но у некоторых детей отмечена связь ее развития с перенесенными острыми вирусными заболеваниями, бактериальными инфекциями (чаще стрептококковыми — у 50% больных), профилактическими прививками, введениями гамма-глобулина, лекарственной аллергией.

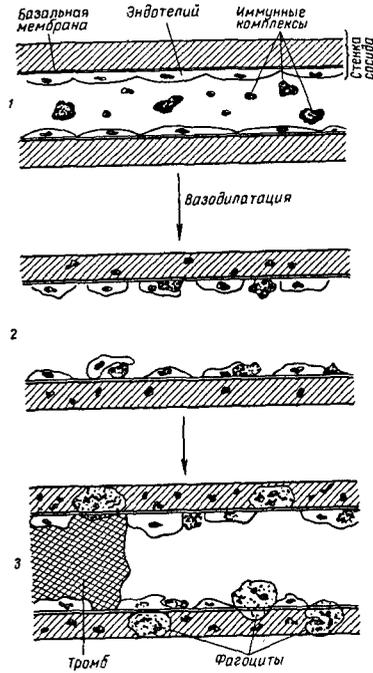


Рис. 106. Развитие иммунокомплексного васкулита (схема) (А. И. Воробьев и др.).

- 1 — циркуляция комплексов (отложений) в просвете сосуда;
- 2 — отложение комплексов в стенке сосуда (локализация поражений зависит от состава комплексов);
- 3 — васкулит (нейтрофильно-макрофагальная реакция, тромбоз).

гельминтозами. Специфическое наследственное предрасположение (то есть наличие аналогичного заболевания в семье) имеется лишь у небольшого числа больных, тогда как отягощение родословной аллергическими болезнями есть у большинства детей. У многих больных удается обнаружить очаги хронической инфекции. Полагают, что ведущую роль в патогенезе может играть III тип аллергических реакций — иммунокомплексное поражение, приводящее к лейкоцитокластическому васкулиту (рис. 106).

Не исключена также триггерная роль каких-то неизвестных эндогенных (?) веществ, поступающих из кишечника. У некоторых детей в основе патогенеза болезни лежит иммунодефицитное состояние, в частности, дефицит С2-комплемента. По мнению А. В. Папаяна, решающую роль в патогенезе ГВ могут играть реакции по типу феномена Шварцмана (рис. 107).

Подтверждением иммунокомплексного поражения сосудов при ГВ является обнаружение в местах поражения (в коже, внутри сосудов) иммуноглобулинов А, М, G, фибриногена, С3-комплемента. Такие изменения находят у $\frac{2}{3}$ больных, хотя у всех имеются отложения в сосудах почек комплексов с

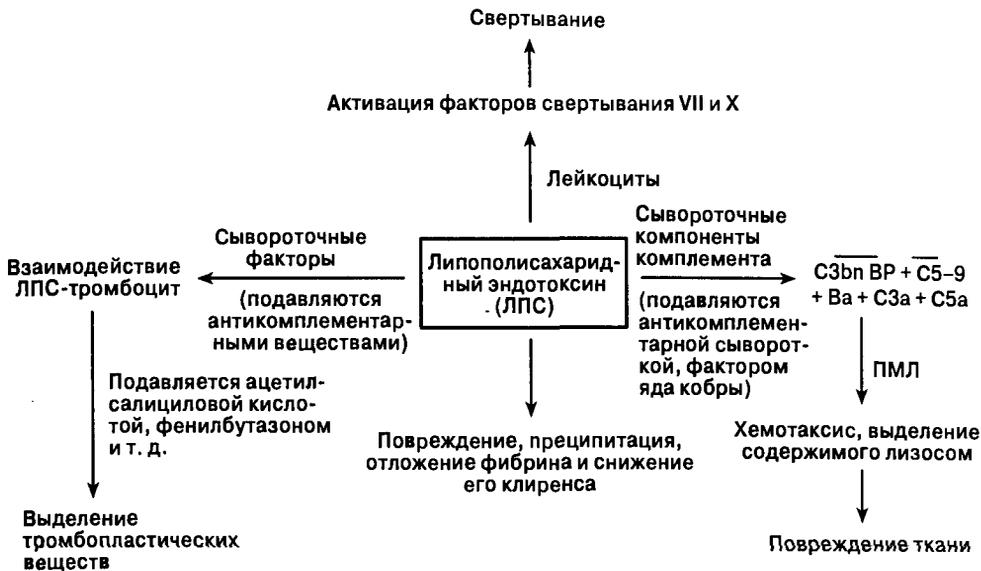


Рис. 107. Иммунологические и неиммунологические реакции при феномене Шварцмана (Р. Х. Кормен, С. С. Асгар).

С3-9 — фракции комплемента; BP — фактор сыворотки, активирующий комплемент; BA — его активная форма; ПМЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты.

IgA. У части больных обнаружен высокий уровень IgA в крови и В-лимфоцитов с IgA. По мере затухания болезни количество В-лимфоцитов с IgA в крови снижается, но этого не происходит у больных нефропатией. В последнее десятилетие обращают внимание на то, что маркером васкулита может служить повышенный уровень в крови антигена фактора Виллебранда (ФВаг).

Грубых изменений свертывающей системы крови обычно не находят, но, как правило, регистрируют тенденцию к гиперкоагуляции. У $\frac{1}{3}$ детей с ГВ имеется ДВС-синдром.

Поражение почек вызвано иммунными комплексами с IgA и может носить характер очагового, сегментарного (по типу IgA-нефропатии при болезни Берже), реже — острого, подострого диффузного гломерулонефрита.

Классификация

Г. А. Лыскина и соавт. (2000) предлагают следующую клиническую классификацию ГВ.

1. Форма (эволюция) болезни:
 - начальный период;
 - ремиссия;
 - рецидив;

2. Клинические формы:

простая;
смешанная.

3. Клинические синдромы:

кожный;
суставной;
абдоминальный;
почечный.

4. Степень тяжести.

Легкая:

- общее состояние удовлетворительное;
- необильные высыпания;
- возможны артралгии.

Среднетяжелая:

- общее состояние средней тяжести;
- обильные высыпания;
- артралгии, артрит;
- периодические боли в животе;
- микрогематурия;
- небольшая протеинурия (следы белка в моче).

Тяжелая:

- общее состояние тяжелое;
- высыпания обильные сливные с элементами некроза;
- рецидивирующие ангионевротические отеки;
- упорные боли в животе;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- макрогематурия;
- нефротический синдром;
- острая почечная недостаточность.

5. Характер течения:

острое (до 2 мес);
затяжное (до 6 мес);
хроническое (рецидивирующее).

Клиника

Наиболее типичным признаком является *поражение кожи* (рис. 108, 109). При отсутствии кожных изменений диагноз не ставят. Начало болезни (чаще через 1–2 нед после острого респираторного заболевания) может быть ост-



Рис. 108. Внешний вид больной геморрагическим васкулитом с почечным синдромом.



Рис. 109. Высыпание на ягодицах у больного геморрагическим васкулитом.

рым с одновременным появлением нескольких синдромов, но поражения кожи иногда возникают и позже суставного и абдоминального синдромов. Обычно изменения появляются на коже нижних конечностей, затем на ягодицах, верхних конечностях, груди, пояснице, лице и шее. В типичных случаях вначале это мелкие (около 2–3 мм в диаметре) эритематозные пятна или макулопапулы. При надавливании элементы становятся бледными, но в дальнейшем теряют эту способность. Иногда на начальном этапе болезни при назначении гепарина сыпь может исчезнуть за несколько часов. Чаще сыпь через некоторое время становится геморрагической и элементы приобретают красно-багровую окраску. Далее сыпь бледнеет, становясь коричневой, а потом с желтоватым оттенком, но обычно не цветет.

Кожные поражения чаще симметричные, группируются вокруг суставов, на ягодицах, внутренней поверхности бедер, разгибательных поверхностях конечностей. Кожные поражения могут быть полиморфные за счет дальнейших подсыпаний. Волнообразность подсыпаний — типичный признак. Кроме того, у больных иногда могут быть явления многоморфной или нодозной (узловой) эритемы, ангионевротического отека, а также отека кистей, стоп, голей, век, лица. Элементы сыпи могут достигать 2–3 см в диаметре.

Вследствие сопутствующей вторичной тромбоцитопатии (особенно на фоне назначения нестероидных противовоспалительных средств) возможны носовые кровотечения, экхимозы. Зуд для ГВ нехарактерен. При тяжелом течении возможна некротическая пурпура, которой предшествуют буллезные высыпания. Некрозы могут оставлять после себя рубцы.

Суставной синдром — припухлость, болезненность, гиперемия — бывает у $\frac{2}{3}$ больных в крупных суставах (коленных, локтевых, голеностопных и др.). Чаще поражение несимметричное. Артрит при ГВ обычно быстро проходит и стойких деформаций после себя не оставляет.

Абдоминальный синдром развивается приблизительно у $\frac{2}{3}$ больных ГВ и характеризуется внезапными схваткообразными, очень резкими болями, которые чаще локализуются возле пупка, могут сопровождаться стулом черного или алого цвета (мелена), тошнотой, повторной рвотой (гематомезис). Живот слегка вздут, но напряжение брюшной стенки при неосложненном течении обычно отсутствует. Стул может учащаться. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта обнаруживают снижение подвижности кишечника, сегментарные сужения, вероятно, обусловленные отеком и геморрагиями. Нарушения моторики могут привести к *непроходимости, инвагинации, инфарктам, перфорации кишки и перитониту* (у 2–3% больных). Анализ на скрытую кровь в стуле (реакция Грегерсена) положителен при серийном исследовании у 80% больных.

Почечный синдром встречается у $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ больных в виде очагового или сегментарного, диффузного гломерулонефрита, подострого экстракапиллярного пролиферативного нефрита. Выделяются 4 клинические формы поражения почек:

- 1) транзиторная гематурия;
- 2) капилляротоксический нефрит, гематурическая форма;
- 3) капилляротоксический нефрит с нефротическим синдромом и гематурией;
- 4) быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Первые две формы встречаются с одинаковой частотой 45% и протекают благоприятно.

У некоторых детей микроизменения в моче или даже макрогематурия без экстраренальных симптомов и грубого нарушения функции почек держатся достаточно длительно — несколько недель или месяцев и даже лет. В этих случаях речь идет, вероятно, о сегментарном нефрите. У $\frac{1}{3}$ больных нефропатией имеется клиника типичного острого нефрита с четкими экстраренальными симптомами и синдромами. Течение этого вида нефропатии также чаще доброкачественное, но может привести и к хроническому нефриту. Наиболее тяжелое осложнение — подострый нефрит, ОПН.

Поражения других органов при ГВ редки — в процесс вовлекается головной мозг (преходящие судороги, парезы конечностей, асимметрия сухожильных рефлексов, симптомы поражения черепных нервов вследствие отека, реже кровоизлияния), глаза, отмечается припухлость яичек. Изменения сердечно-сосудистой системы, умеренная гепатоспленомегалия преобладают и отмечаются лишь в острой фазе.

Температура тела при ГВ обычно субфебрильная в течение 1-й недели болезни, на высоте болевого синдрома. Стойкий субфебрилитет или лихорадка — признаки сопутствующей инфекции.

Диагноз

Ставят на основании клинических данных, и он не требует дополнительных исследований для подтверждения. В анализе периферической крови обнаруживают разной степени выраженности лейкоцитоз (умеренный), увеличенную СОЭ, нейтрофилез, эозинофилию, тромбоцитоз. Учитывая частое поражение почек, всем больным необходимо систематически делать анализы мочи. При наличии изменений в моче производят исследования для оценки функционального состояния почек. В связи с тем, что у $1/3$ больных может быть ДВС-синдром, целесообразно регулярно подсчитывать количество тромбоцитов, в разгар болезни изучить состояние гемостаза больного (время свертывания венозной крови, толерантность к гепарину, тромбиновое и парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, продуктов деградации фибриногена и фибрина в крови, этаноловый и протаминсульфатный тесты).

Большие затруднения вызывает своевременная диагностика осложнений абдоминального синдрома — аппендицита, инвагинации, перфорации кишечника и перитонита. Такие дети нуждаются в совместном наблюдении педиатра и детского хирурга в динамике.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят, прежде всего, в зависимости от клиники, с ревматизмом, кожными болезнями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Иногда абдоминальный синдром на несколько часов и даже на 1–3 дня предшествует кожным поражениям, и тогда лишь наблюдение за больным в динамике, отсутствие локальной симптоматики позволяют поставить правильный диагноз. Как уже отмечалось, наличие ГВ не исключает возможности аппендицита, инвагинации, перитонита после перфорации, и поиски соответствующей симптоматики у больного в остром периоде должны быть каждодневными. При этом следует помнить о травматичности глубокой пальпации для больных с ГВ. Их надо пальпировать осторожно и нечасто. Дифференцировать ГВ от других видов геморрагического васкулита можно на основании наличия у больных капилляротоксикозом триады: поражения кожи, суставов и абдоминальный синдром, что для других форм нехарактерно. Дифференциальная диагностика с коагулопатиями и нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза, как правило, затруднений не вызывает.

Лечение

Специфической терапии ГВ не существует. Если установлена связь с перенесенной бактериальной инфекцией или у больного имеются декомпенсированный очаг хронической инфекции, лихорадка, показан курс антибиотиков.

Тщательный анализ анамнеза должен навести на мысль о пищевом или лекарственном аллергене, который необходимо устранить из рациона и лечения. Впрочем, лучше отменить все медикаменты, на фоне которых возникла пурпура. Диета в остром периоде с ограничением животных белков, поваренной соли, экстрактивных веществ, продуктов, содержащих много гистамина или являющихся его либераторами. Нежелательны также продукты промышленного консервирования. Полезны кисломолочные продукты.

Режим постельный на 2–3 нед, затем его постепенно расширяют, так как возможны рецидивы пурпуры, объясняемые как ортостатическая пурпура.

Всем детям целесообразно назначение активированного угля или других энтеросорбентов холестирамина, полифепана внутрь. Применяют также желудочные капли, антигистаминные препараты, пантотенат кальция, рутин, умеренные дозы аскорбиновой кислоты, фитотерапию, хотя эффективность их и сомнительна.

При болях в животе, не проходящих после приема желудочных капель, назначают обезболивающие — но-шпу, баралгин и др.

Считают патогенетически показанным назначение одного из дезагрегантов: дипиридамол (Курантил, Персантин) по 5 мг/кг/сутки в 4 приема, или пентоксифиллин (Трентал, Агапурин) по 5–10 мг/кг/сутки в 3 приема, или тиклопидин (Тиклид) по 5–10 мг/кг/сутки 2 раза в день. Длительность терапии 3 мес [Лыскина Г. А. и соавт., 2000]. При среднетяжелом течении ГВ эти авторы рекомендуют назначать сочетанно 2 дезагреганта, а при рецидивирующем — добавлять к терапии плаквинил (Делагил) по 5–6 мг/кг/сутки 1 раз на ночь в течение 6–12 мес и/или α -блокаторы — ницерголин (Сермион) или троксевазин, препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, Компламин, Теоникол), кетотифен (Задитен), мембраностабилизаторы (витамины А по 1 мг в сутки, Е по 20–25 мг/сутки, димефосфон по 20 мг/кг 3 раза в день).

Выраженная активность процесса с бурным абдоминальным, кожным и суставным синдромом — показание к сочетанному применению преднизолона и гепарина. Изолированное назначение преднизолона опасно, так как он способствует гиперкоагуляции, а склонность к развитию ДВС-синдрома при этом заболевании имеется (даже если нет четких признаков его наличия). Преднизолон обычно назначают в дозе 1 мг/кг, а гепарин 200–300 ЕД/кг в сутки, разделенной на 4–6 введений под кожу живота. Если на фоне гепаринотерапии время свертывания венозной крови продолжает оставаться укороченным (менее 8 мин), то дозу можно увеличить в 1,5 раза. Гепарин нельзя вводить 2 или 3 раза в день (!), так как это провоцирует развитие внутрисосудистых тромбов. Отмена гепарина должна быть постепенной, но за счет снижения дозы, а не уменьшения числа инъекций (!). Иногда при бурной клинической картине приходится прибегать к инфузионной терапии, и в этом случае можно достичь оптимального введения гепарина — внутривенно капельно с равномерным его поступлением в организм в течение суток. Предшествует началу гепаринотерапии вливание свежезамороженной плазмы как источника антитромбина III.

При тяжелом течении ГВ Лыскина Г. А. и соавт., помимо гепаринотерапии и глюкокортикоидов, рекомендуют 5–8 сеансов плазмафереза 2–3 объемов циркулирующей крови. Первые три сеанса плазмафереза проводят ежедневно, последующие — 1 раз в 3 дня. В качестве замещающих препаратов используют свежемороженную плазму, растворы альбумина, глюкозы, низкомолекулярные декстраны. Возможно сочетание пульс-терапии преднизолоном (15–20 мг/кг/сутки в течение 3 дней) и плазмафереза.

У больных подострым нефритом или с бурным течением гломерулонефрита прибегают к сочетанному назначению иммунодепрессантов (азатиоприн или циклофосфамид) с глюкокортикоидами и гепарином, антиагрегантами (курантил). Цитостатики не следует давать только в связи с затяжным или волнообразным течением болезни. У таких детей необходимо искать гельминтов, очаги инфекции, выявлять аллерген, то есть искать причину. Всегда нужно помнить, что назначение иммунодепрессантов в педиатрии — *ultima ratio* (последний довод).

Прогноз

Считают, что 60% больных ГВ выздоравливают в течение месяца, а 95% — в течение года. Хронический нефрит развивается у 1–2% больных ГВ. Летальность при ГВ около 3% и даже менее за счет форм с висцеральными осложнениями и случаев хронического нефрита.

Диспансерное наблюдение

При поражении почек соответствует изложенному в главе 15. Если поражение почек отсутствует, дети находятся на диспансерном учете у участкового педиатра в течение 5 лет. Каждые полгода ребенка показывают стоматологу, оториноларингологу для своевременной диагностики и санации наиболее распространенных очагов инфекции. Так же регулярно исследуют кал на яйца гельминтов. Не реже чем один раз в квартал и после каждого перенесенного ОРЗ делают анализы мочи. Медицинское освобождение от прививок дают на 2 года. Плановая терапия не показана.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) — общепатологический процесс, сутью которого первично является усиленная внутрисосудистая коагуляция, активация клеток крови и сосудистого эндотелия, приводящая к блокаде микроциркуляции сгустками/тромбами и повышению вязкости крови. Вызванная этим активация каскадной системы плазменных протеаз: калликреин/кининовой, фибринолитической, системы комплемента («протеолитический взрыв») и повышенное потребление факторов субстратов (про- и антикоагулянтов), тромбоцитов приводят к пораже-

нию эндотелия, кардио-васкулярному коллапсу и геморрагическому синдрому.

Частота

Согласно Р. Ковачи (1997), у взрослых госпитализированных больных частота ДВС-синдрома составляет 1 : 1000 и он занимает второе место после болезней печени как причина приобретенных коагулопатий. По данным нашего сотрудника Д. О. Иванова, среди новорожденных, находящихся на отделении реанимации, лабораторно ДВС-синдром можно выявить примерно у одной трети детей (у 100% новорожденных с сепсисом).

Этиология и патогенез

Причины, приводящие к ДВС-синдрому, группируют следующим образом:

- 1) *активирующие внутреннюю систему* гемокоагуляции через активацию XII фактора (фактор Хагемана) при травме эндотелиальных клеток — инфекции (как правило, сепсис, вызванный грамотрицательными микробами, реже грамположительными, тяжелые внутриутробные вирусные инфекции — герпес, цитомегалия, краснуха), тяжелые асфиксия и ацидоз, гипотермия, любой этиологии длительная гипотензия, шок, полицитемия, синдром дыхательных расстройств, как неонатальный, так и взрослого типа, сосудистые катетеры;
- 2) *повреждающие ткани с освобождением тканевого тромбопластина* и в присутствии VII фактора активирующие внешнюю систему гемокоагуляции — акушерские осложнения: предлежание плаценты, преждевременная ее отслойка, инфаркты и хорионангиома плаценты, эклампсия, внутриутробная смерть одного плода из двойни, эмболия околоплодными водами, повреждение мозга, острый лейкоз и опухоли, некротический энтероколит;
- 3) *вызывающие внутрисосудистый гемолиз* (аспергиллезный сепсис, тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных, переливание несовместимой по основным эритроцитарным антигенам крови);
- 4) *снижающие интенсивность удаления активированных факторов свертывания крови за счет угнетения ретикулоэндотелиальной системы* — тяжелые заболевания печени, укусы змей, гипотермия, ретикулоэндотелиальные гипофункции.

Наиболее частые причины ДВС-синдрома у детей — шоковые состояния и тяжелое течение кишечных инфекций.

М. С. Мачабели выделила четыре стадии ДВС-синдрома:

- 1) стадия гиперкоагулемии;
- 2) стадия нарастающей коагулопатии потребления и фибринолитической активности (снижение количества тромбоцитов и уровня фибриногена в крови при нормо- или гиперкоагуляции в первой фазе);

- 3) стадия дефибриногенизации и патологического фибринолиза со снижением уровня практически всех факторов свертывания крови и глубокой тромбоцитопенией (как результат нарушения микроциркуляции возникает гипоксия с дистрофическими изменениями внутренних органов и нарушением их функции, то есть шок);
- 4) восстановительная стадия, которую иногда следует расценивать как стадию остаточных тромбозов и блокад.

По мнению некоторых зарубежных авторов, обеднение крови факторами свертывания, по крайней мере во II стадии ДВС-синдрома, является скорее результатом удержания их в ретикулоэндотелиальной системе, чем потребления при образовании внутрисосудистых тромбов.

До недавнего времени тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) всегда относили к ДВС-синдрому. Однако у большинства таких больных не обнаружено коагулопатии (нормальные величины АЧТВ, ПВ, ТВ и уровни I, V, VIII факторов свертывания крови), но выявлен высокий уровень в крови фактора Виллебранда с высоким молекулярным весом, что может стимулировать агрегацию тромбоцитов. Отсюда пусковым фактором патогенеза стали рассматривать:

- 1) активацию моноцитов с выделением ими ФНО, ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8 и тромбоцитов с агрегацией их;
- 2) воспаление эндотелия (системный васкулит), вызываемое вероцитотоксикозом некоторых грамотрицательных бактерий.

Узловым же звеном патогенеза ДВС-синдрома является рассеянная по всему сосудистому руслу декомпенсированная тромбинемия с истощением механизмов антисвертывающей, а затем свертывающей системы. Шок — закономернейший как этиологический, так и патогенетический фактор ДВС-синдрома.

Классификация

Классификация ДВС-синдрома (по Папаяну—Цыбулькину):

- 1) по течению — острое, подострое, хроническое;
- 2) по степени декомпенсации периферического кровотока — компенсированное, субкомпенсированное, декомпенсированное;
- 3) по распространенности — локализованное, диссеминированное.

Одновременно целесообразно выделение стадий по Мачабели.

Клиническая картина

Проявления заболевания зависят от причины, приведшей к ДВС-синдрому, стадии коагулопатии потребления и степени декомпенсации периферического кровотока. Прямого соответствия между стадиями коагулопатии потребления и клинической картиной нет. Тромбозы могут быть как в I стадии,

так и во II, и в III: Типичные геморрагические расстройства при ДВС-синдроме смешанного типа: длительные кровотечения из мест инъекций, венепункций, хирургических травм; разной степени выраженности кожный геморрагический синдром (пурпура) — петехии, экхимозы; спонтанные кровотечения (носовые, легочные, желудочно-кишечные, мелена и др.); кровоизлияния во внутренние органы (легкие, почки, желудочно-кишечный тракт), мозг; клинические проявления тромбозов сосудов (некрозы кожи, ОПН как признак тромбоза почечных сосудов; надпочечниковая недостаточность — следствие кровоизлияния в них и некроза; увеличение конечности в объеме, акроцианоз, цианоз и др.). У большинства детей в III стадии развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия. Поражения нервной системы вплоть до комы, судорог являются как признаком изменений именно в мозге, так и отражением степени декомпенсации периферического кровотока, то есть шока. Хронический ДВС-синдром проявляется легкой травматизацией и кровоточивостью из слизистых оболочек, нарушениями функции почек, переходящими неврологическими синдромами. Нередко встречается тромбофлебит.

ГУС развивается обычно у детей раннего и дошкольного возраста после колиэнтерита, дизентерии или ОРВИ и характеризуется сочетанием признаков гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры и гломерулонефрита и (или) двустороннего коркового некроза почек с развитием ОПН.

Молниеносная пурпура — крайней тяжести вариант течения системного васкулита. В типичном случае возникает в период выздоровления от бактериальных и вирусных инфекций и характеризуется симметричными кожными геморрагиями, четкими васкулитами, некрозами кожи и подкожной клетчатки. Чаще поражаются ягодицы и ноги. Вслед за тромботическими поражениями возникает токсикоз, в генезе которого основную роль играют токсины некротизированных тканей. У ряда больных именно очаговые расстройства кровообращения в ногах служат первым признаком болезни, а генерализованный кожный геморрагический синдром развивается позже.

Клиническая картина *тромботической тромбоцитопенической пурпуры* имеет много общего с ГУС, так как в основе лежат диффузные тромбозы и эмболии. Наряду с чертами ГУС имеются признаки нарастающего поражения мозга — расстройство сознания, судороги, слепота, афазия и др., то есть шок, нарушения функции почек, лихорадка.

Диагноз

Распознавание стадии гиперкоагуляции возможно лишь при лабораторном исследовании на основании укорочения времени свертывания венозной крови (норма 4–8 мин), времени рекальцификации (норма 80–120 с); могут быть повышены уровни тромбоцитов, фибриногена и других факторов свертывания, положительны тесты паракоагуляции (этаноловый и протаминсульфатный), снижена активность свободного гепарина. Во II стадии закономерным изменением общих коагуляционных тестов является их разнонаправленность, но типичным является увеличение времени активированного парциального

тромбопластинового, протромбинового и тромбинового тестов, тромбоцитопения, спонтанная агрегация тромбоцитов, положительные тесты на наличие продуктов паракоагуляции (этаноловая и протаминсульфатная пробы) и растворимые комплексы фибрин-мономера, повышение уровня ПДФ в сыворотке крови и снижение уровня антитромбина III. В III стадии ДВС-синдрома дефицит факторов свертывания в крови резко выражен (особенно фибриногена и факторов V, VIII, XIII), резко повышены фибринолитическая активность и время свертывания венозной крови, имеется глубокая тромбоцитопения, а увеличенное тромбиновое время не корригируется добавлением плазмы здорового донора. Очень характерно наличие в мазке венозной крови шиповидных, фрагментированных эритроцитов (шистоциты). Этот признак всегда есть у больных ГУС и ТТП.

Лечение

Сводят прежде всего к терапии тех заболеваний и состояний, которые привели к ДВС-синдрому: инфекции, шока, ацидоза, гипоксии и др. Как правило, прибегают к инфузионной терапии. Показаны антиагреганты (курантил, трентал), инотропные препараты. Если устранить причину ДВС не удастся и поступление тромбопластина в кровь продолжается, или имеются клинические доказательства развития тромбозов, целесообразно назначить *гепарин* в дозе 10–15 ЕД/кг в час внутривенно капельно или 200–300 ЕД/кг в сутки, разделив дозу на 4–6 инъекций под кожу живота. Контролируют гепаринотерапию, определяя каждые 4 ч активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ), поддерживая его на величинах в 1,5–2 раза больших, чем в норме (или до начала гепаринотерапии у больного). Если АЧТВ избыточно удлинено — дозу гепарина снижают, если нормализуется — дозу увеличивают.

В зарубежной литературе, тем не менее, подчеркивают, что *гепарин надо применять лишь при строго лабораторно доказанном ДВС-синдроме и клинически доказанных тромбозах* и лишь после переливания свежезамороженной плазмы как источника антитромбина III. Указывают также на то, что в мировой литературе нет публикаций о рандомизированных исследованиях, доказывающих пользу гепаринотерапии при остром ДВС-синдроме. Эффективность гепарина отмечалась, в основном, при самоограничивающемся ДВС-синдроме, который разрешается спонтанно. Гепарин может повысить склонность к возникновению кровотечений. В последние годы стали применять низкомолекулярные гепарины, но тактика лечения ими при ДВС-синдроме у детей пока не разработана. Есть публикации о пользе плазмафереза, плазмацитозфереза на начальных стадиях острого ДВС-синдрома при тяжелых токсикозах.

Подчеркивают [Хассел К., 1997], что ТТП и ГУС, как правило, являются следствием тромбоцитарных микротромбов в артериолах и капиллярах без синдрома потребления факторов свертывания крови, ДВС-синдрома (нормальные величины АЧТВ, ПВ, ТВ), а потому основой лечения таких больных должна быть не гепаринотерапия, а плазмаферез и/или переливания свеже-

замороженной плазмы, назначение преднизолона, дезагрегантов (дипиридамол, ацетилсалициловая кислота и др.). Дозы свежемороженой плазмы могут быть очень велики, вплоть до 50 мл/кг в сутки, но в таких случаях все же лучше использовать плазмаферез. При неэффективности указанной терапии рекомендуют добавлять к ней винкристин. Эффект винкристина — в нарушении функции тромбоцитов и влиянии на иммунопатологический процесс. Трансфузии тромбоцитарной массы при ТТП не рекомендуют.

В заключение подчеркнем, что основа лечения при ДВС-синдроме — активное влияние на этиологические и патогенетические факторы, вызывающие и поддерживающие его. В частности, несмотря на широкое распространение ДВС-синдрома у новорожденных, мы очень редко применяем гепаринотерапию для направленного его лечения, но для профилактики тромбозов при полном парентеральном питании добавляем гепарин в растворы из расчета 0,1–0,2–0,3 ЕД на мл инфузируемой жидкости.

При доказанных локальных тромбозах применяют и тромболитическую терапию — стрептокиназа 1000–1500 ЕД/кг в час или урокиназа 4000–6000 ЕД/кг в час, но такое лечение возможно лишь в специализированных центрах, имеющих хорошие возможности для слежения за тромбоцитарной и плазменной системами (уровни фибриногена, плазмينا и антиплазминов, активность фибринолиза).

Прогноз

Прогноз зависит от причины ДВС-синдрома и его тяжести. В литературе есть указания на то, что даже при ТТП при активном переливании свежемороженой плазмы и повторных плазмаферезах со свежемороженой плазмой в сочетании с преднизолонотерапией летальность составляет около 10%.

Глава 17

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Диабет (от греч. diabaino — фонтан или сифон) — общее название группы болезней, характеризующихся избыточным выделением мочи. Во II веке н. э. Аретеус описывал это заболевание как «истечение плоти и органов в мочу». Когда обнаружили, что моча больных диабетом имеет сладкий вкус, к названию было добавлено латинское слово mellitus — медово-сладкий. По определению Комитета экспертов ВОЗ (1985), сахарный диабет (СД) — заболевание, развивающееся вследствие относительной или абсолютной недостаточности инсулина, приводящей к нарушению утилизации углеводов, жирового и белкового обмена, проявляющееся хронической гипергликемией и поражением сосудов.

Распространенность СД в популяции достигает 2–5%, и в последние десятилетия этот показатель увеличивается. У детей до 14 лет в нашей стране распространенность сахарного диабета составляет в среднем 28 : 100 000 (от 5,5 до 68,0 в различных регионах). В Санкт-Петербурге в 1998 г. этот показатель достигал 62,3 : 100 000, а заболеваемость (число впервые выявленных больных в год) — 12,4 : 100 000 детского населения. Подъем заболеваемости приходится на осенне-зимний период с пиками в октябре и январе и минимум на июнь–июль. СД чаще выявляют у детей в возрасте 5–6 и 11–14 лет. Больные СД I типа составляют около 12–15% всех больных сахарным диабетом и почти 100% заболевших в детстве. Частота II типа диабета у детей неизвестна.

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету, во всем мире применяется единая классификация этого заболевания. Выделяют два основных типа сахарного диабета — *инсулинзависимый* (ИЗСД, тип I) и *инсулиннезависимый* (ИНСД, тип II). В последнее время предлагают использовать термины «Сахарный диабет I типа» и «Сахарный диабет II типа» вместо инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет. Использование новой терминологии предполагает выяснение у конкретного больного патогенеза заболевания, например, иммунологических нарушений (СД I типа), секреции аномального инсулина или дефекта инсулиновых

рецепторов (СД II типа). Поскольку даже не все крупные клиники располагают возможностью иммунологической и молекулярно-генетической диагностики, во избежание путаницы директор Института эндокринологии акад. РАМН И. И. Дедов (2000) рекомендует рассматривать термины «Сахарный диабет I типа» и «Сахарный диабет II типа» как синонимы терминов ИЗСД и ИНСД.

Классификация диабета и нарушения толерантности к углеводам приведена в табл.174.

Таблица 174

Типы сахарного диабета и других категорий непереносимости глюкозы (ВОЗ, 1985)

Клинические классы
I. Сахарный диабет I типа (ИЗСД)
А. Иммуноопосредованный В. Идиопатический
II. Сахарный диабет II типа (ИНСД)
А. У лиц с нормальной массой тела
В. У лиц с ожирением
III. Другие специфические типы
А. Генетические дефекты, вызывающие нарушение функции β -клеток.
В. Генетические дефекты, вызывающие снижение активности инсулина (тип А инсулинорезистентности, лепрехаунизм, синдром Рабсона—Менденхолла, липоатрофический диабет, другие)
С. Заболевания поджелудочной железы (панкреатит, травма/панкреотомия, неоплазия, муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреопатия, другие)
Д. Эндокринные заболевания (акромегалия, глюкагонома, феохромоцитомы, синдром Кушинга, гипертиреозидизм, соматостатинома, альдостерома, другие)
Е. Индукция фармакологическими и химическими агентами: вакор (средство для дератизации), стрептозоцин (противоопухолевый препарат), аллоксан (краситель), пентамидин, никотиновая кислота, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, диазоксид (гипотензивный препарат), β -адреномиметики, тиазиды, дилантин, α -интерферон, другие)
Ф. Инфекции (врожденная краснуха, цитомегаловирус, другие)
Г. Редкие формы иммуноопосредованного диабета (синдром «Stiff-man», выработка антител к инсулиновым рецепторам, другие).
Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера, синдром Вольфрама, атаксия Фредерика, хорей Хайнтингтона, синдром Лоуренса—Муна, миастения, порфирия, синдром Прадера—Вилли, другие)
Р. Связанные с нарушением питания («тропический диабет» при голодании, другие)
IV. Гестационный сахарный диабет (состояние непереносимости глюкозы, диагностированное впервые во время беременности и ограниченное беременностью)
V. Нарушенная толерантность к глюкозе
1. У лиц с ожирением
2. У лиц без ожирения
3. Другие типы нарушенной толерантности к глюкозе
VI. Классы статистического риска
1. Предшествующие нарушения толерантности к глюкозе (в анамнезе)
2. Потенциальное нарушение толерантности к глюкозе (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но высоким риском сахарного диабета)

Этиология

СД — заболевание гетерогенное. *СД I типа* развивается вследствие деструкции или нарушения дифференцировки β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина. Показано, что в большинстве случаев к СД I типа имеется генетическая предрасположенность, и у ближайших родственников больного риск СД существенно повышен. Так, если риск СД I типа в среднем составляет 0,2–0,4%, то для сибсов больного — более 5%; для детей больного: 5% — если больна мать, и 6% — если болен отец. Если один из монозиготных близнецов заболел СД, риск для второго достигает 30–50%.

Обнаружено несколько генов, обуславливающих предрасположенность к СД I типа, располагающихся на разных хромосомах или в разных областях одной хромосомы. Их принято называть «диабетогенными локусами». Известны несколько десятков «диабетогенных локусов», носители которых имеют высокий риск заболевания, например, локус ИЗСД-1 (6p21) — часть области HLA, включающей гены HLA-DP, -DQ, -DR; гены TAP и LMP (контролирующие процессинг антигенов в антигенпредставляющих клетках) и гены фактора некроза опухолей α и β ; локус ИЗСД-2 (11p15) — промоторная область инсулина; локус ИЗСД-12 (2q) содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты). И напротив, вариант HLA DQB₁*0602, часто сочетающийся с DR₂, обуславливает резистентность к СД I типа. Более 95% больных СД I типа имеют аллели HLA-DR₃, -DR₄ или -DR₃/DR₄, тогда как их распространенность в популяции не превышает 3%. Точечные мутации в указанных генах могут приводить к нарушению иммунного ответа и развитию аутоиммунного процесса в β -клетках.

Генетическая предрасположенность в ряде случаев реализуется при наличии пускового механизма. Факторы, провоцирующие развитие аутоиммунного инсулита, не известны, хотя не исключают возможность спонтанного аутоиммунного воспаления в β -клетках, независимого от внешних факторов. По мнению большинства исследователей, диабетогенные факторы внешней среды не являются непосредственными причинами СД, но повышают риск заболевания. Предполагают, что провоцирующими факторами могут быть вирусы, химические вещества, некоторые антигены коровьего молока, по структуре идентичные антигенам мембраны β -клеток. В последнем случае сенсibilизация происходит при раннем, до 3-недельного возраста, начале искусственного вскармливания.

Вирусные инфекции, хотя и очень редко, могут непосредственно избирательно поражать β -клетки, вызывая их лизис. К β -цитотропным вирусам относят вирусы краснухи, Коксаки В₄, ветряной оспы, цитомегалии, гриппа, гепатита, паротита. Чаще СД I типа может быть обусловлен нарушением иммунного ответа на некоторые вирусные антигены, однако обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против β -клеток. Поэтому весомыми факторами риска диабета I типа являются вирусные инфекции у матери во время беременности, в первую очередь краснуха.

Сравнительно редко в детском возрасте причиной сахарного диабета могут быть генетически обусловленные дефекты β -клеток, инсулина или рецепторов к нему. Эти варианты СД объединяют под общим названием «диабет зрелого типа у молодых» (Maturity onset type diabetes of young people — MODY) — заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу и у детей в большинстве случаев требующего лечения инсулином. При типах диабета MODY-1 (мутация гена HNF-4a) и MODY-3 (мутация гена HNF-1a), составляющих в целом 80–90% всех случаев MODY, нарушается морфогенез островков поджелудочной железы со снижением секреции инсулина, причем MODY-1 обычно проявляется в 15–25 лет, MODY-3 — в 10–20 лет. При типе MODY-2, обусловленном мутацией гена гексокиназы, картированного на 4-й хромосоме (10–20% всех случаев), имеется нарушение секреторной реакции β -клеток на глюкозу с выраженной гипергликемией после еды и умеренной — натощак. Проявляется в возрасте 5–10 лет. *Точечные мутации митохондриальной мДНК* бывают причиной диабета у 0,1–4% больных (мужчин и женщин) и передаются через материнские гаметы. В зависимости от характера мутации заболевание может протекать как СД I и как СД II типа и сочетаться с врожденными пороками (глухота, неврологические расстройства, сердечная и почечная недостаточность). Примерно у 3,5% больных ИЗСД и 3% ИНСД обнаруживают *мутацию в гене инсулина в 3243* положении с заменой аденина на гуанин, приводящую к нарушению секреторной реакции β -клеток на глюкозу. Заболевание обычно начинается как ИНСД, но дефицит инсулина постепенно нарастает. Мутацию 3243 обнаруживают у всех больных с синдромом наследственной глухоты и сахарного диабета (DIDMOAD-синдром, включающий сахарный диабет, несахарный диабет, нейросенсорную глухоту, атрофию зрительных нервов).

У подростков в тропических странах описан сахарный диабет, связанный с нарушением питания (фиброкалькулезный панкреатический диабет). Заболевание также может развиваться вследствие прогрессирующего фиброза поджелудочной железы (муковисцидоз); повреждения ее при отложении железа (талассемия); в структуре ряда генетических синдромов, например, атаксителеангиэктазии, I типа гликогеноза, липоатрофии и др.; при эндокринных заболеваниях (гиперкортицизм, феохромоцитома, гипофизарный гигантизм, тиреотоксикоз, глюкагонома); при приеме больших доз гормонов или некоторых лекарственных и токсических веществ.

II тип СД — это общее название ряда заболеваний, обусловленных инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина. «Классический» вариант СД II типа, по-видимому, имеет полигенный тип наследования и обусловлен либо множественными генетическими дефектами, вызывающими диабет, либо обуславливающими предрасположенность к нему. Возможно, причиной II типа диабета являются не мутации, а изменение уровня экспрессии генов, контролирующих секрецию инсулина и его действие на ткани-мишени. В любом случае для развития диабета требуется воздействие внешних факторов —

пожилой возраст, ожирение, переедание, беременность, голодание у грудных детей и детей младшего возраста, стресс, смена образа жизни. У небольшого процента больных установлены специфические мутации генов, приводящих к развитию диабета. Так, у 11% больных СД обнаруживают *мутацию в положении 16189* с заменой тимина на цитозин, приводящую к инсулинорезистентности. *Замена тимина на цитозин в положении 3264* приводит к нарушению секреции инсулина и снижению чувствительности тканей к нему.

Патогенез

Участие иммунопатологических процессов в разрушении β -клеток при СД I типа не вызывает сомнений. Однако инициация аутоиммунной реакции и механизмы деструкции β -клеток при разных вариантах СД бывают разными. Как спонтанная, так и индуцированная аутоиммунная реакция против β -клеток может быть вызвана либо активацией иммунного ответа (Т-лимфоцитов) на поверхностные или секретируемые антигены на мембране β -клеток, либо утратой толерантности к антигенам β -клеток. В результате начинается медленный, многоэтапный процесс — аутоиммунное разрушение β -клеток под воздействием сенсибилизированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и цитокинов. Ранние этапы этого процесса не выяснены, однако ясно, что активируются как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Постепенно в качестве мишеней для аутоиммунной атаки в процесс вовлекаются другие антигены мембраны и цитоплазмы β -клеток, что приводит к прогрессирующему снижению секреции инсулина. Морфологическое изучение препаратов поджелудочных желез больных, погибших вскоре после манифестации сахарного диабета, показало наличие воспалительных инфильтратов из активированных лимфоцитов — так называемый инсулит: скопления CD8 (Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов) и CD4 (Т-хелперов), а также В-лимфоцитов, макрофагов, НК-лимфоцитов, не выходящих за пределы островков Лангерганса. В сыворотке крови у большинства лиц в доклинической стадии, иногда за 10–15 лет до манифестации заболевания и на ранних этапах клинического периода, обнаруживают аутоантитела к антигенам β -клеток, инсулину и различным изоформам глутаматдекарбоксилазы.

На ранних стадиях снижение секреции инсулина в результате деструкции или аплазии β -клеток не приводит к гипергликемии, затем появляется транзиторная гипергликемия после еды, позднее и натощак. Гипоинсулинемия сопровождается снижением транспорта глюкозы в клетки, особенно в гепатоциты, адипоциты, миоциты и другие типы клеток, и в конечном итоге концентрация глюкозы во внеклеточной жидкости повышается (хроническая гипергликемия). Снижается активность ряда ферментов аэробного и анаэробного гликолиза, цикла Кребса с уменьшением синтеза АТФ, НАДФН₂. Кроме того, нарушается транспорт аминокислот и хиломикронов в клетки, что в сочетании с внутриклеточным энергетическим дефицитом приводит к снижению синтеза белка, гликогена, триглицеридов и повышению аминокислот, СЖК в крови.

Для компенсации энергетической недостаточности включаются механизмы образования эндогенной глюкозы в печени. Под влиянием «контринсулярных» гормонов (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и другие) активируется гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз. В результате нарастает гипергликемия, повышается содержание в крови аминокислот, холестерина, СЖК, хиломикронов, и еще больше усугубляется энергетический дефицит.

Гиперосмолярность крови ведет к полиурии, внутриклеточной, а затем общей дегидратации, полидипсии. В результате потери жидкости, электролитов, усиленного липолиза, протеолиза, гликогенолиза снижается масса тела, появляется мышечная слабость, снижается иммунитет, развиваются жировая дистрофия печени, трофические нарушения кожи и слизистых оболочек.

Вследствие усиленного липолиза накапливаются органические умеренно сильные кислоты (β -оксимасляная, ацетоуксусная) и ацетон (так называемые кетоновые тела), приводящие к развитию метаболического ацидоза, сначала компенсированного, затем декомпенсированного. Декомпенсированный метаболический ацидоз, дегидратация, потеря электролитов являются причиной расстройства функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы и летального исхода при отсутствии лечения.

Патологические процессы, приводящие к развитию СД I типа, у большинства больных начинаются задолго, часто за много лет, до появления клинических симптомов, и условно можно выделить ряд стадий.

I стадия — генетическая предрасположенность, определяемая по наличию и сочетанию «диабетогенных локусов».

II стадия — доклиническая. В ранней доклинической стадии по наличию аутоантител к антигенам β -клеток можно обнаружить косвенные признаки аутоиммунного инсулита, а в позднем периоде, когда погибает более 50% β -клеток — нарушение толерантности к глюкозе.

III стадия — клинических проявлений — развивается в результате гибели более 85–90% β -клеток.

Клиника

Клиника явного *СД I типа* характеризуется триадой так называемых «больших» симптомов: *жаждой, полиурией, снижением массы тела*. Аппетит может быть повышенным, но иногда снижен, что обусловлено быстро развивающимся кетоацидозом. Большинство детей жалуются на повышенную утомляемость, нарастающую слабость, снижение физической и умственной работоспособности. У детей младшего возраста появляются дневной и ночной энурез, моча бесцветная, оставляет на белье «крахмальные» пятна. Снижение иммунитета и нарастающая дегидратация вызывают сухость кожи и слизистых оболочек, присоединение грибковых и гнойничковых поражений. Для детей младшего возраста типичны опрелости в области промежности, внутренней поверхности бедер, ягодиц. У девочек всегда обнаруживают более или менее выраженные симптомы вульвита. Подкожный жировой слой

истончается, наступают атрофические изменения в скелетных мышцах, часто увеличена и умеренно болезненна печень. Иногда могут появляться ксантомы в области ладоней и стоп. Клинические проявления постепенно нарастают, и в среднем через 2–4 нед (от нескольких часов до 1,5–2 мес) развиваются *угрожающие жизни состояния* — *диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная, лактатациidotическая или смешанная кома*.

Клинически в течении манифестного сахарного диабета можно выделить ряд стадий:

1. *Острое начало*.
2. *Регресс симптомов* сахарного диабета вплоть до полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии, обусловленный временным восстановлением секреции эндогенного инсулина под влиянием адекватной терапии. В этой стадии возможна отмена инсулинотерапии или применение малых доз инсулина при сохранении нормогликемии, поэтому иногда ее называют «медовый месяц сахарного диабета». Продолжительность от нескольких недель до 1–2 лет, чаще 1–3 мес.
3. *Период стабильного течения*. Продолжается 1–1,5 года, обусловлен остаточной секрецией инсулина β -клетками. Как и предыдущая стадия, бывает не у всех детей.
4. *Период лабильного течения*, особенно тяжелый в пубертатном возрасте. Характеризуется отсутствием эндогенной секреции инсулина, нарастанием инсулинорезистентности, частыми гипогликемическими состояниями, эпизодами кетоацидоза, нестабильностью гликемии даже при строгом соблюдении диеты и режима инсулинотерапии.
5. *Сахарный диабет у подростков и взрослых, заболевших в детстве*. Клиника и тяжесть состояния определяются не только лабильным течением диабета, но и тяжестью и характером осложнений.

СД II типа выявляют обычно у лиц старше 40 лет, но в последние годы все чаще его обнаруживают у подростков. Заболевание развивается медленно, классические симптомы — полиурия, полидипсия, снижение массы тела — выражены слабо или отсутствуют, но часто обнаруживают полифагию, зуд, фурункулез, грибковую инфекцию, снижение остроты зрения. У 80–85% больных имеется ожирение. В детском возрасте заболевание чаще выявляют случайно при обследовании по поводу ожирения и отягощенной по СД наследственности. Поскольку функция β -клеток полностью или частично сохранена, у больных нет склонности к кетоацидозу, пациенты часто не нуждаются в инсулинотерапии.

Диагноз

СД при наличии явных клинических симптомов диагностируют при выявлении гипергликемии выше 11,1 ммоль/л в любой пробе крови независимо от приема пищи и при глюкозурии более 1%. При подозрении на СД и отсут-

Таблица 175

Диагностические критерии сахарного диабета

Рекомендации комитета экспертов в ВОЗ по сахарному диабету, 1985	Рекомендации Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации, 1998
Симптомы диабета + уровень глюкозы в случайной пробе крови $\geq 11,1$ ммоль/л	
или	
Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 ч после еды) $\geq 7,8$ ммоль/л не менее, чем в двух исследованиях в разные дни	Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 ч после еды) $\geq 7,0$ ммоль/л не менее, чем в двух исследованиях в разные дни
или	
Уровень глюкозы в плазме или капиллярной крови через 2 ч после приема глюкозы в дозе 75 г (детям 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г) $\geq 11,1$ ммоль/л	

Таблица 176

Оценка результатов СПТГ (Н. У. Тиц, 1997)

Проба	Классическая СПТГ					Упрощенный 2-часовой тест
	Глюкоза в капиллярной крови (ммоль/л)					
Время после приема глюкозы	0'	30'	60'	90'	120'	120'
Здоровые	3,9–5,8	6,1–9,4	6,7–9,4	5,6–7,8	3,9–6,7	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	6,1–6,99	$\geq 11,1$ хотя бы в одной пробе			7,8–11,09	7,8–11,09
Сахарный диабет	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$ хотя бы в одной пробе			$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

ствии клинических симптомов заболевания определяют концентрацию глюкозы в плазме натощак или через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой минимум в двух пробах крови, взятых в разные дни (табл. 175). Если результаты обследования сомнительные (ниже диагностически значимых, но выше нормальных), проводят стандартную пробу на толерантность к глюкозе (СПТГ). В течение 3–5 дней до пробы больной получает обычное питание без ограничения углеводов. После 10–16-часового ночного голодания в покое определяют уровень глюкозы в капиллярной крови натощак, затем через 30, 90 и 120 мин после приема внутрь глюкозы в дозе 1,75 г/кг массы тела, не более 75 г. Критерии оценки СПТГ приведены в табл. 176.

В отличие от явного сахарного диабета нарушенная толерантность к углеводам чаще носит транзиторный характер и только в единичных случаях является латентной стадией СД I типа.

О среднем уровне гликемии за предшествующие 120 дней свидетельствует повышение гликозилированного гемоглобина (гемоглобин A_{1c}), содержание которого в крови у здоровых составляет 4–5,2% от общего гемоглобина. Однако, так же как исследование уровня инсулина в крови, определение A_{1c} не является методом диагностики диабета, но целесообразно для контроля компенсации диабета.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз манифестной формы СД I типа проводят с заболеваниями, сопровождающимися полиурией, полидипсией, снижением массы тела, глюкозурией. *Несахарный диабет* характеризуется полиурией с низкой относительной плотностью мочи, аглюкозурией, нормогликемией.

Почечный диабет сопровождается глюкозурией при нормальной концентрации глюкозы в крови.

Так называемая «невинная» глюкозурия при значительной пищевой нагрузке легкоусвояемыми углеводами может быть следствием незрелости ферментных систем почечных канальцев только у детей первых месяцев жизни. Не всегда сахар в моче — глюкоза. Это может быть фруктоза, сахароза, галактоза и др., определяемые в моче вследствие заболевания (галактоземия, фруктозурия) либо избыточного потребления соответствующих углеводов.

Глюкозурия и умеренная гипергликемия возможны при травмах, инфекционных заболеваниях, интоксикациях, например, передозировке тетрациклина, хронических заболеваниях почек, внутривенном введении растворов глюкозы. Иногда в последующем у этих детей развивается сахарный диабет.

Осложнения

Диабетический кетоацидоз (ДКА) в 90% случаев (гораздо реже гиперосмолярная или лактатацидотическая комы) является финалом обменных нарушений при СД I типа. Не менее чем у $1/3$ больных ИЗСД диагностируют в состоянии ДКА, но любой вариант комы может развиваться в последующем при нарушении режима инсулинотерапии и диеты.

Клиника I стадии ДКА (кетоз) проявляется симптомами токсического глосита, гастрита, энтерита. На фоне усиливающегося эксикоза, полиурии, жажды появляются схваткообразные боли в животе, локализующиеся вокруг пупка, реже в правом подреберье, тошнота, рвота 1–2 раза в день, снижается аппетит, может быть жидкий стул. Слизистая оболочка рта становится яркой, язык сухим, с участками белого налета, в углах рта трещины. В выдыхаемом воздухе появляется запах прелых фруктов. На щеках в области скуловых дуг — румянец (диабетический рubeоз). Больные жалуются на слабость, головокружение, головную боль, нарушение зрения.

Переход ДКА во II стадию — прекому — связан с истощением щелочного резерва крови, декомпенсацией метаболического ацидоза, нарастанием дегидратации. Появляется шумное токсическое дыхание (дыхание Куссмауля) вследствие раздражения дыхательного центра избытком ионов водорода. Нарастает абдоминальный синдром (псевдоперитонит) с неукротимой рвотой «кофейной гущей», постоянными, интенсивными болями в животе, напряжением мышц передней брюшной стенки. При осмотре отмечают запавший живот, положительные симптомы раздражения брюшины, кислый запах и примесь крови в рвотных массах. Стула нет. Кожа сухая, дряблая, бледная, с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Слизистая оболочка рта, губы, язык сухие, покрыты коричневым налетом, с трещинами. Тахикардия,

тоны сердца приглушены, АД снижено. В межлопаточных областях можно выслушать сухие хрипы. Сознание soporозное.

III стадию ДКА — диабетическую кетоацидотическую кому — характеризуют утрата сознания с постепенным угнетением рефлексов, снижение диуреза вплоть до анурии, прекращение рвоты, нарастание гемодинамических расстройств.

У 10% больных ведущими нарушениями, сопровождающимися развитием комы, могут быть гиперосмолярность или лактатацидоз. **Гиперосмолярная кома** бывает у детей, имеющих дополнительные потери жидкости (кроме полиурии): при кишечной инфекции, ожоге; у детей, не получающих достаточно количества жидкости либо получающих гиперосмолярные растворы при искусственном вскармливании или много сладких напитков, вследствие чего гипергликемия может быть выше 50 ммоль/л., повышена осмоляльность плазмы. Гиперосмолярная кома развивается медленнее, чем ДКА, характеризуется выраженным эксикозом при отсутствии ацидоза и ранним появлением неврологической симптоматики (афазия, галлюцинации, судороги, гипертермия).

Лактатацидоз чаще развивается у детей с сахарным диабетом и гипоксемией при врожденных пороках сердца, тяжелой анемии, пневмонии, у получавших бигуаниды. Характеризуется быстрым развитием ацидоза вследствие накопления лактата с симптомами псевдоперитонита, дыханием Куссмауля при минимальной дегидратации (табл. 177).

Минимальные диагностические признаки ДКА — гипергликемия, глюкозурия, кетонурия. Для назначения адекватной терапии необходимо исследовать гематокрит, уровень гемоглобина, показатели КОС, калий и натрий сыровотки (табл. 178).

Таблица 177

Клинические и лабораторные показатели при различных видах коматозных состояний у больных сахарным диабетом

Симптомы	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактатацидотическая кома	Гипогликемическая кома
Начало	Постепенное в течение 3–5 дней	Постепенное в течение 10–12 дней	На фоне гипоксии	Внезапное
Эксикоз	Выражен	Резкий	Умеренный или нет	Нет
Судороги	Нет	Часто	Редко	Всегда
Уровень глюкозы крови (ммоль/л)	20–30	50–100	12–30	Ниже 3
Наличие глюкозы в моче	Есть	Есть	Есть	Может не быть
Уровень кетоновых тел в крови (ммоль/л)	1,7–17	1,7 и ниже	1,7 и ниже	1,7 и ниже
Уровень молочной кислоты в крови (ммоль/л)	0,4–1,4	0,4–1,4	выше 1,4	0,4–1,4
Кетоновые тела в моче	+++	±	±	–
Осмоляльность плазмы (мОсм/кг)	Не выше 320	330–500	310	310
pH крови	7,3–6,8	7,38–7,45	7,2–6,8	7,38–7,45
BE (ммоль/л)	–3–20 и ниже	0±2	–10 и ниже	0±2

Таблица 178

Лабораторные показатели при ДКА

Показатель	Здоровые дети 1–14 лет	Стадия ДКА		
		I	II	III
Глюкоза крови (ммоль/л) натощак через 1 час после еды	3,3–5,5 < 8,5	11–20	20–40	20–40*
Глюкоза мочи (ммоль/л) %	< 1,1 < 0,02	> 110 > 2	> 110 > 2	> 110* > 2
Кетоновые тела в сыворотке (ммоль/л)	< 1,72	1,7–5,2	5,2–17	5,2–17*
Кетоновые тела в моче	нет	+++	++++	++++*
Гемоглобин (г/л)	110–140	Нормальный или повышен	Повышен	Повышен
Гематокрит (л/л)	0,31–0,47	Умеренно повышен	Повышен	Повышен
Калий сыворотки (ммоль/л)	4,0–5,5	Нормальный или повышен	Снижен или нормальный	Снижен
Калий эритроцитов (ммоль/л)	80–100	Снижен	Снижен	Снижен
Натрий сыворотки (ммоль/л)	135–145	Нормальный или повышен	Нормальный или снижен	Чаще сни- жен
Натрий эритроцитов (ммоль/л)	12–25	Нормальный или снижен	Снижен	Снижен
Мочевина в крови (ммоль/л)	4,2–7,5	Нормальный	Умеренно повышен	Повышен
Осмолярность сыворотки (мОсм/кг)	310	310–320	310–320	310–320
pH	7,38–7,45	не ниже 7,3	7,3–7,1	ниже 7,1
BE (ммоль/л)	0±2	до –10	Более –10	Более –20

* Может снизиться до нормы в терминальном состоянии.

Дифференциальный диагноз различных вариантов коматозных состояний при сахарном диабете основан на анализе клинических симптомов и, главным образом, лабораторных данных. Кетоацидоз характеризует гипергликемия и кетонурия; для гиперосмолярной комы характерна высокая гликемия (более 50 ммоль/л) и гиперосмолярность плазмы, а лактатацидотическая кома характеризуется умеренной гипергликемией при выраженном ацидозе и отсутствии кетоновых тел в моче. Обычно у большинства больных развивается смешанный вариант диабетической комы с превалированием одного из компонентов.

Гипергликемию и кетонурию иногда обнаруживают при ацетонемической рвоте, уремической и печеночной коме, базальных менингитах и менингоэнцефалитах, травмах ЦНС. Помимо характерного анамнеза в дифференциальной диагностике может помочь пробное однократное введение инсулина (0,1 ЕД/кг массы тела внутривенно струйно), нормализующее гликемию при указанных состояниях в течение 1–2 ч и существенно не влияющее на содержание глюкозы в крови при диабетических комах.

ДКА требует дифференциальной диагностики с пневмонией, острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости, энцефалитом. Для своевременной диагностики сахарного диабета и особенно ДКА, любому больному с неясным диагнозом или находящемуся в отделении интенсивной терапии обязательно *определяют уровень глюкозы в крови и моче и кетоновые тела в моче.*

Жировая инфильтрация печени (жировой гепатоз) развивается вследствие истощения запасов гликогена и избыточного поступления СЖК, нейтрального жира в гепатоциты. Печень увеличена, плотная, может быть болезненной из-за растяжения капсулы и нарушения оттока желчи. В крови повышен уровень холестерина, липидов, СЖК.

Диабетические микроангиопатии (ДМА) — наиболее тяжелое осложнение сахарного диабета. Это генерализованное поражение мелких сосудов, выражающееся в утолщении базальной мембраны капилляров, затем в гиалинозе сосудистой стенки с нарушением кровоснабжения и функции органов. ДМА развивается вследствие:

- 1) нарушения реологических свойств крови (гиперлипидемия; изменение белкового спектра плазмы, появление аномальных белков, например, гликозилированных белков; повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов);
- 2) повреждения сосудистой стенки (гипергликемия, избыток катехоламинов и глюкокортикоидов, гипоксия, циркулирующие иммунные комплексы). Наследственная предрасположенность сказывается преимущественным поражением того или иного органа и скоростью прогрессирования ДМА.

ДМА имеются уже в момент манифестации сахарного диабета или раньше и могут быть обнаружены при биопсии (латентная стадия). Функциональная стадия клинически не проявляется, но ее можно диагностировать при инструментальном обследовании: капилляроскопии, термоскопии, офтальмоскопии. Органическая фаза ДМА характеризуется поражением соответствующих органов. *Диабетическая нефропатия* приводит к хронической почечной недостаточности, *ретинопатия* заканчивается отслойкой сетчатки и слепотой. Длительно существующая *ангиопатия нижних конечностей* сопровождается появлением трофических язв, поражения суставов и связок стопы («диабетическая стопа»). Диабетическая *артропатия*, *энтеропатия*, *полинейропатия*, *энцефалопатия* и другие нарушения становятся причиной инвалидизации больных сахарным диабетом.

Диабетическая макроангиопатия при СД выражается в уплотнении стенок крупных сосудов, избыточном отложении солей кальция в них. Клинически у детей и подростков не проявляется.

Лечение

Лечение *доклинических стадий СД I типа* не разработано. Чаще прибегают к назначению диеты с максимальным ограничением углеводов (до 50%) при нормальном или умеренно повышенном содержании белка и физиологическом — жира. Такая диета целесообразна при наличии ожирения, и ее рекомендуют до нормализации массы тела. У детей с низкой или нормальной массой тела возможно применение малых (1–4 ЕД/сут) доз инсулина на фоне диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, но физиологической калорийностью. В настоящее время проводят клинические испытания никотинамида, как средства, способствующего у части больных с аутоиммунным инсулитом обратному развитию иммунопатологического процесса. Предпринимают попытки иммунокорректирующей терапии.

В лечении *манифестной стадии СД I типа* используют введение препаратов *инсулина* с заместительной целью в сочетании с диетой и дозированной физической нагрузкой. Цель лечения больных СД — максимальная компенсация нарушений обмена веществ. *Критериями компенсации* является стойкая нормогликемия, агликозурия, уровень гликозилированного гемоглобина 7–9%, нормальное содержание холестерина, липидов в крови, отсутствие осложнений, физиологическое физическое и половое развитие, нормальная физическая и умственная работоспособность.

Препараты инсулина различают по длительности гипогликемического эффекта на препараты короткого, полупродленного и продленного действия (табл. 179).

Инсулин вводят подкожно, а препараты короткого действия при необходимости внутривенно. В последнем случае начало действия обнаруживают

Таблица 179

Характеристика наиболее распространенных препаратов инсулина

Препараты инсулина	Начало действия (ч)	Пик действия (ч)	Длительность действия (ч)
<i>Ультракороткого действия (Хумалог)*</i>	0–15 мин	1	3,5–4
<i>Короткого действия (Актрапид НМ, МС; Инсуман рапид, Хумулин R)</i>	0,5–1	1–3	6–8
<i>Средней продолжительности действия (Протофан НМ, Инсуман базал, Хумулин N)</i>	1–2	4–12	18–24
Готовая смесь 10/90	0,5–1	5–10	18–24
Готовая смесь 20/80	0,5–1	5–10	18–24
Готовая смесь 30/70	0,5–1	5–9	18–24
Готовая смесь 40/60	0,5–1	1–3	18–24
Готовая смесь 50/50	0,5–1	1–3	18–24

* Синтетический аналог инсулина, иначе называется Лизпро, в котором в натуральной b-цепи инсулина изменена последовательность аминокислот пролин-лизин на лизин-пролин в позициях 28 и 29, что приводит к невозможности образования гексамера инсулина и быстрому развитию эффекта после подкожного введения препарата.

через 20–30 мин, максимум — через 1 ч, а продолжительность 2–3 ч. Инсулин короткого действия Хумалог, не способный к кристаллизации, оказывает эффект уже через несколько минут после подкожного или внутримышечного введения и его применяют непосредственно перед или после еды.

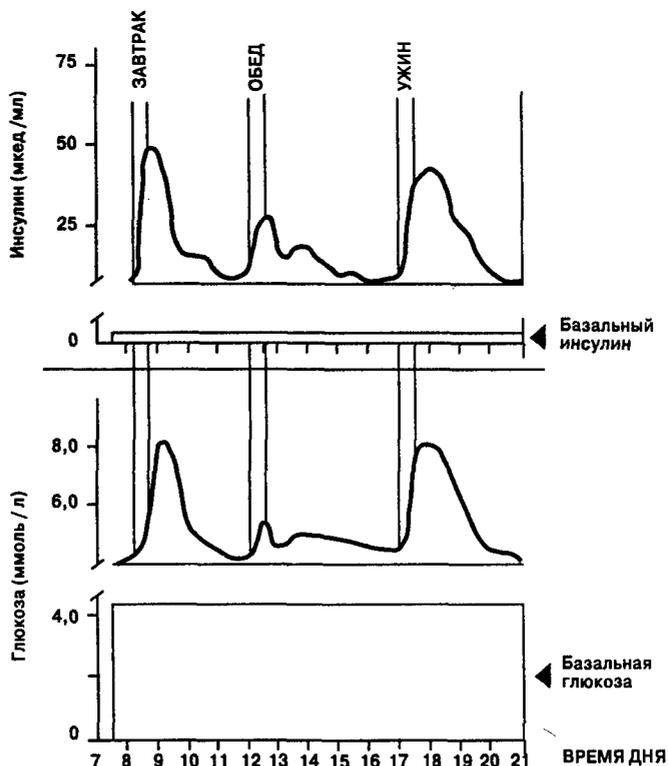
Лечение *явного сахарного диабета без ДКА* начинают с инсулина короткого действия в суточной дозе 0,5–0,7 ЕД/кг, разделенной на 4–5 инъекций, за 30 мин до еды: перед завтраком — 50% дозы; перед обедом 15–20%; перед ужином — 20–25%; перед сном — 5–10%. Можно использовать инсулины полупродленного действия (50% суточной дозы за 1 ч до завтрака, 30–35% перед обедом, 15–20% на ночь), возможно однократное введение пролонгированного инсулина в 7–8 ч утра с «подколами» малых доз (2–4 ЕД) инсулина короткого действия перед едой. Далее при фиксированной диете производят подбор дозы и режима инсулинотерапии для постоянного лечения. Используют любые препараты или их комбинации при 2–3-кратном введении. Корректировку уровня глюкозы в крови осуществляют из расчета, что 1 ЕД инсулина снижает гликемию на 2,2 ммоль/л. Менее надежна регуляция дозы инсулина по наличию глюкозы в моче, определяемой перед каждой инъекцией инсулина. При аглюкозурии дозу снижают на 2–4 ЕД, при глюकोзурии до 0,5% — не меняют, при глюкозурии 1% и более — повышают на 2–4 ЕД.

Пока ребенок находится в лечебном учреждении, дозу вводимого инсулина корректирует врач в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии. Одновременно проводят обучение детей старше 12 лет, родителей или лиц, которые будут ухаживать за больным дома. Программа обучения включает приобретение навыков контроля глюкозурии и гликемии с помощью специальных тест-наборов, регуляции дозы инсулина в зависимости от показателей и самостоятельного введения инсулина. Самоконтроль сахарного диабета позволяет уменьшить влияние стрессов, физической нагрузки и других непрогнозируемых факторов на уровень гликемии, добиться компенсации у большинства больных.

Для постоянного лечения выбирают один из режимов введения инсулина, наиболее подходящий для условий жизни и потребности конкретного больного:

- препараты короткого и промежуточного действия перед завтраком и ужином;
- препараты короткого и промежуточного действия перед завтраком и ужином и короткого — перед обедом;
- инсулины короткого и промежуточного действия перед завтраком, короткого действия перед обедом и ужином и инсулин промежуточного действия на ночь;
- инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином и промежуточного — на ночь.

При необходимости режим инсулинотерапии можно подобрать индивидуально.

**ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ:**

БАЗАЛЬНЫЙ 0,35 ед / кг в сутки

СТИМУЛИРОВАННЫЙ 1,35 ед / 12,5 г глюкозы

Рис. 110 Динамика уровней инсулина и глюкозы в крови здоровых детей в зависимости от приема пищи (Х. Шамбах и др.).

Общий метод регуляции вводимых доз инсулина основан на особенностях физиологической секреции инсулина (рис. 110). Базальный (продленный или полупродленный) инсулин обеспечивает базальную (без еды) гликемию. Его средняя суточная доза составляет около 0,35 ЕД/кг массы тела и контролируется по уровню глюкозы крови натощак (оптимально 3,5–5,5 ммоль/л). Препараты короткого действия используют для коррекции посталиментарной гликемии. За 30 мин до каждого приема пищи вводят инсулин короткого действия из расчета 1,3 ЕД на 12 г съеденных углеводов. Корректировка гликемии в зависимости от чувствительности к инсулину, остаточной секреции инсулина направлена на нормализацию уровня глюкозы в крови после еды (через 1 ч — до 8,9; через 2 ч — до 7,8; через 3 ч — до 6,7 ммоль/л).

Современная инсулинотерапия требует постоянного самоконтроля в домашних условиях, хорошей информированности родителей больного ребенка. В противном случае используют традиционную инсулинотерапию, когда врач назначает препарат в минимальной, необходимой для сохранения жизни больного дозе, но таким образом возникают условия для быстрого развития осложнений.

При рациональной терапии у части детей через 2–3 нед потребность в экзогенном инсулине снижается, иногда до 2–4 ЕД в сутки. Таким больным либо сохраняют минимальные дозы инсулина при расширенной диете, либо отменяют инсулин на фоне диеты с резким ограничением углеводов и при постоянном ежедневном контроле гликемии и глюкозурии.

Диета при сахарном диабете должна быть физиологической по калорийности, содержанию белков, жира, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Особенностью диеты является исключение легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, конфеты, пшеничная мука, манная, рисовая крупы, крахмал, виноград, бананы, хурма) и замена их на углеводы, содержащие большое количество клетчатки, замедляющей всасывание глюкозы (ржаная мука, пшеничная мука с добавлением отрубей, гречневая, пшенная, перловая, овсяная крупы, картофель, овощи, фрукты, ягоды).

Необходимым условием диетотерапии является фиксированное по времени и количеству распределение углеводов в течение суток в зависимости от получаемого инсулина. По возможности учитывают индивидуальные привычки и особенности питания в семье. Так, при 1–2-кратном введении инсулина пролонгированного действия больной получает углеводы в определенных количествах через 1 ч после инъекции, каждые 2–3 ч в течение 12 ч (периода максимального действия инсулина). Использование инсулина короткого действия (кроме препаратов типа Хумалог) предполагает назначение углеводов через 20–30 мин после введения инсулина. Обычно 1 ЕД инсулина вводят на 12 г съеденных углеводов (этот показатель условно назвали 1 хлебная единица). 12 г углеводов повышают уровень глюкозы в крови на 2,8 ммоль/л. Для упрощения расчетов можно пользоваться таблицей замены углеводов (табл. 180).

При отсутствии осложнений больной получает диету с физиологическим содержанием белка и жиров.

Обученные подростки и взрослые, осуществляющие контроль гликемии и расчет дозы инсулина самостоятельно, могут изменять режим введения инсулина и питание в зависимости от обстоятельств и вести обычный образ жизни.

Физическая нагрузка при условии достаточной дозы базального инсулина способствует снижению гликемии после еды, поэтому занятия физкультурой (ЛФК, индивидуальные тренировки) включают в лечебные мероприятия при сахарном диабете и проводят в период максимального повышения глюкозы в крови (через 1–1,5 ч после еды). Не планируемые физические нагрузки допустимы после приема дополнительных углеводов.

Лечение ДКА. При I стадии ДКА (кетозе) ребенка госпитализируют в любое, лучше эндокринологическое отделение, и лечение начинают с оральной

Таблица 180

Эквивалентная замена продуктов по углеводам

Продукты	Количество продуктов (г)
25 г ржаного хлеба содержит 12 глюкозы — 1 хлебную единицу (1ХЕ), что соответствует:	
Крупы гречневая, пшеничная, овсяная, перловая	20
Крупы рисовая, пшеничка	15
Картофель	60
Пшеничный хлеб с 10% отрубей	25
Макаронные изделия	15
Морковь	175
Свекла	120
Зеленый горошек	170
Яблоки, крыжовник	100
Клубника, смородина, земляника	150
Апельсины, брусника, черника, малина	130
Абрикосы, персики, груши, дыни, сливы	80
Арбуз, вишня, черешня, мандарины	50
Молоко	250

регидратации (щелочные минеральные воды, подслащенный чай, соки, оралит). Если ребенок не пьет или повторяется рвота, вводят внутривенно струйно изотонический раствор натрия хлорида 5 мл/кг с кокарбоксилазой. При необходимости в течение 1–3 ч проводят внутривенную капельную инфузию изотонического раствора натрия хлорида.

Инсулин короткого действия назначают из расчета 1 ЕД/кг массы тела, а больному с СД длительностью более 1 года — 1,5 ЕД/кг, внутримышечно или подкожно. В первую инъекцию вводят $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ суточной дозы, далее по 0,2–0,3 ЕД/кг каждые 4–6 ч с обязательным исследованием глюкозы крови, мочи, кетонурии перед каждым введением инсулина.

В I-е сутки пища должна быть механически щадящей, с достаточным количеством легкоусвояемых углеводов (жидкая каша, овощное и фруктовое пюре, соки, белый хлеб), ограничением жира. Со 2-го дня — диабетический стол.

Для выведения кетоновых тел и предупреждения их обратного всасывания из желудочно-кишечного тракта делают очистительную клизму. Назначают витамины В₆ (0,01 г 3 раза в день), В₁₂ (100–300 мкг 2 раза в неделю), эссенциале форте (1 капсула 1–2 раза в день) в течение 2–3 нед для ускорения окисления кетокислот в печени; препараты калия.

Лечение ДКА II–III стадии осуществляют в реанимационном отделении любой больницы. Если медицинское учреждение находится на расстоянии 1 ч пути и более, дома или в машине скорой помощи начинают внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 10 мл/кг в час. Инсулин вводят по прибытии в больницу.

Клиническую оценку состояния больного (состояние сознания, степень обезвоживания, симптомы шока и нарушения микроциркуляции, признаки ацидоза, объем мочи, динамика массы тела, признаки инфекции) проводят при поступлении и каждый час. Во всех порциях мочи исследуют уровень глюкозы и кетоновых тел. При установлении диагноза определяют уровень глюкозы крови, рН и газы венозной крови, дефицит оснований, уровни электролитов, мочевины, креатинина, гематокрит. Далее уровень глюкозы в крови определяют каждый час, а остальные показатели — каждые 2–4 ч, при необходимости чаще.

Инфузионную терапию ДКА II–III стадии проводят изотоническим раствором натрия хлорида со скоростью 10–15 мл/кг в час (не более 500 мл в первый час). При наличии шока струйно вводят 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 10 мл/кг с последующим его капельным введением. Одновременно через отдельную капельницу начинают *инфузию инсулина* короткого действия со скоростью 0,1 ЕД/кг/час. За первые сутки больной должен получить 100–120 мл жидкости на 1 кг массы тела. Скорость введения инсулина подбирают так, чтобы уровень глюкозы в крови снижался на 4–5 ммоль/л в час. При меньшей скорости снижения уровня глюкозы в крови дозу инсулина можно увеличить до 0,15–0,2–0,3 ЕД/кг в час. При быстром падении содержания глюкозы в крови сохраняют инфузию инсулина со скоростью не ниже 0,1 ЕД/кг в час, добавляя в инфузионные растворы глюкозу.

Когда уровень глюкозы в крови снизится до 14 ммоль/л, переходят на введение 0,9% раствора натрия хлорида с 5% раствором глюкозы в соотношении 1 : 1. При уровне гликемии ниже 12,0 ммоль/л вводят 5–10% раствор глюкозы. До ликвидации ацидоза целесообразно поддерживать концентрацию глюкозы в крови 8,5–11 ммоль/л за счет введения растворов глюкозы, но не снижения скорости введения инсулина (не менее 0,1 ЕД/кг/ч).

Коррекцию ацидоза 4% раствором гидрокарбоната натрия проводят только в том случае, если через 4 ч после начала терапии рН крови сохраняется ниже 7,2. В случае необходимости (рН ниже 6,9) рекомендуют ввести в первый час лечения $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ рассчитанной дозы.

При выраженных гемодинамических нарушениях, снижении АД у больного в прекоматозном и коматозном состоянии целесообразно начать инфузионную терапию с введения плазмы или плазмозаменяющих растворов.

ДКА всегда сопровождается тяжелым дефицитом калия, даже если его уровень в плазме нормальный или несколько повышен. Если у ребенка нет анурии, одновременно с началом инфузии инсулина начинают введение препаратов калия (3–5 ммоль/кг за 24 ч). Уровень калия в крови следует поддерживать в пределах 4–5 ммоль/л и определять его концентрацию в крови, а также контролировать по данным ЭКГ каждые 2–4 ч.

После ликвидации ацидоза и гиповолемии ребенка можно кормить. Обычно предлагают протертую пищу, богатую углеводами и с ограничением жира (каша, кисель, сок, белый хлеб). За 30 мин до еды вводят подкожно инсулин в дозе 0,25 ЕД/кг. Далее в течение последующего часа внутривенное введение

инсулина и инфузионную терапию прекращают и переходят на один из режимов постоянного лечения. Антибиотики показаны только при сопутствующей инфекции.

При гиперосмолярной коме инфузионную терапию начинают 0,45% раствором натрия хлорида, вводя его медленно: не более $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$ суточного объема жидкости в первые 6 ч. После снижения осмолярности плазмы ниже 320 мОсм/л переходят на обычный режим инфузионной терапии. Стартовая доза инсулина, несмотря на высокую гликемию, не должна превышать 0,05 ЕД/кг/ч, так как такие больные отличаются высокой чувствительностью к инсулину, а при быстром снижении глюкозы может возникнуть отек мозга.

При лактатацидотической коме лечение начинают с ликвидации ацидоза (4% раствор натрия гидрокарбоната), при выраженных циркуляторных нарушениях вводят плазму.

При жировой инфильтрации печени дополнительно назначают гепатотрофические препараты в возрастных дозах (Легалон, ЛИВ-52, Карсил, Эссенциале форте и др.), витамины В₁, В₆, В₁₂, липоевую кислоту, желчегонные, ФТЛ. Лечение проводят длительно, курсами по 1–1,5 мес.

В лечении ведущее значение имеет рациональная инсулинотерапия, приводящая к нормализации жирового и углеводного обмена. В пище должно быть снижено содержание жира на 30–50% за счет тугоплавких животных жиров и повышено количество углеводов.

Лечение ДМА. Начальные стадии ДМА обратимы. При хорошем контроле сахарного диабета, максимально возможной компенсации метаболических нарушений функциональные изменения могут быть обнаружены лишь через 15–20 лет от начала диабета. При плохой компенсации их находят уже через 2–5 лет. Поэтому в лечении и профилактике микроангиопатий важное значение имеет постоянный контроль сахарного диабета, применение высокоочищенных или человеческих инсулинов.

Дополнительное значение имеет использование ангиопротекторов (трентал, ангиин, продектин), ингибиторов альдозоредуктазы (НИУК), липотропных, антиоксидантов (витамин Е), витаминов В, РР и др. Все указанные препараты применяют курсами от 1,5–3 до 6–12 мес, только у больных с компенсированным сахарным диабетом.

Осложнения инсулинотерапии

Хроническая недостаточность инсулина с сохранением умеренной гипергликемии не приводит к значительным водно-электролитным нарушениям, но вызывает задержку роста, полового развития, гепатомегалию, ранние сосудистые осложнения (синдром Мориака).

Таблица 181

Симптомы гипогликемии у детей, больных диабетом, и рекомендации по лечению

Степень тяжести	Клинические проявления	Лечение
Легкая	Голод, дрожь, тремор, нервозность, тревога, потливость, бледность, тахикардия, снижение внимания и запоминания	Сладкий сок, чай, лимонад, молоко, легкая закуска или плановый прием пищи, если эпизод произошел за 15–30 мин до еды
Средней тяжести	Головная боль, боли в животе, нарушения поведения, агрессивность, нарушение зрения, диплопия, неуверенность, сонливость, слабость, затрудненная речь, тахикардия, расширение зрачков, бледность, потливость	Раствор глюкозы или сахара в теплой воде 10–20 г с последующей закуской.
Тяжелая	Полная дезориентация, потеря сознания, локальные или генерализованные судороги, нарушения глотания	Вне больницы: глюкагон в/м, п/к, или в/в детям младше 10 лет — 0,5мг; старше 10 лет — 1,0 мг. Если через 10 мин нет реакции — введение повторить. В больнице: в/в 20% раствор глюкозы 0,2 г/кг массы тела. Коррекция лечения!

Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи) характеризуется повышенным аппетитом, ускорением роста, ожирением (часто по кушингоидному типу), гепатомегалией, склонностью к кетоацидозу, гипогликемическим состояниям преимущественно ночью и утром, гипергликемией, ранним развитием микроангиопатий.

Гипогликемия — снижение глюкозы крови ниже 3,0 ммоль/л — развивается у больного сахарным диабетом при введении избыточной дозы инсулина, сниженном поступлении или повышенном расходе глюкозы (нарушение диеты, физическая нагрузка). Симптомы гипогликемии и мероприятия по оказанию срочной помощи представлены в табл. 181.

Повторные гипогликемии требуют неврологического обследования, дифференциальной диагностики с эпилепсией.

«**Инсулиновые отеки**» возможны при передозировке инсулина, особенно в сочетании с избыточной инфузионной терапией в ходе лечения ДКА. Особенно опасен отек мозга, появляющийся через несколько часов после начала лечения, обусловленный быстрым снижением уровня внеклеточной глюкозы при сохранении повышенной концентрации глюкозы в клетке и, следовательно, гипергидратацией клеток мозга. Клинически проявляется ухудшением состояния, появлением неврологической симптоматики, углублением комы у ребенка, получающего интенсивную терапию ДКА. При раннем распознавании эффективны внутривенное введение 10% раствора маннитола 1–1,5 г/кг, фуросемид.

Отек может развиваться в легких, подкожной клетчатке, внутренних органах. Быстрая, в течение нескольких часов, прибавка массы тела у больного сахарным диабетом требует немедленного снижения доз инсулина и коррекции инфузионной терапии.

Липодистрофии появляются в местах инъекций инсулина. Для их профилактики требуется часто менять места введения инсулина, пользоваться атравматическими иглами, очищенными препаратами.

Прогноз

В настоящее время излечение больного СД невозможно, но следует стремиться к стойкой компенсации, которая достижима при постоянном контроле сахарного диабета, коррекции инсулинотерапии и диеты в домашних условиях. При длительной стойкой компенсации прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный; он значительно ухудшается при наличии сосудистых осложнений.

Разработка новых направлений в лечении сахарного диабета, во-первых, связана с совершенствованием методов введения инсулина (шприц-ручка, биостатор, микродозаторы инсулина), во-вторых, с трансплантацией поджелудочной железы или островковых клеток, в-третьих, с попытками иммунокорректирующей терапии, дающей обнадеживающие результаты у взрослых больных.

Профилактика

Профилактика СД I типа заключается в выделении и обследовании детей «группы риска». Это сибсы больных СД I типа, носители определенных гаплотипов HLA. Обследование заключается в периодическом определении антител к островковым клеткам поджелудочной железы в сочетании с исследованием глюкозы натощак и в ходе СПТГ. Обсуждают возможность скрининга СД I типа, основанного на совокупности иммунологических и метаболических тестов. Появились первые сообщения о попытке превентивной иммунокорректирующей терапии.

Повышенная степень риска в отношении СД II типа имеется у сибсов больных, пациентов с ожирением, матерей, родивших детей с массой более 4,5 кг. Профилактика СД II типа заключается в профилактике и лечении ожирения, рациональном питании, активном образе жизни. Ранняя диагностика возможна при регулярном (1 раз в год) контроле глюкозы крови и мочи, проведении СПТГ, исследовании гликозилированного гемоглобина.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение — увеличение массы тела на 10% и более от максимальной по росту и полу за счет жировой ткани. Частота ожирения у детей колеблется от 5–8% у дошкольников до 20–22% у детей школьного возраста. Девочки имеют ожирение в 2–5 раз чаще, чем мальчики.

Этиология

Ожирение всегда развивается в результате повышенного поступления пищи и сниженного расхода энергии. Ведущее значение в формировании по-

ложительного энергетического баланса имеют генетически детерминированные особенности обмена: строение жировой ткани, например, повышенное количество адипоцитов и ускоренная дифференцировка их из фибробластов вследствие повышенной активности белков C/EB β , определяющих дифференцировку адипоцитов или peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) — рецепторов к ним; врожденная повышенная активность ферментов липогенеза и сниженная — липолиза, повышение образования жира из глюкозы при дефекте разделяющего протеина-2; сниженное образование в адипоцитах белка лептина (фактор, тормозящий центр голода в гипоталамусе) или дефект рецепторов к нему.

Определенную роль в развитии ожирения имеют генетически детерминированные особенности обмена моноаминов в мозге, регулирующих пищевое поведение: норадреналин, γ -аминомасляная кислота увеличивают, а дофамин, серотонин — снижают аппетит. На потребление пищи влияют пептиды мозга (опиоиды, соматолиберин, кортиколиберин, дипептид-цикло, длительно подавляющий аппетит дериват тиролиберина и др.).

В реализации ожирения важное значение имеют внешние факторы: привычка к перееданию, насильственное кормление, избыточное количество углеводов и молока в пище, гиподинамия, иногда вынужденная при заболеваниях.

Ожирение может развиваться при заболеваниях эндокринных желез (гиперинсулинизм, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм), нарушении функции вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит и насыщение, при гипоксических, травматических, в том числе перинатальных поражениях мозга, опухолях, инфильтративных и воспалительных заболеваниях ЦНС, сопровождающихся булимией.

Патогенез

Патогенез ожирения не зависит от его причины. Относительный или абсолютный избыток пищи, особенно богатой углеводами, приводит к гиперинсулинизму. Инсулин, являясь главным липогенетическим гормоном, способствует синтезу триглицеридов в жировой ткани, а также оказывает анаболический эффект (ускорение роста, дифференцировки жировой и костной ткани). Избыточное накопление жира сопровождается вторичным изменением функции гипоталамуса — повышением секреции АКТГ и гиперкортицизмом, нарушением чувствительности вентромедиальных и вентролатеральных ядер к сигналам голода и сытости, перестройкой функции других эндокринных желез, центров терморегуляции, регуляции АД, нарушением секреции нейропептидов и моноаминов ЦНС, пептидов желудочно-кишечного тракта и т. д.

Вторичное ожирение при эндокринных заболеваниях может быть следствием эндогенной или экзогенной гиперинсулинемии (инсулома, гиперкортицизм, хроническая передозировка инсулина при сахарном диабете), недостатка гормонов, усиливающих липолиз (гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипогонадизм).

Клиника

Выделяют *первичное* (конституционально-экзогенная, экзогенная, гипоталамическая и смешанная формы) и *вторичное* (при эндокринных заболеваниях) ожирение, а также наследственные синдромы с ожирением.

Конституционально-экзогенное ожирение (рис. 111) развивается обычно в раннем возрасте, но может проявиться у подростков или у взрослых. Нередко ребенок рождается с крупной массой тела. У 60–85% больных родители или другие родственники имеют избыточную массу тела. Распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, избыток массы тела редко превышает 50%, кожа нежная, эластичная. Дети, как правило, опережают сверстников в росте, имеют нормальный интеллект, физически активны. Течение заболевания может быть стабильным, но в периоде полового созревания у части больных, обычно у девочек, отмечается прогрессирование ожирения и развитие вторичного диэнцефального синдрома: быстро нарастает масса тела, появляются розовые, затем белые стрии на коже бедер, груди, живота, фолликулез, транзиторная, а в последующем постоянная артериальная гипертензия, головные боли, нарушения менструального цикла, а у мальчиков — задержка полового развития. Для мальчиков пубертатного возраста более характерно регрессирующее течение заболевания.

Экзогенное (алиментарное, гиподинамическое) ожирение развивается у детей без наследственной предрасположенности при явном перекорме и/или вынужденном ограничении подвижности. Устранение причин приводит к нормализации веса.

Гипоталамическое (диэнцефальное) ожирение обычно диагностируют в 5–6-летнем возрасте. В анамнезе часто отмечают осложненное течение перинатального периода (внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная родовая травма, неонатальная гипогликемия). В первые месяцы жизни ребенок плохо прибавляет в массе тела, аппетит снижен, нередко его кормят во сне, насильно. Могут быть гиперовзбудимость, срыгивания, рвоты, нарушения ритма сна и бодрствования. Во втором полугодии жизни обычно аппетит повышается, больной начинает хорошо, затем избыточно прибавлять массу тела, скорость роста увеличена. В 3–5 лет формируется ожирение, которое к 8–10-летнему возрасту достигает III–IV степени.

Гипоталамическое ожирение может развиваться в любом возрасте через несколько месяцев после черепно-мозговой травмы, наркоза, инфекции ЦНС, вследствие опухоли гипоталамических отделов мозга.



Рис. 111. Конституционально-экзогенное ожирение II степени у девочки 12 лет. Длина тела 156 см, масса тела 68 кг, избыток массы тела 47,8%.



Рис. 112. Гипоталамическое ожирение III степени у мальчика 12 лет. Длина тела 153 см, масса тела 76 кг, избыток массы тела 85,4%.



Рис. 113. Церебральное ожирение IV степени у мальчика 14 лет, развившееся в течение 12–15 мес после перенесенного энцефалита. Длина тела 168 см, масса тела 195 кг, избыток массы тела 268,6%.

Типичным симптомом гипоталамического ожирения является булимия. Характерно неравномерное распределение подкожного жира: на животе в виде «фартука», в области VII шейного позвонка, на груди (рис. 112). Кожа цианотичная, с мраморностью, фолликулезом на наружной поверхности бедер, плеч, ягодицах. Имеются розовые стрии, гиперпигментация на шее, в подмышечных, паховых складках. АД повышено, часто асимметрично, имеются нарушения терморегуляции. Больные жалуются на головные боли, слабость, сонливость, боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и даже в покое. В периоде полового созревания возможны разнообразные его нарушения (задержка полового развития, синдром неправильного пубертата, нарушения менструального цикла). Диэнцефальное ожирение без лечения всегда прогрессирует.

Смешанную форму ожирения диагностируют у больных с отягощенной наследственностью и клиникой диэнцефального ожирения. Именно этот вариант ожирения среди других форм диэнцефального ожирения встречается чаще всего.

Иногда ожирение, развившееся в результате поражения ЦНС, сочетается с тяжелой неврологической патологией, нарушением интеллекта. Как правило, причиной этого варианта заболевания (*церебральное ожирение*) является обширная травма головы, опухоль, инфекционное поражение мозга (рис. 113).

Редкие формы ожирения могут быть обусловлены врожденным дефектом гипоталамуса в результате генетических нарушений. *Синдром Прадера–Вилли* (делеция 15q11-q13 отцовского происхождения или материнская дисомия 15-й хромосомы) характеризуется выраженной мышечной гипотонией и гипорефлексией в периоде новорожденности. После 2–3-месячного возраста появляется полифагия, в 1–3 года — ожирение. Типична олигофрения, гипогонадизм, низкий рост, страбизм, миопия, остеопения, маленькие размеры кистей и стоп, гипопигментация волос, кожи, радужки, высокий болевой порог, инсулин-независимый сахарный диабет (рис. 114).



Рис. 114. Синдром Прадера–Вилли у мальчика 6 лет.

При *синдроме Барде–Бидля* (аутосомно-рецессивный тип наследования, дефект локализован на 16 хромосоме, возможно, 11q13 и 15q22) ожирение развивается с раннего возраста. Типичны булимия, олигофрения, полидактилия (синдактилия), гипогонадизм, пигментная ретинопатия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, сахарный диабет, хронический гепатит).

Синдром Альстрема (аутосомно-рецессивный тип наследования) характеризуется ожирением с раннего возраста. Уже на первом году появляются нистагм, светобоязнь, пигментный ретинит, приводящий к слепоте в 7–8 лет, нейросенсорная глухота. В периоде полового созревания развиваются ИНСД, почечная недостаточность, низкорослость. Половое созревание нормальное, интеллект не нарушен.

При лабораторном исследовании у больных ожирением нередко обнаруживают гиперлипидемию, гиперхолестеринемию. Уровень инсулина в крови всегда повышен, но возможна относительная инсулиновая недостаточность. СПТГ часто носит уплощенный характер, иногда выявляют нарушения толерантности к углеводам или ИНСД (см. раздел «Сахарный диабет»).

Осложнения ожирения наиболее вероятны у подростков и взрослых, заболевших в детстве. Это чаще всего атеросклероз, приводящий к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, миокардиодистрофия, гипертензия, желчнокаменная болезнь, инсулиннезависимый сахарный диабет, поражение опорно-двигательного аппарата, мышечные атрофии, нарушение функции почек, репродуктивной системы, бесплодие.

Диагноз

Диагноз ожирения основан на измерении массы тела, сопоставлении ее со средним табличным показателем для ребенка данного возраста, пола и длины тела и расчете (в %) ее дефицита или избытка. Ожирение I степени диагнос-

тируют при избытке массы тела 15–24%, II степени — 25–49%, III степени — 50–99% и IV степени — более 100%. Можно оценить соответствие массы тела длине при помощи центильных таблиц и кривых. Однако в обоих случаях без визуального осмотра больного невозможно судить, за счет какой составляющей произошло нарушение массы тела — избытка жировой, мышечной, костной массы, массы внутренних органов или нескольких компонентов одновременно. Поэтому для оценки количества жировой ткани в организме используют более точные методы, например, калиперометрию. Этот метод основан на измерении толщины подкожно-жировой складки при помощи калиперметра на нескольких стандартных участках тела и расчете жировой массы по формулам.

Толщину подкожно-жировой складки можно измерить аппаратом для УЗИ-исследования и даже при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии, однако эти методы используют в основном для научных исследований.

Более простой способ оценки соответствия массо-ростовых показателей — это определение индекса массы тела (ИМТ) — *индекс Кетле*:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{длина тела}^2 \text{ (м)}.$$

Рекомендованные нормы ИМТ — от 18,5 до 24,9 кг/м² соответствуют тем значениям, при которых наблюдается наименьшая смертность и заболеваемость.

Согласно одобренной ВОЗ классификации, ИМТ < 18,5 соответствует недостаточной массе тела, 18,5–24,9 — нормальной, 25–29,9 — избыточной, 30 и выше — ожирению.

В табл. 182 приведены значения ИМТ в соответствии с длиной и массой тела, которые можно использовать для диагностики ожирения у взрослых и детей с длиной тела более 145 см.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз различных форм ожирения основан на характерных анамнестических и клинических данных. Лабораторное обследование проводят с целью выявления осложнений и исключения интракраниальных образований. Обязательным для всех больных является оценка состояния углеводного обмена, включая проведение СПТГ, краниография, исследование глазного дна и полей зрения, а при необходимости — компьютерной томографии мозга.

Для уточнения характера поражения ЦНС рекомендуют проведение диэнцефальных проб (термотопография, рефлекс Щербака и др.), ЭЭГ. Дифференциальный диагноз с синдромом Иценко—Кушинга у больных с ожирением и задержкой роста требует определения экскреции 17-ОКС с мочой, уровня и суточного ритма АКТГ и кортизола в крови, а для исключения гипогонадизма — 17-КС, гонадотропинов, тестостерона.

Таблица 182

Индекс массы тела в зависимости от массы и длины тела*

Длина тела (см)	Индекс массы тела (кг/м ²)													
	19	20	21	22	23	24	25	26	28	29	30	35	40	
	Масса тела (кг)													
145	41	43	45	47	50	52	54	56	58	60	62	64	75	86
147	42	45	47	49	51	54	56	58	60	62	64	67	78	89
150	44	46	48	50	53	55	58	60	62	64	67	69	80	92
152	45	48	50	52	55	57	59	62	64	67	69	71	83	95
155	47	49	52	54	57	59	61	64	66	69	71	74	86	98
157	48	51	53	56	59	61	63	66	68	71	73	76	89	101
160	49	52	55	58	60	63	65	68	71	73	76	78	92	104
162	51	54	57	59	62	65	67	70	73	76	78	81	94	108
165	53	56	59	61	64	67	70	72	75	78	81	84	97	111
167	54	57	60	63	66	69	72	75	77	80	83	86	100	115
170	56	59	62	65	68	71	74	77	80	83	86	89	103	118
172	58	61	64	67	70	73	76	79	82	85	88	91	106	121
175	59	63	66	69	72	75	78	81	85	88	91	93	109	125
177	61	64	67	71	74	77	81	84	87	89	90	94	97	129
180	63	66	69	73	76	80	83	86	90	93	96	99	106	132
182	65	68	72	75	78	82	85	89	92	95	99	102	119	136
185	67	70	73	77	81	84	87	91	94	98	101	105	122	140
187	68	72	76	79	83	86	90	94	97	101	104	108	126	144
190	70	74	77	81	85	89	92	96	99	104	107	111	129	148

* В первом вертикальном столбце приведена длина тела, в верхней горизонтальной строке — ИМТ. Найдите соответствующую длину тела. Далее двигаясь по ряду вправо, найдите показатель массы тела. Число сверху колонки и есть ИМТ.

Лечение

Основным методом лечения ожирения является диетотерапия. При I–II степени ожирения ограничивают калорийность на 20–30%, при III–IV степени — на 45–50%. Снижение калорийности пищи осуществляют за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и жиров. Из рациона больного исключают крупы, мучные, макаронные, кондитерские изделия, картофель. Ограничивают ржаной хлеб (не более 100 г в сутки для ребенка школьного возраста), сахар в пределах 10–15 г (при нарушении СПТГ сахар исключают), сливочное и растительное масла 10–15 г. Мясные, рыбные, молочные продукты должны быть пониженной жирности. Количество белка в диете сохраняют в пределах нормы. Для ребенка школьного возраста такая диета содержит 80–100 г белка, 60–70 г жира, 180–200 г углеводов и 1400–1500 ккал. Кормить больного следует не реже 4–5 раз в день.

Для лучшей адаптации к гипокалорийной диете детям старшего возраста можно использовать препараты метилцеллюлозы (Диетрин по одной капсуле до завтрака) в течение 2–3 мес. Анорексигенные препараты также рекомендуют только подросткам старше 14 лет. На фоне диеты необходим прием вита-

минов, особенно жирорастворимых. Большое значение имеют лечебная физкультура, двигательный режим, водные процедуры.

При любой форме ожирения, если существует хотя бы малейшая возможность, следует лечебными мероприятиями попытаться оказать влияние на этиологический фактор заболевания, необходима санация очагов инфекции. Больным со вторичным ожирением помимо диетотерапии проводят лечение основного заболевания.

Профилактика ожирения сводится к организации рационального вскармливания и двигательного режима детей с самого раннего возраста.

Прогноз

Прогноз во многом зависит от этиологического фактора, формы и степени ожирения, а также от наличия осложнений. При упорном лечении он может быть вполне благоприятным.

БОЛЕЗНИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗИРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипопитуитаризм (гипофизарный нанизм, гипоталамический нанизм)

Гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное недостаточностью соматотропного гормона (СТГ), проявляющееся у детей значительной задержкой роста. Абсолютная или частичная недостаточность СТГ может развиваться не только вследствие патологии гипофиза, но и при нарушении гипоталамической регуляции его секреции, дефектах биосинтеза СТГ, снижении чувствительности периферических тканей к гормону. У части больных обнаруживают изолированный (абсолютный или частичный) дефицит СТГ, но в большинстве случаев имеется недостаточность и других гормонов гипофиза в разных сочетаниях, что приводит к формированию множества клинических вариантов заболевания с различной комбинацией эндокринных и обменных нарушений.

Заболеваемость по данным разных авторов колеблется от 1 : 3000–5000 до 1 : 30 000 населения. У мальчиков гипопитуитаризм диагностируют в 8–10 раз чаще, чем у девочек.

Этиология

Этиология гипопитуитаризма представлена в табл. 183.

Наиболее частой причиной гипопитуитаризма считают деструктивные изменения в гипоталамусе или гипофизе, возникающие в результате травмы, в

Таблица 183

Этиологическая классификация гипопитуитаризма

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ
<p>1. Наследственный</p> <p>А. Патология гена гормона роста</p> <p>1. Тип IA: (ihg-тип). Мутация гена для СТГ, аутосомно-рецессивный тип наследования, ген локализован на длинном плече 17-й хромосомы.</p> <p>2. Тип IB: Мутация гена для СТГ-релизинг-гормона, аутосомно-рецессивный тип наследования, ген локализован на 20-й хромосоме.</p> <p>3. Тип II. Аутосомно-доминантный тип наследования.</p> <p>4. Тип III. X-сцепленная рецессивная форма наследования.</p> <p>Б. Множественная недостаточность аденогипофиза</p> <p>1. Патология (мутации) гипофизарного транскрипторного фактора-1 (Pit-1); ген локализован на коротком плече 2-й хромосомы.</p> <p>2. Дефект гена Prop-1.</p> <p>В. Патология (мутации) СТГ-релизинг-гормон рецепторного гена</p>
<p>2 Врожденные пороки развития гипоталамо-гипофизарной системы</p> <p>А. Пороки развития срединной трубки (анэнцефалия, голопроэнцефалия, септооптическая дисплазия и др.).</p> <p>Б. Пороки развития гипофиза (аплазия, гипоплазия, эктопия)</p>
ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ
<p>1. Травма (черепно-мозговая травма, в том числе родовая, геморрагический инфаркт, хирургическое повреждение).</p> <p>2. Опухоли гипоталамуса, гипофиза или других отделов мозга (краниофарингиома, гамартрома, нейрофиброма, герминома, глиома зрительного нерва, аденома гипофиза и др.).</p> <p>3. Инfiltrативные и инфекционные заболевания мозга (гистиоцитоз X, саркоидоз, гемохроматоз, туберкулез, токсоплазмоз, вирусный или бактериальный менингит, энцефалит, аутоиммунный гипофизит и др.).</p> <p>4. Облучение головы и шеи (лейкоз, опухоли глаз, уха и др.).</p> <p>5. Последствия химиотерапии.</p> <p>6. Функциональный (конституциональная задержка роста и полового развития, психосоциальная депривация)</p>
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СТГ
<p>1. Патология (мутации) СТГ-рецепторного гена — синдром Ларона, аутосомно-рецессивный тип наследования.</p> <p>2. Биологически неактивный СТГ.</p> <p>3. Недостаточность ИРФ-I (инсулиноподобного фактора роста I) — карликовость африканских пигмеев.</p> <p>4. Резистентность к ИРФ-I.</p>

том числе родовой, кровоизлияния, гипоксии. Не менее 80% больных рождаются в тазовом предлежании, с помощью щипцов, с кровотечением в родах, в тяжелой асфиксии. У 5–10% — деструкция гипофиза обусловлена краниофарингиомой или другими опухолями или инфильтративными процессами ЦНС. Ввиду неизбежности этих поражений, как правило, возникает множественная гормональная недостаточность.

Врожденная гипоплазия или аплазия гипофиза или гипоталамуса обычно сочетается с пороками развития, которые могут стать причиной летального исхода в раннем возрасте, но при легких дефектах и у сибсов умерших больных задержка роста может быть обусловлена гипофункцией гипофиза.

Изолированная аплазия гипофиза встречается редко. Генетические дефекты синтеза СТГ или соматолиберина выявляют у 10–15% больных гипофизарным нанизмом.

Патогенез

Недостаточность СТГ приводит к снижению синтеза в печени, почках и других органах соматомедина С или инсулиноподобного фактора роста I (ИРФ I), который непосредственно стимулирует синтез белка и деление хрящевых клеток, рост соединительной ткани, связок, суставов, кожи, недифференцированных клеток крови, периферических нервов и др. В результате резко задерживается рост скелета, мышц, внутренних органов, снижается их функция. Снижается утилизация глюкозы, тормозится липолиз, глюконеогенез. Снижение секреции гонадотропинов, ТТГ, АКТГ или соответствующих рилизинг-гормонов приводит к снижению функции щитовидной железы, надпочечников, гонад.

Клиника

Клиника *врожденного гипопитуитаризма* в раннем возрасте не специфична. Родители, как правило, среднего роста, но в части семей есть низкорослые родственники или больные с гипопитуитаризмом. Рост ребенка при рождении обычно средний, иногда умеренно задержан. У мальчиков могут быть уменьшены размеры полового члена, а у девочек — гипоплазия малых половых губ. В периоде новорожденности характерны апноэ, судороги, гипотония, гипогликемии, пролонгированная желтуха.

Скорость роста у детей при выраженной недостаточности СТГ обычно ниже 3 центилей и не превышает 2–3 см в год, но при частичном дефиците гормона может соответствовать нижней границе нормы, поэтому точнее оценить этот показатель следует по таблицам. Коэффициент стандартного отклонения скорости роста при недостаточности СТГ чаще — 3 и ниже. Существенное отставание длины тела и скорости роста диагностируют обычно через 2–3 года от начала заболевания, то есть при врожденном гипопитуитаризме задержка роста становится очевидной через несколько лет после рождения, хотя снижение скорости роста выявляют раньше. Типичным является отставание «костного возраста» от паспортного и соответствие «возрасту по длине тела».

Задержку роста приблизительно у половины детей замечают к концу первого года жизни, у остальных — к 2–4-летнему возрасту. Больные жалуются на зябкость, снижение мышечной силы, головные боли, особенно по утрам, сниженный аппетит. При абсолютном дефиците СТГ ребенок имеет типичный внешний вид: голова круглая, лицо короткое и широкое (рис. 115). Задержано закрытие родничков черепа иногда до 2–3 лет. Лобная кость выступает вперед, корень носа седловидной формы, западает, нос маленький, резко выражены носогубные складки. Нижняя челюсть и подбородок недоразвиты, задерживается прорезывание зубов. Шея короткая, голос высокий, маленькие кисти и стопы. Телосложение инфантильное, кожа суховатая, дряблая, с желтоватым оттенком. Подкожный жировой слой часто развит избыточно, особенно у детей старшего возраста, распределен по женскому типу. Мышцы развиты слабо. АД с тенденцией к снижению, при стрессовых ситуациях возможны обмороки. Гонады и наружные гениталии уменьшены, вторичные по-

ловые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют. У половины больных по утрам бывают гипогликемии с умеренными или значительными, вплоть до судорог, клиническими симптомами. Больные имеют нормальный интеллект, но обладают замкнутым, стеснительным или агрессивным характером. У части больных могут отмечаться симптомы надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза, но иногда они проявляются лишь в стрессовых ситуациях.

При частичном дефиците СТГ степень отставания в росте и выраженность остальных симптомов заболевания могут быть умеренными.

Гипопитуитаризм вследствие врожденной аплазии или гипоплазии гипофиза часто сочетается с пороками лица и головы: анэнцефалией, циклопией, орбитальным гипертелоризмом, септооптической дисплазией, единственным центральным резцом верхней челюсти, расщеплением надгортанника, расщелиной губы или неба, недостаточностью диафрагмы турецкого седла. У этих больных, как правило, бывает внутриутробная задержка роста и скорость роста снижена с первых месяцев жизни, имеются множественные стигмы дисэмбриогенеза, иногда — задержка психомоторного развития.

Приобретенные формы гипофункции гипофиза развиваются в любом возрасте, чаще в периоде новорожденности, и тогда ведущим симптомом может быть неонатальная гипогликемия. Длина тела ребенка при рождении средняя и низкорослость выявляют через 1–2 года после начала заболевания. Сохраняются инфантильные пропорции тела, возникает астения, снижаются прибавки массы тела, повышается чувствительность к холоду. Половое созревание не наступает, а если уже началось — регрессирует. Иногда появляются симптомы несахарного диабета. Если причина заболевания — опухоль, нарастают неврологические симптомы: головная боль, рвота, нарушение зрения, сна. Примерно у половины детей задержка роста предшествует появлению неврологических расстройств.

Диагноз

Диагноз гипопитуитаризма основан на анализе анамнестических и клинических данных. Задержка роста более 3 СО (ниже 3 центиля) со значитель-



Рис. 115. Гипопитуитаризм у мальчика 13 лет. Длина тела 111 см, отстает от средних показателей на 5,8 СО (стандартных отклонения), то есть ниже 3 центилей, скорость роста без лечения 1–2 см/год, «костный возраст» соответствует 5 годам. Масса тела 21,6 кг.

ным, пропорциональным степени низкорослости, отставанием «костного возраста», особенно в сочетании с аномалиями развития средней части лица с большой вероятностью указывают на гипопитуитаризм.

Определение СТГ в крови натошак, как и в любой случайной пробе крови, диагностического значения не имеет. В соответствии с современными требованиями, диагноз гипопитуитаризма должен быть подтвержден при помощи минимум двух медикаментозных тестов — с инсулином, клонидином, дофамином, аргинином или других (см. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии /ред. Н. П. Шабалов.— СПб.: Спец. лит. — 1996.). В оценке результатов медикаментозных стимуляционных тестов принято придерживаться следующих нормативов: соматотропная недостаточность считается доказанной, если ни в одной из проб крови в ходе двух стимуляционных тестов уровень СТГ не превышает 7,0 нг/мл. Показатели от 7 до 10 нг/мл принято считать сомнительными или свидетельствующими о частичной недостаточности СТГ и требующими перепроверки, а уровень СТГ в любой пробе крови 10 нг/мл и выше исключает соматотропную недостаточность.

Исследование базальных уровней ИРФ-I и ИРФСБ-3 в крови, особенно у детей старше 5 лет, можно использовать в амбулаторных условиях в качестве критерия для отбора детей с подозрением на соматотропную недостаточность для проведения стимуляционных тестов.

Учитывая довольно высокую вероятность сочетания соматотропной недостаточности и дефицита других тропных гормонов гипофиза, исследуют базальные уровни ТТГ, свободного T_4 (или общих T_3 и T_4), ПРЛ, АКТГ, кортизола, а у детей пубертатного возраста — ЛГ, ФСГ и половых гормонов в крови. Следует помнить, что при некомпенсированном гипотиреозе и гипогонадизме (у подростков) возможно выявление сниженных уровней СТГ и в отсутствие гипопитуитаризма, поэтому перед проведением функциональных проб рекомендуют начать заместительную терапию соответствующими гормонами. Заключительный этап диагностики гипопитуитаризма проводят в специализированном эндокринологическом стационаре.

Дифференциально-диагностические критерии различных форм соматотропной недостаточности и нечувствительности к СТГ приведены в табл. 184.

Рутинные методы исследования недостаточны для диагностики гипопитуитаризма, хотя их используют как вспомогательные. При дефиците СТГ обычно выявляют гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, анемию, гипогликемию натошак, снижение суточной экскреции 17-КС и 17-ОКС с мочой. Рентгенологически длинные кости скелета тонкие, слабо минерализованы, поздно появляются центры окостенения («костный возраст» отстает от паспортного).

Только в редких случаях гипопитуитаризма, вызванного деструктивным процессом, на краниограммах можно увидеть расширение турецкого седла, эрозию его стенок, супра- или интраселлярно расположенные кальцификаты. Чаще даже при наличии объемного образования или деструкции мозга рент-

Таблица 184

Дифференциальный диагноз различных форм гипопитуитаризма

Тип нанизма	Уровни в крови		Результаты функциональных проб		Результат лечения СТГ
	СТГ	ИРФ-I	Реакция СТГ на СТГ-РГ	Реакция ИРФ-I на СТГ	
Наследственные:	↓	↓			
тип IA	↓	↓	отр.	+	отр.
тип IB	↓	↓	+	+	+
тип II	↓	↓	отр.	+	+
тип III	↓	↓	+	+	+
Врожденный и приобретенный:					
гипоталамический	↓	↓	+	+	+
гипофизарный	↓	↓	отр.	+	+
Нанизм Ларона	↑	↑	+	отр.	отр.
Биологический неактивный СТГ	N	↓, N	отр.	+	+
Карликовость пигмеев	N, ↑	↑	+	отр.	отр.
Резистентность к ИРФ-I	N, ↑	↑	+	+	отр.

генологически нарушений выявить не удастся. Поэтому в план обследования больного, особенно если причина гипопитуитаризма не ясна, обязательно включают МР-томографию мозга, позволяющую выявить опухоли, инфильтративные образования, пороки развития и другую патологию гипофиза и гипоталамуса.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз гипопитуитаризма проводят с многочисленными задержками роста (табл. 184, 185).

Лечение

Заместительную терапию гормоном роста, полученным на основе ДНК-рекомбинантной технологии (Humatrope фирмы Lilly, США, Genotropin фирмы Pharmacia, Швеция, Saizen фирмы Serono, Швейцария, Norditropin фирмы Novo-Nordisk, Дания), проводят при доказанной недостаточности СТГ с момента подтверждения диагноза в дозе 0,07–0,1 ЕД/кг в сутки (0,5–0,7 МЕ/кг в неделю), вводя препарат ежедневно или 6 раз в неделю подкожно, длительно, до закрытия зон роста или достижения социально приемлемого роста. В настоящее время показана целесообразность пожизненного лечения препаратами соматотропина, однако высокая стоимость препаратов ограничивает возможность их длительного использования.

Больным с интракраниальными опухолями терапию начинают после нейрохирургического или лучевого лечения. Препараты соматотропина противопоказаны при злокачественных новообразованиях, прогрессирующем росте интракраниальных опухолей.

Дифференциальный диагноз основных форм задержки роста

Заболевания	Длина тела родителей	Длина тела при рождении	Скорость роста	Половое созревание	Костный возраст	Телосложение	Уровни СТГ в крови
Гипопитуитаризм	Чаще средняя	Чаще средняя	Замедлена с первого года жизни	Замедлено	Отстает значительно	Инфантильное	Снижены
Врожденный гипотиреоз	Средняя	Средняя	Замедлена с первых месяцев жизни	»	»	Диспропорциональное	Снижены базальные, нормальные стимулированные
Конституциональная низкорослость	Ниже средней	»	Нижняя граница нормы	Среднее	Равен паспортному	Пропорциональное	Нормальные
Конституциональная задержка роста	Средняя, в детстве замедленный	»	Замедлена в пубертате	Задержано	Отстает умеренно	То же	Умеренно снижены
Психосоциальная низкорослость	Средняя	Средняя	Замедлена в любом возрасте	Задержано	Отстает умеренно	Пропорциональное. Есть дефекты ухода и питания	Умеренно снижены
Соматогенная задержка роста	»	Средняя или низкая	Замедлена с начала заболевания	»	Степень отставания зависит от тяжести и длительности заболевания	Клинические и лабораторные признаки заболеваний, в том числе сердца, легких, почек, печени, ЖКТ, костной и хрящевой системы, крови, наследственные болезни обмена	Степень снижения зависит от тяжести и длительности заболевания
Примордиальный нанизм	Чаще низкая	Низкая	Замедлена с рождения	Среднее	Близок к паспортному	Пропорциональное, СДЭ, часто умственная отсталость	Могут быть нормальными, но часто нарушен суточный ритм
Гипохондроплазия	Низкая или средняя	Умеренно снижена	То же	»	То же	Диспропорциональное	Нормальные
Синдром Шерешевского—Тернара	Средняя	То же	То же	Отсутствует	»	Пропорциональное, СДЭ	Чаще нормальные

Примечание: СДЭ — стигмы дизэмбриогенеза.

Около 5% больных рефрактерны к лечению вследствие образования антител или низкой чувствительности к препаратам СТГ. В этих случаях возможно использование препаратов соматомедина. При доказанной недостаточности соматолиберина можно использовать соматотропин-релизинг-гормон методом пульсирующего введения каждые 3 ч.

При недостаточности ТТГ назначают тиреоидные гормоны в полных заместительных дозах. Наличие надпочечниковой недостаточности вследствие

дефицита АКТГ — показание для назначения кортизона в дозе не более 10–15 мг/м² в сутки. Заместительную терапию половыми гормонами начинают обычно при костном возрасте более 12 лет. Лечение любыми гормонами при необходимости проводят пожизненно.

Симптоматическая терапия (анаболические стероиды, нестероидные анаболизанты, витамины курсами) показана при отсутствии эффекта заместительной терапии.

Прогноз

Прогноз у большей части больных при рано начатом (до 5–7 лет) и правильно проводимом лечении вполне благоприятный — дети достигают среднего роста 160–175 см. Однако им целесообразно проводить пожизненную гормональную заместительную терапию, позволяющую компенсировать нарушения обмена и добиться улучшения качества жизни. При начале лечения после 10–12 лет, а также отсутствии регулярной заместительной терапии, часто не удается достичь социально приемлемого роста. Прогноз для жизни становится серьезным при наличии интракраниальных опухолей.

Несахарный диабет

Несахарный диабет характеризуется полиурией и полидипсией в результате недостаточности антидиуретического гормона гипофиза (АДГ, вазопрессина) или сниженной чувствительности почечных канальцев к нему.

Этиология

Несахарный диабет развивается при поражении любого генеза супраоптических, паравентрикулярных ядер гипоталамуса, нейрогипофизарного тракта или воронки гипофиза. Поражение задней доли гипофиза может сопровождаться транзиторным несахарным диабетом. В 75–80% случаев причиной несахарного диабета являются опухоли, локализующиеся над турецким седлом (краниофарингиомы, глиомы). Ретикулогистиоцитоз X (ксантоматоз) у 25–50% больных сопровождается несахарным диабетом. Более редкие причины — энцефалит, туберкулезный менингит, травма, особенно перелом основания черепа, поражение электрическим током, переохлаждение. Ввиду неизбирательности поражения, несахарный диабет редко бывает изолированным, чаще сочетается с другими эндокринными нарушениями (гипопитуитаризмом, гигантизмом, адипозо-генитальной дистрофией, преждевременным половым развитием).

Известны наследственные (аутосомно-доминантная и сцепленная с X-хромосомой) формы, обусловленные дефектом или отсутствием гена АДГ, DIDMOAD-синдром (сахарный диабет, несахарный диабет, атрофия зрительных и слуховых нервов). Заболевание может проявляться в периоде новорожденности у детей, перенесших тяжелую гипоксию, при внутрижелудочковых

кровоизлияниях, менингитах, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы В, листериозном сепсисе.

$U^{1/4} - 1/5$ больных причина несахарного диабета остается неизвестной (идиопатический несахарный диабет), однако у половины из них обнаруживают антитела к мембране АДГ-секретирующих клеток, что дает основание предполагать иммунный генез заболевания.

Нефрогенный несахарный диабет развивается вследствие нечувствительности почечных канальцев к АДГ. В детском возрасте чаще встречаются врожденные формы с аутосомно-рецессивным или сцепленным с X-хромосомой типом наследования, реже — приобретенные при тяжелых хронических заболеваниях почек.

Патогенез

Недостаточность АДГ приводит к полиурии с низкой относительной плотностью мочи, повышению осмолярности плазмы, полидипсии. При лишении воды в течение нескольких часов может развиваться гиперосмолярная дегидратация.

Клиника

Заболевание, проявившееся в раннем возрасте, характеризуется полиурией и жаждой, которые часто остаются незамеченными. На первый план выступают симптомы, появляющиеся после перерыва в кормлении либо более или менее длительного лишения воды: беспокойство, гипертермия, рвота, судороги, коллапс, быстрая потеря массы тела. Ребенок плохо растет, имеет низкие прибавки массы тела, отстает в психомоторном развитии.

Для более старших детей типичны невыносимая жажда, энурез, анорексия, отставание в массе тела, сухость кожи. Дегидратация возникает только при намеренном лишении воды в течение нескольких часов. Характерны психические и эмоциональные нарушения: головные боли, раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность.

Если заболевание вызвано опухолью или любым органическим поражением мозга, как правило, можно обнаружить другие эндокринные нарушения (гипотиреоз, гипопитуитаризм, преждевременное или задержанное половое развитие, ожирение или кахексию). У большинства таких больных именно несахарный диабет бывает первым проявлением заболевания, а другие эндокринные и неврологические нарушения (головная боль, нарушение зрения, рвота и пр.), а также рентгенологические признаки внутричерепных опухолей могут появиться через 1–4 года.

Диагноз

Диагноз несахарного диабета верифицируют по снижению концентрационной способности почек при отсутствии нарушения других почечных функций. Суточный диурез обычно составляет 4–10 л, при удельной плотности мочи в пределах 1,000–1,005. Лишение воды в течение 3 ч приводит к повы-

Таблица 186

Дифференциальная диагностика несахарного диабета

Показатель	Несахарный диабет		Психогенная полидипсия
	Церебральный	Нефрогенный (канальцевый)	
Осмолярность (мОсм/кг)			
плазмы	Нормальная или повышенная (285–320)	Нормальная или повышенная (285–320)	Сниженная (270–290)
мочи	Сниженная (<200)	Сниженная (<200)	Сниженная (<200)
Относительная плотность мочи	1,000–1,005	1,000–1,005	1,000–1,005
Концентрационный тест			
Осмолярность			
плазмы	Повышается	Повышается	Повышается умеренно
мочи	Не меняется	Не меняется	Повышается
Относительная плотность мочи	<1,010	<1,010	>1,010
Проба с вазопрессином			
Осмолярность			
плазмы	Снижается	Не меняется	Повышается
мочи	Повышается	То же	Умеренно повышается
Относительная плотность мочи	>1,010	<1,010	>1,010
Натрий плазмы	>155	>155	Нормальный

шению осмолярности плазмы, но удельная плотность мочи не повышается. Если причина несахарного диабета не ясна, проводят МРТ или компьютерную томографию мозга.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходим со всеми заболеваниями, сопровождающимися полиурией, полидипсией, снижением концентрационной способности почек: гиперкальциемией, гипокалиемией, психогенной полидипсией, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом. Врожденную или идиопатическую недостаточность вазопрессина следует дифференцировать с нефрогенным несахарным диабетом (табл.186).

Лечение

По возможности следует устранить причину заболевания. В случае обнаружения опухоли применяют хирургическое и/или лучевое лечение, при инфекционной природе заболевания — антибактериальные и противовоспалительные препараты, при гемобластозах назначают цитостатические средства. Заместительную терапию проводят препаратами вазопрессина: адиуретин 0,01% по 1–2 капле 3–4 раза в день, десмопрессин 10–15 мкг 1–2 раза в день интраназально. Дозу любого препарата корректируют в зависимости от удельной плотности мочи и диуреза (проба по Зимницкому). Не рекомендуют до-

бываться высокой относительной плотности мочи (выше 1,018–1,020) из-за возможного отека мозга.

Лечение нефрогенного несахарного диабета включает только свободный питьевой режим и добавочное назначение витаминов, препаратов калия и кальция. При тяжелом течении заболевания улучшению состояния может способствовать применение синтетического аналога вазопрессина (десмопрессин) в сочетании с индометацином, хлортиазидом или хлорпропамидом.

Прогноз

Несахарный диабет даже без лечения не представляет собой угрозы для жизни при условии свободного питьевого режима. У некоторых больных (ретикулоэндотелиоз, травма) возможна спонтанная ремиссия. Прогноз при опухолях зависит от их локализации и возможности лечения.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипотиреоз

Гипотиреоз (ГТ) — группа заболеваний, сопровождающихся сниженной продукцией тиреоидных гормонов. Может развиваться вследствие поражения щитовидной железы — *первичный ГТ*, гипофиза — *вторичный* или гипоталамуса — *третичный*, а кроме того, может быть обусловлен нечувствительностью тканей к тироксину. ГТ любого происхождения может быть врожденным и приобретенным, хотя приобретенные формы иногда только кажутся таковыми, поскольку клинически врожденный гипотиреоз не всегда проявляется в раннем возрасте.

Этиология

Этиологическая классификация ГТ приведена в табл. 187.

Частота

Частота *первичного врожденного гипотиреоза* (ВГТ) от 1 : 1700 до 1 : 5500 новорожденных. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков. У 90% больных ВГТ возникает в результате поражения зачатка щитовидной железы на 4–9-й неделях беременности. По данным сканирования у $\frac{1}{3}$ больных имеется аплазия щитовидной железы, у остальных — гипоплазия, нередко в сочетании с эктопией (в корень языка, трахею, на переднюю поверхность шеи). Причиной примерно 10% случаев ВГТ является генный дефект синтеза тиреоидных гормонов или тканевых рецепторов к ним (заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования).

Приобретенный первичный ГТ может появиться после удаления значительной части щитовидной железы, например, при диффузном токсическом зобе

Таблица 187

Этиологическая классификация гипотиреоза

Форма	Генез	Этиология
Первичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> — Порок развития щитовидной железы: аплазия, гипоплазия, эктопия в результате облучения беременной, приема радиоактивного йода, тиреостатических препаратов, аутоиммунного тиреоидита у беременной, ВУИ. — Агенезия или дисгенезия щитовидной железы наследственная. — Гипотиреоз с зобом вследствие генетических дефектов захвата и обмена йода, в том числе синдром Пендреда. — Гипотиреоз с зобом вследствие приема беременной йодидов, тиреостатиков, препаратов лития, брома и др. — Наследственная резистентность к ТТГ
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> — Аутоиммунный тиреоидит. — Иатрогенный (после тиреоидэктомии, облучения области шеи, приема йодидов, препаратов лития, кобальта, тиреостатиков и др.). — Другие тиреоидиты (микоз, вирусный и др.) — При цистинозе. — При недостаточности йода
Вторичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> — Изолированная наследственная недостаточность ТТГ. — Множественная врожденная недостаточность гипофиза
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> — Недостаточность ТТГ при травме, опухоли, воспалительном поражении гипофиза
Третичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> — Изолированная наследственная недостаточность тиролиберина. — Множественная врожденная недостаточность гипоталамуса
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> — Недостаточность тиролиберина при травме, опухоли, воспалительном поражении гипоталамуса
Нечувствительность к тиреоидным гормонам	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> — Аутосомно-рецессивная форма. — Аутосомно-доминантная форма

или эктопии, в результате аутоиммунного, вирусного, бактериального или радиационного тиреоидита.

Вторичный и третичный ГТ, как правило, являются симптомом различных заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.

У 5–10% больных ВГТ может быть *транзиторным* и обнаруживаться только при гормональном обследовании у доношенных или недоношенных новорожденных от матерей с аутоиммунным тиреоидитом, перенесших тяжелую гипоксию, сепсис, при внутричерепных кровоизлияниях.

Патогенез

Недостаток тиреоидных гормонов у плода приводит к нарушению дифференцировки мозга, уменьшению количества нейронов, нарушению миелинизации нервных волокон. Эти изменения необратимы или почти необратимы при позднем (после 4–6-недельного возраста) начале лечения. Кроме того, при ГТ

любого генеза в нейронах мозга, синапсах снижается образование нейропептидов, моноаминов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ, что выражается угнетением функции ЦНС. Снижение синтеза белка, образования энергии, накопление в тканях мюцина способствует замедлению роста и дифференцировки скелета, снижению функции гладких и скелетных мышц, кровяной системы, кожи, эндокринных желез (гипофиза, надпочечников, гонад, инсулярного аппарата), гуморального и клеточного иммунитета, активности ферментов печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

Клиника

Симптомы ГТ развиваются постепенно, особенно у детей, находящихся на грудном вскармливании, поскольку в грудном молоке содержится довольно много тиреоидных гормонов, хотя и недостаточно для полной компенсации заболевания.

Ребенок с *первичным* ВГТ чаще рождается в срок или от пролонгированной (40–42 нед) беременности с крупной, выше 4 кг, массой тела. В периоде новорожденности характерны позднее отпадение пуповинного остатка; нарастающая сонливость, адинамия, неэмоциональный крик; трудности при вскармливании (вялое сосание, сниженный аппетит, апноэ, цианоз при кормлении), дыхательные нарушения в виде шумного, стридорозного затрудненного носового дыхания, эпизодов апноэ во время манипуляций по уходу; позднее отхождение мекония, запоры, вздутие живота, пупочная грыжа. Ребенок плохо удерживает тепло, иногда бывает гипотермия ниже 35 °С, кожная складка на голове утолщенная, кожа суховатая, грубая, с мраморностью. Нередки интенсивная или пролонгированная желтуха, ранняя анемия, не поддающаяся обычному лечению. Роднички больших размеров (размеры малого родничка более 0,5 см бывают не более, чем у 3% здоровых детей). При осмотре можно обнаружить умеренную брадикардию и приглушение тонов сердца. Мюцинозный отек мышц часто имитирует их повышенный тонус.

С возрастом симптомы ГТ нарастают и достигают полного развития к 3–6-месячному возрасту (рис. 116, 117). Ребенок отстает в росте, мало прибавляет в массе тела, но из-за мюцинозных отеков никогда не выглядит истощенным. Телосложение диспропорциональное: короткие конечности, относительно длинное туловище, кисти рук широкие, с короткими пальцами. Окружность головы нормальная, глазные щели узкие, переносица широкая, плоская, веки опухшие, язык утолщенный, не помещается во рту, голос грубый, роднички закрываются поздно. Шея короткая, толстая, на туловище, над- и подключичных областях, тыльной поверхности кистей и стоп мюцинозные отеки. Зубы прорезываются поздно. Психомоторное развитие резко задержано, ребенок вялый, сонливый, адинамичный, некоммуникабельный. Границы сердца умеренно расширены, тоны глухие, брадикардия, АД снижено, может выслушиваться систолический шум, дыхание стридорозное. Живот вздут, пупочная грыжа, запоры. Кожа сухая, шершавая, холодная, у части детей — мышечные псевдогипертрофии.



Рис. 116. Первичный врожденный гипотиреоз у ребенка 7 мес. Длина тела 61 см, отстает на 3,2 СО. Масса тела — 6,7 кг, соответствует длине тела. «Костный возраст» — 1–1,5 мес.



Рис. 117. Первичный врожденный гипотиреоз у ребенка 18 мес. Длина тела 69 см, отстает на 3,0 СО. Масса тела 9,8 кг. «Костный возраст» соответствует 3–4 мес.

Щитовидная железа у абсолютного большинства детей с ВГТ гипоплазирована, что можно обнаружить при ультразвунографии или сканировании, и только у больных с наследственными формами может быть увеличена с рождения.

Манифестация легких вариантов ВГТ может происходить к 2–5-летнему возрасту и даже в периоде полового созревания. Обычно можно выявить задержку роста, полового развития, снижение интеллекта, симптомы миокардиодистрофии, запоры, сухость кожи (рис. 118).

Приобретенный первичный ГТ чаще сопровождается увеличением щитовидной железы. Соматические изменения те же, что и при врожденном, но интеллект не нарушен (рис. 119).

Изолированный гипоталамический и гипофизарный ГТ встречаются редко, чаще как симптом гипофизарного нанизма. Интеллект также не страдает.

Диагноз

Диагноз гипотиреоза верифицируют по данным исследования тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в крови. Показатели указанных гормонов в крови при различных формах ГТ приведены в табл. 188.



Рис. 118. Первичный врожденный гипотиреоз легкой степени у ребенка 8 лет 4 мес. Длина тела 107 см, отстает на 4,1 СО. Масса тела 21,6 кг, избыточная для длины на 22,7%. «Костный возраст» соответствует 3,5–4 годам.

Рис. 119. Приобретенный гипотиреоз легкой степени вследствие аутоиммунного тиреоидита, зоб II степени у мальчика 6 лет 7 мес. Длина тела 114 см, отстает на 1,1 СО, масса тела 20,5 кг. «Костный возраст» соответствует 5 годам.

Таблица 188

Диагностика различных форм гипотиреоза

Диагноз	Уровни крови у новорожденных на 3–5-й день жизни			Уровни в крови у детей старше 2 нед		
	ТТГ (мМЕ/л)	T ₄ (нмоль/л)	T ₃ (нмоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	T ₄ (нмоль/л)	T ₃ (нмоль/л)
Здоровые	<20	>77	>0,5	0,3–6,0	70–172	1,1–4,0
Первичный гипотиреоз	>40	<60	—	>10	<60	<0,5
Вторичный и третичный гипотиреоз	<0,5	<60	<0,5	<0,1	<60	<0,5
Субклинический (транзиторный) гипотиреоз	20–40	77–60 или <60	—	6–10	70–60 или <60	—

Требуется повторное исследование и проведение проб

Ввиду особой важности диагностики ВГТ до 4–6-недельного возраста, проводят скрининговое определение ТТГ и T₄ в эритроцитах капиллярной крови новорожденных, взятой из пальца на фильтровальную бумагу на 3–5-й день

жизни. При получении сомнительных или положительных результатов повторяют исследование указанных гормонов в венозной крови. Поскольку частота ложноотрицательных результатов крайне низка (1 : 500 000–750 000 исследований), риск поздней диагностики ВГТ ничтожный.

В тех районах, где нет скрининга, необходимо обследовать новорожденных, имеющих хотя бы два симптома из перечисленных выше.

Относительное значение в диагностике гипотиреоза имеет выявление гиперхолестеринемии, гиперлипидемии. Как правило, эти изменения появляются после 4–6-месячного возраста, а при легком гипотиреозе позже. Характерны изменения на ЭКГ — снижение вольтажа зубцов QRS, брадикардия. Задержку темпов окостенения на рентгенограмме лучезапястных суставов выявляют не ранее 3–4-месячного возраста. У большинства больных обнаруживают нормохромную анемию.

Дифференциальный диагноз

ВГТ в периоде новорожденности проводят с заболеваниями, сопровождающимися желтухой, анемией, энцефалопатией, гидроцефалией, кишечной непроходимостью, сепсисом, ВУИ. У более старших детей — со всеми формами задержки роста и психомоторного развития, болезнью Дауна, гипохондроплазией, мукополисахаридозом, болезнью Гиршпрунга, врожденной дисплазией тазобедренных суставов, пороками сердца, рахитом и т. д.

Лечение

Заместительная терапия показана и эффективна при любой форме гипотиреоза кроме крайне редких случаев нечувствительности тканей к тироксину. Лечение начинают с момента установления диагноза независимо от возможности лабораторного подтверждения. Допускается лечение *ex juvantibus* с периода новорожденности до 1–2-летнего возраста с последующей отменой препаратов и обследованием.

Начальная доза L-тироксина для детей до 1 года — 3–5 мкг/кг, старшим — 2–4 мкг/кг 1 раз в сутки. Дозу повышают каждые 3–5 дней на 10–15 мкг до максимальной переносимой (субтоксической). Обычно полная заместительная доза для детей первого полугодия жизни 45–60 мкг/сут, от 6 мес до 1 года — 75–90 мкг/сут, дошкольников — 100–125 мкг/сут, подростков 125–150, реже до 200 мкг/сут. Контроль терапии осуществляют по уровню ТТГ (не выше 8,0 мкЕД/мл для ребенка 1 года жизни), нормализации пульса, частоты стула, биохимических показателей. О хорошей компенсации гипотиреоза свидетельствует физиологическая динамика роста, нормализация «костного возраста», активное поведение ребенка. Лечение при ГТ, за исключением транзиторных форм, проводят пожизненно.

В начале лечения дополнительно назначают курсы витаминов А и В₁₂. Нейротрофические препараты (пирacetам, церебролизин, липоцеребрин, энцефабол, пантогам) по назначению невропатолога проводят курсами в течение первых 2 лет лечения, затем по показаниям. Обязательны массаж, гимнастика, занятия с логопедом.

Прогноз

Прогноз при приобретенном первичном ГТ благоприятный, так же как при вторичном и третичном гипотиреозе, если он не обусловлен опухолью. Больные ВГТ, получающие адекватную заместительную терапию с 1-го месяца жизни, физически и интеллектуально полноценны. При начале лечения после 4–6-недельного возраста прогноз для хорошего умственного развития сомнительный.

Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса)

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, проявляющееся повышением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Частота — 4–5 : 10 000 населения. 5–8% всех больных дети, преимущественно подросткового возраста. Девочки болеют в 6–8 раз чаще мальчиков.

Этиология

ДТЗ — заболевание генетически обусловленное, наследуется сцепленно с системой HLA. Чаще развивается у лиц, имеющих HLA антигены A1, B8, DR3, особенно гаплотипы A1-B8 и B8-DR3. Считают, что врожденный или приобретенный дефицит Т-супрессоров способствует при наличии разрешающих факторов образованию тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов к рецептору цитоплазматических мембран тиреоцитов, возможно, к рецептору ТТГ. Известно около 40 типов тиреоидстимулирующих антител, и наиболее изучен обнаруживаемый у 74–76% больных длительно действующий стимулятор щитовидной железы (LATS). Тиреоидстимулирующие антитела конкурируют с ТТГ за рецепторы на тиреоцитах, вызывая гиперплазию щитовидной железы и повышение продукции тиреоидных гормонов. Наряду с тиреоидстимулирующими антителами у больных находят антитела к другим тиреоидным антигенам: тиреоглобулину, компонентам коллоида, микросомальной фракции, нуклеарному компоненту.

Провоцирующими факторами у детей считают инфекции, чаще носоглотки (хронический тонзиллит), стресс, возможно, химические, токсические вещества.

Патогенез

Патогенез ДТЗ обусловлен аутоиммунным воспалением щитовидной железы с гиперплазией, гипертрофией и лимфоидной инфильтрацией ее, сопровождающимся избыточной продукцией тиреоидных гормонов. В результате повышается нервно-мышечная возбудимость, теплопродукция, увеличивается скорость утилизации глюкозы, потребление кислорода тканями, глюконеогенез, липолиз. Усиление анаболических процессов сочетается с усиленным

катаболическим эффектом, вследствие чего развиваются дистрофические изменения в миокарде, печени, мышечная слабость, относительная надпочечниковая недостаточность.

Клиника

Клиника ДТЗ включает 3 группы симптомов:

- 1) *увеличение щитовидной железы (зоб),*
- 2) *гипертиреоз,*
- 3) *ассоциированные с ДТЗ аутоиммунные заболевания.*

Симптомы ДТЗ появляются и нарастают постепенно в течение нескольких месяцев (рис. 120).

Щитовидная железа диффузно увеличена. Увеличение можно пальпаторно не обнаружить лишь при загрудинном расположении зоба. Консистенция зоба плотно-эластичная, поверхность при выявлении заболевания чаще гладкая, над железой выслушивают сосудистый шум.

Симптомы гипертиреоза нарастают постепенно. Ребенок становится эмоционально неустойчивым, возбудимым, раздражительным, плаксивым, снижается успеваемость в школе, нарушается сон. Повышается двигательная активность: при вытянутых руках заметен тремор пальцев, руки в постоянном движении, напоминающем хорею.

Часто можно обнаружить глазные симптомы, обусловленные повышением активности симпатико-адреналовой системы: расширенные глазные щели, симптом Грефе (обнажение участка склеры над радужной оболочкой при взгляде вниз), Кохера (обнажение участка склеры при взгляде вверх), Штельвага (редкое мигание), Розенбаха (дрожание закрытых век).

Аппетит и жажда повышены, но больной худеет. Рост и дифференцировка скелета ускорены. Часто больные жалуются на мышечную слабость, иногда она настолько сильная, что ребенок перестает ходить, падает, спотыкается (псевдопаралитическая форма). Кожа бархатистая, горячая, влажная. Повышена потливость, нередко отмечают пигментацию, особенно в области век.

Характерна тахикардия в покое, усиленный сердечный толчок, границы сердца расширены влево, на верхушке и в точке Боткина выслушивают систолический шум. Типичным признаком тиреотоксикоза является повышение пульсового АД, даже в покое может быть одышка. Нередко выявляют изменение печени: увеличение, болезненность при пальпации, легкая иктеричность склер. Стул частый. У девочек с ДТЗ появляются нарушения менструального цикла (аменорея).



Рис. 120. Диффузный токсический зоб III, офтальмопатия I степени у девочки 10 лет.

Условно по совокупности клинических симптомов выделяют 3 степени тяжести ДТЗ. Показателем тяжести гипертиреоза принято считать степень нарушения сердечно-сосудистой системы: стойкая тахикардия в пределах 20% от средних возрастных показателей числа сердечных сокращений характеризует *легкую* (I) степень тиреотоксикоза, 20–50% — *среднетяжелую* (II), свыше 50% — *тяжелую* (III). Исходом гипертиреоза тяжелой степени может быть *тиреотоксический криз*. Степень тяжести заболевания в основном зависит от его длительности до начала лечения.

Офтальмопатию в настоящее время рассматривают как самостоятельное аутоиммунное заболевание с поражением ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц специфическими аутоантителами. Офтальмопатия сочетается с ДТЗ у 60–70% больных. ДТЗ может также сочетаться и с другими аутоиммунными заболеваниями — сахарным диабетом I типа, претибиальной микседемой, ювенильным полиартритом.

Диагноз

Диагноз ДТЗ верифицируют на основании следующих данных: повышенные уровни тиреоидных гормонов в крови (T_3 — более 3 нмоль/л, T_4 — более 200 нмоль/л, причем иногда повышен только T_3) при снижении ТТГ обычно ниже 0,1 мкЕД/мл. Можно обнаружить повышенные уровни тиреоглобулина и тиреостимулирующих иммуноглобулинов в крови, коррелирующие со степенью тяжести заболевания. Нормализация тиреоглобулина и исчезновение тиреостимулирующих антител предшествуют ремиссии ДТЗ. Относительное значение в диагностике имеют гипохолестеринемия, гиполипидемия, изменения ЭКГ (синусовая тахикардия, высокие, заостренные зубцы Т и R, мышечные изменения), лимфоцитоз, опережение костного возраста у маленьких детей, нарушения углеводного обмена по диабетическому типу. При неясной клинической картине и сомнительных лабораторных показателях проводят функциональные пробы с тироксином или трийодтиронином. Диагностику ДТЗ облегчает наличие эндокринной офтальмопатии.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ДТЗ проводят с другими, сравнительно редко встречающимися в детском возрасте заболеваниями, сопровождающимися гипертиреозом: токсической аденомой щитовидной железы (болезнь Пламмера), гиперфункционирующим раком щитовидной железы или опухолями другой локализации, продуцирующими тиреоидные гормоны, ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза. У детей, получающих тиреоидные препараты, возможен иатрогенный гипертиреоз. У новорожденных от матерей с ДТЗ или аутоиммунным тиреоидитом бывает транзиторный тиреотоксикоз и классический ДТЗ, что определяют по длительности течения болезни.

Иногда сопровождаются гипертиреозом *острый и подострый тиреоидиты*, имеющие типичную клинику с быстрым, в течение нескольких часов, увеличением щитовидной железы, болезненностью, иногда гипертермией, лабораторными признаками воспаления.

У детей с *эутиреоидной гиперплазией* щитовидной железы или аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с вегетососудистой дистонией имеются некоторые симптомы, общие с тиреотоксикозом, однако при вегетососудистой дистонии тахикардия проходит во время сна и в покое, эмоциональное возбуждение имеет непостоянный характер, и обычно повышено как систолическое, так и диастолическое АД.

Особенно труден дифференциальный диагноз ДТЗ и *аутоиммунного тиреоидита* (АИТ) в гипертиреоидной фазе. В отличие от ДТЗ, при АИТ щитовидная железа неравномерной плотности, нередко бугристая, с множественными узлами. Гипертиреоз имеет более легкое течение, хорошо поддается консервативному лечению, может пройти спонтанно. Гипертиреоидную стадию АИТ обычно диагностируют в тех случаях, когда гипертиреоз развился у больного, наблюдавшегося более одного года с эутиреоидной или гипотиреоидной стадией АИТ.

Осложнения

Без лечения у больного ДТЗ может развиваться *тиреотоксический криз*, возникающий на фоне стресса, заболевания, физической нагрузки или при струмэктомии, проводимой без устранения тиреотоксикоза. Характерны гипертермия, рвота, острая сердечная недостаточность, двигательное беспокойство или апатия, кома.

Лечение

Лечение ДТЗ на первом этапе всегда проводят в стационаре. Консервативная терапия заключается в длительном (до 2–2,5 лет) применении препаратов, обладающих тиреостатическим действием. Лечение принято начинать с назначения *мерказолила* (Thiamazolium, Thymidazol, Methimazole) из расчета 15–20 мг/м² поверхности тела в 3 приема. Через 10–14 дней дозу снижают на 5–10 мг, затем на 2,5 мг каждые 2–3 нед до поддерживающей, которая составляет у дошкольников 2,5–5 мг, у подростков — 10–15 мг в сутки. При непереносимости мерказолила применяют препараты тиюрацила. Стартовая доза пропилтиоурацила составляет 150–300 мг/м², поддерживающая — 100–150 мг в сутки. Контролем правильного подбора дозы тиреостатических препаратов служит нормализация ТТГ в крови не выше 6 мкЕД/мл.

Мерказолил не только блокирует синтез тиреоидных гормонов, но и тормозит образование аутоантител, поэтому, если нет противопоказаний, предпочитают лечение препаратами мерказолила.

Одновременно с проведением тиреостатической терапии начинают санацию очагов инфекции. После устранения тиреотоксикоза, то есть через 4–6 нед от начала лечения, при необходимости проводят тонзиллэктомию.

Осложнения лечения. Гипотиреоз, развившийся на высокой дозе тиреостатических препаратов — показание для снижения ее. Если гипотиреоз появился на поддерживающей дозе, требуется дополнительно назначить тиреоидные гормоны. Токсическое действие мерказолила проявляется уртикарной сыпью,

лейкопенией, лихорадкой, артралгиями. Более серьезные осложнения (агранулоцитоз, гепатит, нефрит) встречаются редко. Требуется замена препарата или проведение другого лечения ДТЗ. При правильном лечении и контроле за картиной крови осложнения редки (1–2% больных) и не дают тяжелых исходов.

Субтотальную струмэктомию проводят только после медикаментозного устранения тиреотоксикоза. Показана при узловых формах зоба, рецидивах тиреотоксикоза при адекватной тиреостатической терапии, невозможности консервативного лечения (отказ от приема препаратов, нерегулярное наблюдение), появлении лекарственных осложнений. Подготовка к струмэктомии включает назначение раствора Люголя по 15–20 капель 3 раза в день в течение 10 дней для уплотнения и уменьшения кровенаполнения щитовидной железы. Возможные осложнения хирургического лечения: гипотиреоз, паралич голосовых связок, гипопаратиреоз.

Лечение *радиоактивным йодом* детей с ДТЗ используют крайне редко лишь при неэффективности консервативного и невозможности оперативного лечения.

При тяжелом тиреотоксикозе в первые 2–3 нед лечения показаны *β-адреноблокаторы* (анаприлин, обзидан), не влияющие на функцию щитовидной железы, но быстро устраняющие тахикардию, повышенную возбудимость.

Глюкокортикоиды назначают при тяжелом тиреотоксикозе в сочетании с офтальмопатией II–III степени или тиреотоксическом кризе.

Прогноз

При правильно проводимой консервативной терапии у 70–80% больных удается достигнуть ремиссии в течение 25 лет (А. С. Стройкова). Послеоперационный или возникший после лучевой терапии гипотиреоз требует пожизненной заместительной терапии.

Простой зоб (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы, ювенильная струма)

Простой зоб (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы) — заболевание, проявляющееся увеличением щитовидной железы без явных признаков нарушения ее структуры и функции у людей, проживающих в неэндемических по зобу районах. Согласно классификации размеров зоба, предложенной ВОЗ в 1994 г., выделяют следующие степени увеличения щитовидной железы: 0 — зоба нет; I степень — доли щитовидной железы больше дистальной фаланги первого пальца пациента, зоб пальпируют, но он не виден; II степень — зоб пальпируется и виден. Более надежный и точный способ определения размеров щитовидной железы — ультразвунография (УЗИ). Зоб у детей диагностируют, если объем щитовидной железы превышает указанные в таблице значения. Простой зоб у подростков принято называть ювенильной ГЩЖ или ювенильной струмой.

Этиология

Наиболее частые причины простого зоба — наследственные нарушения биосинтеза или секреции тиреоидных гормонов, а также чувствительности тканей к ним. Увеличение щитовидной железы является следствием компенсаторной гиперплазии тиреоидной ткани. Степень гиперплазии щитовидной железы зависит не только от степени биохимического дефекта, но и от внешних факторов: препубертатный и пубертатный возраст, беременность и лактация, недостаток или избыток йодидов, фтора, прием некоторых медикаментов (карбонат лития, кордарон, бромиды), гиповитаминозы. По тем же причинам во время беременности может формироваться зоб у плода и новорожденного.

Клиника

Простой зоб чаще диагностируют у девочек препубертатного и пубертатного возраста и молодых женщин. Как правило, в семье имеются родственники с заболеваниями щитовидной железы. Щитовидная железа увеличена, обычно умеренно, у части больных имеет мягкоэластичную, у части — плотную консистенцию, ровную, гладкую поверхность. Жалоб и клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

Диагноз

Диагноз простого зоба верифицируют по клиническим признакам: увеличению щитовидной железы при отсутствии нарушений эхоструктуры при ультрасонографии и отсутствию антитиреоидных антител в крови. Уровни ТТГ и тиреоидных гормонов в крови обычно нормальные, но в отдельных случаях можно выявить скрытый или явный субклинический гипотиреоз, как правило, сочетающийся с большой степенью увеличения щитовидной железы или быстрым ее увеличением.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими заболеваниями щитовидной железы. Наиболее информативным методом исследования ее размеров и структуры является ультрасонография, позволяющая провести первый этап дифференциальной диагностики различных форм зоба (табл. 189, 190).

Лечение

Лечение простого зоба проводят только при наличии явного или скрытого гипотиреоза или в эутиреоидном состоянии при больших размерах щитовидной железы. Назначают тироксин, как при гипотиреозе.

Профилактика

Профилактику прогрессирующего увеличения щитовидной железы с развитием гипотиреоза сводят к устранению дефицита или избытка йода, других медикаментозных и немедикаментозных факторов, провоцирующих рост щитовидной железы и развитие гипотиреоза, в том числе внутриутробно.

Таблица 189

Верхний предел объема щитовидной железы у детей в йодобеспеченных районах

Возраст (годы)	Объем щитовидной железы (см ³)	
	Мальчики	Девочки
6 лет	5,4	4,9
7 лет	5,7	6,3
8 лет	6,1	6,7
9 лет	6,8	8,0
10 лет	7,8	9,3
11 лет	9,0	9,8
12 лет	10,4	11,7
13 лет	12,0	13,8
14 лет	13,9	14,9
15 лет	16,0	15,6
Взрослые	<25,0	<18,0

Таблица 190

Ультрасонографические признаки некоторых заболеваний щитовидной железы

Нозологическая форма	Размеры щитовидной железы	Описание щитовидной железы при ультрасонографии
Норма	Средние	Щитовидная железа расположена обычно, контуры ее ровные, четкие; строма гомогенна, эхогенность обычная
Простой зоб	Умеренное диффузное увеличение	Не изменена
Аутоиммунный тиреоидит	Диффузное увеличение	Строма щитовидной железы негомогенна, эхогенность снижена, контуры нечеткие, имеются мелкие, диаметром 1–3 мм, множественные гипозоногенные участки, расположенные неравномерно в перешейке и передних отделах обеих долей
Кисты щитовидной железы	Может быть увеличение, чаще асимметричное за счет одной доли	Эхонегативные образования с четкими, ровными контурами, обычно округлой или овальной формы более 3–5 мм в диаметре
Узлы щитовидной железы	То же	Гипоэхогенные, реже гиперэхогенные или изоэхогенные образования с ровными или неровными границами. Гипер- и изоэхогенные узлы часто окружены ровным гипоэхогенным ободком
Диффузный токсический зоб	Диффузное увеличение, обычно значительное	Эхогенность снижена за счет мелких, округлых образований, чаще равномерно распределенных в обеих долях и перешейке

Прогноз

Прогноз простого зоба благоприятный, однако у подростков и взрослых повышена вероятность развития аутоиммунного тиреоидита и узловых форм зоба.

Эндемический зоб

Эндемический зоб — заболевание, встречающееся в местности с низким содержанием йода в воде, почве, растениях, продуктах и характеризующееся увеличением щитовидной железы. По данным ВОЗ в мире насчитывают более 200 млн больных. Заболевание обычно распространено во многих регионах, удаленных от моря (Альпы, Алтай, Гималаи, Кавказ, Кордильеры, Карпаты, Тянь-Шань, Центральная Африка, Южная Америка, Восточная Европа). В России эндемическими по зобу районами являются центральные области, Забайкалье, Урал, Сибирь, Дальний Восток. Местность считается эндемичной, если более 10% населения имеют зоб.

Этиология

Основной причиной эндемического зоба считают недостаточность йода во внешней среде. Помимо йодной недостаточности в развитии эндемического зоба имеют значение поступление в организм зобогенных веществ (тиоцианаты, тиооксизолидоны), йода в недоступной для всасывания форме, пониженное содержание кобальта, меди, цинка, молибдена и других микроэлементов, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гельминтозы или другие состояния с нарушением всасывания или усиленной экскрецией йода.

Вторая группа причин эндемического зоба связана с высокой распространенностью наследственных дефектов захвата йода, «утечкой» йода, нарушением интратиреоидного обмена йода. Так же как при простом зобе, эти нарушения приводят к компенсаторной гиперплазии щитовидной железы, усиливающейся при недостаточности экзогенного йодида.

Патогенез

При умеренной нехватке йода потребности организма могут быть удовлетворены при ускорении синтеза тиреоидных гормонов при компенсаторной гиперплазии и гипертрофии щитовидной железы (паренхиматозный зоб), что характерно для детей и подростков. Кроме того, включается целый ряд механизмов адаптации: повышение тиреоидного клиренса неорганического йода, снижение синтеза тиреоглобулина, увеличение синтеза T_3 при снижении T_4 , повышение образования в тканях реверсивного T_3 из T_4 .

С возрастом при длительно сохраняющейся недостаточности йода формируется коллоидный или коллоидно-узловой зоб с высокой вероятностью развития гипотиреоза. Эти изменения наступают тем раньше, чем выше степень йодной недостаточности, и в местности с тяжелой зобной эндемией значительно повышена частота врожденного зоба с гипотиреозом (эндемический кретинизм).

Клиника

Клиника эндемического зоба у детей не отличается от таковой при простом зобе. В отсутствие йодной профилактики с возрастом увеличивается частота зоба больших размеров, узловых форм зоба, рака щитовидной железы и развивается гипотиреоз.

Диагноз

Диагностика эндемического зоба основана на анализе клинических и анамнестических (проживание в эндемической по зобу местности) данных. Для определения объема и структуры щитовидной железы проводят ультразвуграфию, а с целью уточнения функции — исследование тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Типичным является умеренное снижение уровня T_4 при повышении T_3 в крови. Содержание ТТГ в крови может быть нормальным или сниженным.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с аутоиммунным тиреоидитом, опухолями щитовидной железы.

Лечение

Лечение эндемического зоба проводят тиреоидными препаратами (тиреонин, тироксин, тиреокOMB, тиреотом), начиная с малых доз (25 мкг по тироксину), с постепенным, один раз в 2–3 нед повышением ее на 25 мкг до максимальной переносимой. Показанием для назначения лечения является: зоб больших размеров, наличие явного или скрытого гипотиреоза. В ходе лечения каждые 3–6 мес обязательно проводят контрольное обследование с определением уровней гормонов в крови и ультразвуграфией щитовидной железы. Тиреоидную терапию обычно проводят до завершения полового созревания, во время беременности, а при гипотиреозе — пожизненно.

При наличии узлов или больших размерах зоба с синдромом сдавления показана струмэктомия с последующей заместительной терапией.

Профилактика

Профилактика эндемического зоба включает йодирование продуктов, в нашей стране — соли. Йодированная соль содержит 25 г йодистого калия в тонне. У некоторых групп населения потребность в йодиде повышена, поэтому детям, подросткам, беременным и кормящим женщинам назначают калия йодид по 100–200 мкг/сутки или другие йодсодержащие препараты. Детям и взрослым с эутиреоидным увеличением щитовидной железы I степени, если нет показаний для лечения тиреоидными гормонами, также назначают препараты йода. Применение йодсодержащих препаратов не приводит к снижению частоты зоба, но существенно уменьшает частоту зоба больших размеров, гипотиреоза, в том числе врожденного, узловых форм зоба.

Аутоиммунный тиреоидит (хронический лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото)

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), как и диффузный токсический зоб, относят к типичным органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. Он сопровождается лимфоидной инфильтрацией щитовидной железы,

наличием специфических антител к нормальным антигенам щитовидной железы и нарушением ее функции. Частота АИТ среди школьников достигает 1%, девочки болеют в 4–7 раз чаще мальчиков.

Этиология

АИТ — классическое заболевание аутоиммунного генеза с наследственной предрасположенностью, ассоциировано с DR3, DR5, В8 антигенами системы HLA. Частота заболевания среди sibсов и родителей больных может достигать 25%, и в части случаев АИТ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: болезнью Аддисона и сахарным диабетом I типа (синдром Шмидта или аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа), пернициозной анемией, эндокринной офтальмопатией, а также витилиго, алопецией, синдромом Шерешевского—Тернера, болезнью Дауна, врожденной краснухой.

Патогенез

Изменения щитовидной железы на ранних стадиях характеризуются очаговой инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, в дальнейшем — диффузной инфильтрацией перифолликулярного пространства с атрофией фолликулов. Длительное течение тиреоидита сопровождается появлением участков фиброза, сочетающихся с гиперплазией части фолликулов. Степень атрофии тиреоидной ткани, фиброза и гиперплазии фолликулов переменна в течение заболевания.

В крови больных обнаруживают различные типы антитиреоидных антител. Чаще всего определяют повышенные титры антител к микросомальной фракции и поверхностному антигену тиреоцитов, к тиреоглобулину, коллоиду, так называемые ростстимулирующие антитела, а в части случаев — тиреоидстимулирующие. В течение заболевания соотношение различных типов антитиреоидных антител может меняться.

Поражение щитовидной железы приводит к постепенному снижению ее функции, варьирующей от эутиреоидного состояния до явного гипотиреоза, однако как в дебюте заболевания, так и при его длительном течении возможно развитие гипертиреоза.

Клиника

АИТ может начинаться в любом возрасте, однако наиболее вероятно в 3–6 лет, но диагностируют чаще у подростков или взрослых, в том числе в послеродовом периоде (послеродовый тиреоидит). Начальная стадия характеризуется постепенным диффузным увеличением щитовидной железы, причем у большинства детей не сопровождается болезненностью или другими жалобами. В момент обращения к врачу щитовидная железа обычно диффузно увеличена, имеет неоднородную плотную консистенцию, неровную, бугристую или крупнозернистую поверхность. У некоторых больных имеются симптомы сдавления полых органов шеи, дискомфорт при глотании, периодически — легкая болезненность при пальпации с иррадиацией в ухо и боковые отделы

шей. Клинически чаще можно определить эутиреоидное состояние, иногда симптомы гипотиреоза или гипертиреоза.

Атрофические формы АИТ диагностируют при развитии клинической картины гипотиреоза.

Диагноз

Диагностика АИТ основана на анализе клинических и анамнестических данных. Важным диагностическим критерием являются изменения, выявляемые при ультразвунографии щитовидной железы: диффузное ее увеличение, негомогенность стромы, наличие множественных мелких гипоэхогенных участков, расположенных обычно неравномерно в перешейке и обеих долях (табл. 190).

В крови значительно повышено содержание антитиреоидных антител, причем их титры обычно нарастают в динамике. Повышен уровень иммуноглобулинов М и G, стойкий лимфоцитоз.

Исследование уровней тиреоидных гормонов и ТТГ в крови не требуется для диагноза, но обязательно для назначения лечения. Чаще всего базальные уровни указанных гормонов нормальные, но при функциональных пробах выявляют скрытый гипотиреоз. Иногда бывает субклинический гипотиреоз (повышение ТТГ при нормальных уровнях T_3 и T_4) или явный первичный гипотиреоз (снижение T_3 и T_4 при повышенных уровнях ТТГ в крови); иногда выявляют гипертиреоз. У одного и того же больного функция щитовидной железы может меняться.

В сомнительных случаях, а при наличии узлов обязательно, проводят пункционную биопсию щитовидной железы под контролем ультразвунографии с последующим гистологическим исследованием биоптата. В некоторых странах пункционная биопсия щитовидной железы является обязательным методом диагностики АИТ.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с простым зобом, эндемическим зобом, при наличии гипертиреоза — диффузным токсическим зобом. Дифференциальный диагноз с *подострым вирусным тиреоидитом* основан на характерной клинической картине: начало заболевания через 7–14 дней после перенесенной вирусной инфекции, быстрое, в течение нескольких часов увеличение щитовидной железы, сопровождающееся гипертермией, болезненностью, иногда гиперемией кожи над щитовидной железой. Характерно значительное повышение СОЭ (50–60 мм/час) при нормальном содержании лейкоцитов в крови. Антитиреоидные антитела появляются на 2-й неделе заболевания, и их титры снижаются по мере выздоровления в течение 6–18 мес.

Острые бактериальные, грибковые, специфические (туберкулезный, бруцеллезный, сифилитический и др.) тиреоидиты дифференцируют по типичной клинике, данным клинического анализа крови, пункционной биопсии, микроскопии и посевам материала биопсии.

Лечение

Лечение АИТ не разработано. При любой степени гипотиреоза показано назначение тиреоидных гормонов в максимальных переносимых дозах. Длительность лечения может варьировать от 1,5–2,5 лет до пожизненного. Лечение на ранних стадиях заболевания может сопровождаться уменьшением размеров щитовидной железы, но при наличии фиброза размеры зоба не меняются.

Струмэктомия проводят при больших размерах зоба, не поддающегося терапевтической коррекции. Обязательна биопсия узлов.

Прогноз

Течение АИТ variabelно. Зоб может спонтанно исчезнуть, оставаться без изменений в течение многих лет при сохранении эутиреоидного состояния, увеличиться, сопровождаться образованием узлов, может развиваться гипотиреоз. Необходимо пожизненное диспансерное наблюдение, обязательное лабораторное исследование подростков и женщин до беременности. Новорожденным от матерей с АИТ в первую очередь исследуют содержание ТТГ, T_4 и T_3 в крови, а при наличии зоба — титр антитиреоидных антител.

БОЛЕЗНИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — заболевание, обусловленное снижением функции околощитовидных желез (ОЩЖ), приводящим к гипокальциемии.

Этиология

Врожденный изолированный гипопаратиреоз чаще всего обусловлен наследственными нарушениями синтеза паратиреоидного гормона. Выделяют два типа заболевания: гипопаратиреоз инфантильный X-сцепленный (ген картирован на Xq26-q27) и семейный гипопаратиреоз с аутосомно-доминантным типом наследования (ген картирован на коротком плече 11-й хромосомы).

Врожденный гипопаратиреоз может сочетаться с другими пороками развития, например отсутствием вилочковой железы — синдром Ди-Георге (аутосомно-доминантный тип наследования, ген локализован на длинном плече 22-й хромосомы), щитовидной железы, пороками сердца, аорты, расщелинами губы и неба.

Приобретенный гипопаратиреоз может развиваться в результате изолированного аутоиммунного поражения ОЩЖ или быть симптомом аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая недостаточность надпочечников, кандидоз, иногда в сочетании с



Рис. 121. Врожденный изолированный гипопаратиреоз у девочки 12 лет.

сопровождающееся гиперфосфатемией. При длительном течении гипопаратиреоза возникает деминерализация кости и отложение солей кальция в базальных ганглиях мозга, хрусталике.

Клиника

Основные симптомы гипопаратиреоза обусловлены явной или скрытой тетанией. При явной тетании судороги (чаще тонические) возникают самопроизвольно, протекают в виде отдельных приступов или длительного тетанического статуса. При скрытой тетании больные жалуются на парестезии, оцепенение, быструю утомляемость, диспептические явления, светобоязнь. У них имеют место карпопедальный спазм, спазм мышц предплечий и кистей («рука акушера»), положительные симптомы Труссо, Хвостека. У маленьких детей нередко наблюдают ларингоспазм или спазм мышц диафрагмы, которые могут стать причиной летального исхода.

При длительном течении заболевания у детей с гипопаратиреозом могут появиться катаракта, поражение волос, ногтей, зубов, сухость кожи, задержка роста (рис. 121). Иногда выявляют кальциноз паренхимы почек, кальцификаты в мозге.

Симптомы врожденного гипопаратиреоза могут появляться как в периоде новорожденности, так и в более старшем возрасте (чаще в 2–5 лет) в виде редких, затем более частых эпизодов судорог, которые на ранних стадиях заболе-

алопецией, синдромом мальабсорбции, гипогонадизмом, сахарным диабетом). Редкими у детей причинами гипопаратиреоза могут быть удаление околощитовидных желез при субтотальной струмэктомии или операции по поводу опухоли ОЩЖ, облучение шеи, гемосидероз, болезнь Вильсона—Коновалова.

Гиперкальциемия и/или нарушение транспорта кальция через плаценту (гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипервитаминоз D, плацентиты, тяжелый гестоз) у беременной может быть причиной преходящего снижения функции ОЩЖ у новорожденного (транзиторный неонатальный гипопаратиреоз).

Патогенез

Недостаточность паратиреоидного гормона (ПТГ) приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению реабсорбции его в почках и, следовательно, гипокальциемии и гипокальцийгистии. Одновременно снижается выведение фосфатов с мочой,

вания развиваются на фоне лихорадки при инфекционных заболеваниях, травмах, стрессорных ситуациях, а в последующем — без видимой причины.

Диагноз

Диагноз *явного гипопаратиреоза* верифицируют по типичным нарушениям содержания кальция и фосфата в крови и моче. Характерно снижение уровня общего кальция в крови ниже 2 ммоль/л и ионизированного ниже 0,7 ммоль/л, при повышении фосфата выше 2 ммоль/л. Экскреция кальция и фосфата с мочой снижена. На ЭКГ выявляют типичные для гипокальциемии изменения, главным образом удлинение интервала Q–T. Иногда гипокальциемия сопровождается гипомagneмией, метаболическим ацидозом.

Субклинический (скрытый) гипопаратиреоз, при котором не бывает значительных отклонений уровней кальция и фосфата в крови и моче, диагностируют с помощью функциональных проб, в частности, по повышению канальцевой реабсорбции фосфата более 95%. Снижение уровня ПТГ в крови не является достоверным критерием гипопаратиреоза, однако его исследование необходимо для дифференциальной диагностики с псевдогипопаратиреозом.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз гипопаратиреоза проводят с псевдогипопаратиреозом, другими видами гипокальциемий (спазмофилия, синдром нарушенного всасывания), эпилепсией, гиперинсулинизмом и другими судорожными состояниями.

Лечение

Лечение остро развившейся тетании начинают с внутривенного введения 10% раствора глюконата кальция (0,5–1 мл/кг) и последующего назначения этого препарата внутрь. Одновременно назначают один из препаратов витамина D, улучшающего всасывание кальция в кишечнике. Можно использовать витамин D₂ (эргокальциферол) в начальной дозе 20 000 МЕ в сутки (0,5 мг/сут), тахистин (дигидротахистерол, структурный аналог витамина D₂) в дозе 0,125–0,75 мкг в сутки (5–30 капель), декристорль (холекальциферол) в дозе 40–80 тыс. ЕД в сутки (1–2 мг). Повышение уровня кальция в крови обычно обнаруживают не ранее 3–5-го дня лечения. Более быстрый эффект (через 12–24 ч) наступает после приема активных метаболитов витамина D — рокальтрола (кальцитриол) в дозе 0,25–0,5 мкг в сутки или оксидевита (кальцидиол). Далее подбирают дозы препаратов для постоянного лечения под контролем уровня кальция и фосфата в крови и экскреции кальция с мочой (ориентировочно по пробе Сулковича и данным ЭКГ) таким образом, чтобы уровень кальция в крови поддерживать на нижней, а фосфата — на верхней границе нормы.

На фоне лечения витамином D необходимости в использовании препаратов кальция нет; при доказанной гипомagneмией дополнительно внутрь назначают препараты магния.

При хроническом гипопаратиреозе удовлетворительный уровень кальция в крови поддерживают сравнительно высокими дозами витамина D₂ (от 4000–8000 МЕ в сутки в летнее время до 50 000–100 000 МЕ в сутки зимой и осенью), и для предупреждения гипервитаминоза D или тетании следует не реже 1–2 раз в неделю в домашних условиях проводить пробу Сулковича и повышать дозу препаратов при отрицательных и снижать — при резко положительных результатах теста. Рекомендуют диету, богатую солями кальция, магния и витамином D (молочные продукты, овощи, фрукты, рыба, печень, яйца), с ограничением мяса, особенно в период тетании.

Препараты ПТГ ввиду их низкой эффективности и частых осложнений (аллергические реакции) для постоянного заместительного лечения не используют.

Прогноз

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, однако при правильно проводимом пожизненном лечении возможна полная компенсация. Прогноз при сочетании гипопаратиреоза с иммунодефицитом, катарактой, недостаточностью надпочечников, рецидивирующим кандидозом определяется тяжестью указанных заболеваний.

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта) — группа наследственных синдромов с клинико-лабораторными признаками недостаточности ОЩЖ и повышенным уровнем ПТГ в крови.

Этиология

I форма псевдогипопаратиреоза — заболевание с X-сцепленным, доминантным, II — аутосомно-рецессивным типом наследования. I форма псевдогипопаратиреоза обусловлена нечувствительностью тканей (почек и кости) к ПТГ вследствие дефекта белка, обеспечивающего взаимодействие рецептора и мембранной аденилатциклазы. Часто одновременно снижена чувствительность тканей к тиреотропному и гонадотропным гормонам. При II типе имеется внутриклеточный дефект чувствительности к цАМФ тканей, реагирующих только на ПТГ. У родственников больных псевдогипопаратиреозом часто имеются фенотипические признаки псевдогипопаратиреоза, но без нарушений фосфорно-кальциевого обмена и судорог. Такие нарушения называют псевдопсевдогипопаратиреозом.

Патогенез

Низкая чувствительность почек и костной ткани к ПТГ приводит:

- 1) к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, как при гипопаратиреозе;
- 2) нарушению формирования скелета и зубов с метапластической кальцификацией мягких тканей;



Рис. 122. Кальцификация мягких тканей предплечья у мальчика 14 лет с псевдогипопаратиреозом.

- 3) нарушениям психо-моторного развития. Выраженность отдельных симптомов и их сочетания варьируют.

Клиника

Клиника псевдогипопаратиреоза включает судорожный синдром с рождения. В промежутках между эпизодами клонико-тонических судорог обнаруживают симптомы скрытой гипокальциемии. Ребенок отстает в росте, преимущественно за счет укорочения длинных трубчатых костей. При осмотре отмечают короткую шею, круглое лицо, укорочение IV и V пястных и/или плюсневых костей, задержку прорезывания и дефекты эмали зубов, поперечную исчерченность ногтей. Дети обычно отстают в психомоторном развитии. Симптомы гипотиреоза и гипогонадизма чаще отсутствуют.

Типично появление в раннем возрасте и постепенное увеличение кальцификатов в подкожной клетчатке, мышцах, внутренних органах, мозге (рис. 122).

Диагноз

Диагноз псевдогипопаратиреоза верифицируют на основании тех же лабораторных данных, что и гипопаратиреоза (гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение экскреции кальция и фосфата с мочой, признаки гипокальциемии на ЭКГ), однако в отличие от гипопаратиреоза находят повышенный или нормальный уровень ПТГ в крови и отрицательную пробу с введением паратиреоидина. I и II типы псевдогипопаратиреоза дифференцируют по уровню цАМФ: при I типе экскреция цАМФ с мочой снижена и не повышается после введения паратиреоидина, при II — нормальная. Уровни ТТГ, ЛГ и ФСГ в крови обычно повышены при I типе псевдогипопаратиреоза.

Лечение

Лечение псевдогипопаратиреоза то же, что и при гипопаратиреозе, однако стартовая доза витамина D₂ должна быть в 2–2,5 раза выше, а поддерживающая обычно более 100–150 тыс. МЕ, в связи с чем лучше использовать препараты кальцитриола.

Прогноз

Прогноз при псевдогипопаратиреозе неблагоприятный: прогрессирующая кальцификация мягких тканей, почек, мозга, как правило, приводит к инвалидизации больных.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Хроническая недостаточность надпочечников

Хроническая недостаточность коры надпочечников (ХНН) — симптомокомплекс, развивающийся вследствие недостаточной продукции глюкокортикоидов и (или) минералокортикоидов.

Этиология

Классификация ХНН в зависимости от причин приведена в табл. 191.

В настоящее время наиболее частой причиной ХНН у детей раннего возраста является врожденная гиперплазия коры надпочечников, а у школьников и взрослых — аутоиммунный адреналит (50–70% всех случаев).

Патогенез

Недоразвитие или деструкция клеток всех зон коры надпочечников приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и андрогенов (А). Недостаточность МК вызывает повышение экскреции натрия, хлоридов и воды с мочой, задержку калия, что приводит к дегидратации с гипонатриемией и гипохлоремией, гиперкалиемией и в конечном итоге — гиповолемией и снижению АД. Вследствие дефицита ГК снижается липогенез, глюконеогенез, возникает гипогликемия, особенно натощак. Кроме того, недостаточность ГК сопровождается нарушением микроциркуляции, функции желудочно-кишечного тракта, адаптации. Недостаточность андрогенов надпочечников проявляется задержкой роста и полового развития в результате снижения синтеза белка, прежде всего в костной и мышечной ткани.

Снижение уровней ГК и МК в крови приводит к повышению продукции соответственно кортикотропина гипофизом и ренина почками, что способствует сохранению более или менее длительной компенсации гипокортицизма.

Таблица 191

Классификация хронической недостаточности надпочечников

Нозологические формы		Этиология
ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ (поражение коры надпочечников)		
1. Врожденная	— Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Аутосомно-рецессивный (ген локализован на 21-й хромосоме) или сцепленный с X-хромосомой тип наследования
	— Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Наследуемые аутосомно-рецессивно дефекты стероидогенеза
	— Гипоальдостеронизм	Недостаточность кортикостеронметилоксидазы I и II типа, аутосомно-рецессивный тип наследования
	— Аденолейкодистрофия	Дефект окисления длинноцепочечных жирных кислот. Недостаточность надпочечников сочетается с поражением ЦНС. Наследуется сцепленно с X-хромосомой
	— Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов	Дефект рецепторов к кортикотропину. Аутосомно-рецессивный тип наследования
	— Синдром Аллгрова (Allgrove)	Недостаточность надпочечников сочетается с ахалазией кардиального отдела желудка, отсутствием образования слез и другими вегетативными нарушениями
2. Приобретенная	— Деструктивное поражение надпочечников	Аутоиммунный адреналит изолированный или в сочетании с другими заболеваниями аутоиммунного генеза, инфекции (туберкулез, сифилис, микозы), кровоизлияния, амилоидоз, метастазы злокачественных опухолей
ВТОРИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ (поражение гипофиза)		
1. Врожденная	— Изолированная недостаточность кортикотропина	Врожденный дефект синтеза кортикотропина * или рецепторов к кортиколиберину
	— Гипопитуитаризм	То же с нарушением других гормонов гипофиза
	— Врожденная аплазия или гипоплазия гипофиза	Порок развития гипофиза ассоциирован с пороками развития черепа и мозга
2. Приобретенная	— Деструктивное поражение гипофиза	Опухоли, кровоизлияния, инфекции, аутоиммунный гипопизит
ТРЕТИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ (поражение гипоталамуса)		
1. Врожденная	— Изолированная недостаточность кортиколиберина	Врожденный дефект синтеза кортиколиберина
	— Множественная недостаточность гипоталамуса	То же в сочетании с нарушением других гормонов гипоталамуса
	— Врожденная аплазия или гипоплазия гипоталамуса	Порок развития гипоталамуса (анэнцефалия, голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия)
2. Приобретенная	— Деструктивное поражение гипоталамуса	Опухоли, кровоизлияния, инфекции
НАРУШЕНИЕ РЕЦЕПЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ		
	— Псевдогипоальдостеронизм	Дефект рецепторов минералокортикоидов, аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования
ИАТРОГЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ		
1. Необратимая		Двусторонняя адреналэктомия
2. Обратимая		Последствия удаления кортикотропиномы, последствия удаления глюкокортикостеромы, прием адрено-статиков (хлоридан, аминоглутетимид, кетоконазол), последствия внезапной отмены глюкокортикоидов или других препаратов, тормозящих секрецию АКТГ (медроксипрогестерон, ципротерон)

Клинические симптомы ХНН развиваются обычно при поражении более 90% ткани коры надпочечников.

Клиника

Время появления первых симптомов ХНН и их выраженность зависят от этиологии и степени снижения функции надпочечников. У детей старшего возраста симптомы нарастают в течение длительного времени (месяцы, годы). Характерны гиподинамия, мышечная слабость, головные боли, сниженный аппетит, жажда, полиурия. Больной худеет, предпочитает соленую пищу. Типичны эпизоды болей в животе, рвоты, диареи при стрессах, заболеваниях, после прививок, травм, операций. Ребенок отстает в росте, половом развитии, могут быть обмороки, снижено АД (преимущественно диастолическое), имеются признаки миокардиодистрофии (приглушение тонов сердца, функциональный шум). Дети с ХНН чаще болеют, медленно выздоравливают.

Нередко при первичной ХНН появляется гиперпигментация кожи, обусловленная избыточной продукцией меланоцитостимулирующего гормона. Пигментация обычно тотальная, наиболее выражена в области сосков, белой линии живота, наружных гениталий, в местах трения одежды (шея, локти, колени), в области крупных складок, вокруг рубцов, на слизистой оболочке полости рта. Участки гиперпигментации могут чередоваться с очагами депигментации (витилиго).

При врожденной ХНН признаки заболевания могут появиться вскоре после рождения в виде криза острой недостаточности надпочечников. Для новорожденных и детей младшего возраста характерны быстрая потеря массы тела, эпизоды гипогликемии, анорексия, срыгивания. Типична пигментация сосков, белой линии живота, наружных гениталий.

Наличие кожно-слизистого кандидоза, гипопаратиреоза, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, быстро нарастающих симптомов поражения ЦНС позволяют диагностировать некоторые врожденные формы ХНН.

Диагноз

Для первичной ХНН характерно снижение уровней кортизола, альдостерона в крови, экскреции 17-КС и 17-ОКС с мочой при повышенном уровне АКТГ и активности ренина плазмы. При неясной клинической картине проводят функциональную пробу с экзогенным АКТГ. Дополнительное значение имеет определение гиперкалиемии, гипонатриемии и гипохлоремии. На ЭКГ обычно обнаруживают признаки гиперкалиемии, а в анализах крови выявляют гипохромную анемию, лимфоцитоз, эозинофилию, гипогликемию натошак и плоский тип пробы на толерантность к углеводам. У детей старше 2–3 лет обычно задержан «костный возраст».

Для выяснения причины ХНН проводят анализ родословных, определяют антитела к антигенам клеток надпочечников, консультируют больного с фтизиатром. Диагностика адренолейкодистрофии возможна при обнаружении повышенного уровня гексокозаноевой (С26:0) кислоты в сыворотке крови.

Таблица 192

Препараты гормонов коры надпочечников

Показания к применению	Препарат	Активность	Способ и кратность введения	Суточная доза
Острая надпочечниковая недостаточность	Гидрокортизона гемисукцинат (solu cortef)	ГК+МК	Внутривенно капельно равномерно или внутримышечно каждые 2–4 ч	10–15 мг/кг
	Суспензия гидрокортизона	ГК+МК	Внутримышечно каждые 2–4 ч	10–15 мг/кг
	Преднизолон	ГК	Внутривенно капельно равномерно или внутримышечно каждые 2–4 ч	2–7,5 мг/кг
Хроническая надпочечниковая недостаточность	Кортизона ацетат*	ГК+МК	Внутрь каждые 6–8 ч	25–50 мг/м ²
	Гидрокортизон (Cortef)	ГК+МК	Внутрь каждые 6–8 ч	20–40 мг/м ²
	Преднизолон	ГК	Внутрь каждые 6–8 ч	4–10 мг/м ²
	9-фторкортизон (Cortineff)	МК	Внутрь каждые 24–12 ч	25–300 мг/м ²

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с вторичной и третичной (церебральной) ХНН, для которой характерно более легкое течение, отсутствие гиперпигментации, снижение уровней не только кортизола, но и АКТГ. Клинические и лабораторные особенности гемохроматоза, пеллагры, токсического зоба, склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией, позволяют отличить их от болезни Аддисона.

Лечение

Проводят заместительную терапию гормонами коры надпочечников, обязательно включающую препараты как ГК, так и МК действия. Используемые препараты и ориентирующие поддерживающие дозы даны в табл. 192.

Из глюкокортикоидов предпочтение отдают гидрокортизону и кортизону, так как они обладают слабой минералокортикоидной активностью и в меньшей степени, чем другие препараты, тормозят рост. Адекватность терапии оценивают по нормализации физического и полового развития, АД, электролитов в плазме и тканях (ЭКГ). Лабораторный контроль дозы ГК проводят по уровню АКТГ, а дозы МК — по активности ренина плазмы.

В случае выявления туберкулезной этиологии заболевания проводят специфическое лечение. При аденолейкодистрофии пытаются применять диетическое лечение и специальные масла с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот.

Прогноз

При правильно организованной терапии прогноз для жизни остается благоприятным в течение многих лет, но всегда существует опасность возникновения острой надпочечниковой недостаточности, поэтому при интеркуррент-

ном заболевании, травме, оперативном вмешательстве необходимо увеличить дозу ГК в 1,5–5 раз. Исключение составляют больные с адренолейкодистрофией, летальный исход у которых наступает обычно в 10–12-летнем возрасте вследствие поражения ЦНС.

Острая недостаточность надпочечников (ОНН)

ОНН может быть осложнением хронической (провоцирующими факторами служат интеркуррентные заболевания, травмы, операции, стрессовые ситуации) или развиваться остро вследствие кровоизлияния в надпочечники при родовой травме, при молниеносно текущих, преимущественно менингококковой и стрептококковой инфекциях (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

Клиника

Клиника ОНН характеризуется прежде всего быстро прогрессирующим снижением АД. Тоны сердца глухие, пульс слабого наполнения, тахикардия, акроцианоз, периоральный цианоз. Имеются признаки нарушения микроциркуляции: «мраморность» и застойные синюшно-багровые пятна на коже. Диурез снижается вплоть до анурии. Сознание длительно сохранено, но в терминальном состоянии возникают гипоксические судороги и кома. Для ОНН также типичны схваткообразные боли в животе, повторная рвота, диарея, быстро нарастающий эксикоз. Тонус мышц снижен, адинамия, нарастает ацидоз.

Диагноз

Диагноз ОНН преимущественно клинический, поскольку времени на лабораторное подтверждение, как правило, не остается. Минимальное диагностическое обследование включает ЭКГ (гиперкалиемия), определение электролитов сыворотки (гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия). Всегда целесообразно до лечения взять кровь и в последующем исследовать содержание АКТГ, кортизола, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона, активности ренина для уточнения формы ХНН и режима поддерживающей терапии. Для адекватного проведения инфузионной терапии определяют гематокрит, уровни гемоглобина, глюкозы в крови, показатели КОС.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с кишечными инфекциями, отравлениями, коматозными состояниями различного генеза, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

Лечение

Лечение ОНН проводят в отделениях реанимации. Инфузионная терапия включает 0,9% раствор натрия хлорида и 5–10% растворы глюкозы. Детям 1-го года жизни указанные растворы вводят в соотношении 1 : 1, старшим — изотонический раствор натрия хлорида 5% по глюкозе (на каждые 100 мл

изотонического раствора натрия хлорида 12 мл 40% глюкозы). Когда нормализуется АД и содержание натрия в крови, продолжают инфузию 5 или 10% раствора глюкозы; при выраженных микроциркуляторных нарушениях показана плазма или 10% раствор альбумина (7–10 мл/кг). Гидрокарбонат натрия вводят при рН крови ниже 7,2. Общий объем жидкости рассчитывают, исходя из физиологической потребности, назначая ее не только внутривенно, но и по возможности внутрь.

С целью заместительной терапии лучше использовать препараты гидрокортизона, обладающие глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью, и вводить их внутривенно капельно равномерно в течение 1–3-х суток (табл. 192). Если нет показаний для инфузионной терапии, можно начинать вводить препараты внутримышечно в указанных в табл. 192 дозах. Преднизолон обязательно сочетают с 9-фторкортизоном.

На 2–3-и сутки при улучшении состояния дозу ГК снижают на $1/3$ – $1/2$, сокращают кратность введения до 4–6 раз в сутки, далее переводят на поддерживающую терапию. Кроме того, назначают аскорбиновую кислоту внутривенно, затем внутрь (7–10 мг/кг в сутки), кокарбоксилазу, по показаниям — антибиотики.

Осложнения

Осложнения терапии. Избыточное введение препаратов, содержащих натрий, в сочетании с высокими дозами ГК и особенно МК может способствовать развитию отека мозга, легких, артериальной гипертензии с внутримозговыми кровоизлияниями. Поэтому необходим тщательный контроль АД, уровня натрия в крови и своевременная коррекция инфузионной и гормональной терапии. Недостаточное количество глюкозы на фоне высоких доз ГК способствует развитию метаболического ацидоза. После периода улучшения у ребенка вновь появляется абдоминальный синдром, нарушения микроциркуляции при повышенном АД, токсическое дыхание. Это состояние требует срочного снижения дозы ГК при частом (8–10 раз в сутки) введении препаратов, использования растворов глюкозы внутривенно и внутрь. Введение инсулина больным ОНН противопоказано.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН, адреногенитальный синдром)

Группа наследственных заболеваний, обусловленных генетически детерминированным снижением активности одного из ферментов, участвующих в стероидогенезе. В зависимости от уровня ферментного блока клиника и лабораторные данные различны.

Этиология

Все формы ВГКН наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы (90–95% всех случа-

ев). Распространенность этой формы среди представителей европеоидной расы 1 : 11900. Частота гетерозиготного носительства — 1 : 55. Ген, кодирующий синтез 21-гидроксилазы, находится на коротком плече 6-й хромосомы внутри главного комплекса гистосовместимости, поэтому заболевание наследуется сцепленно с антигенами системы HLA. Простая форма чаще ассоциирована с HLA антигеном B5, сольтерьяющая — Bw47, стертая — B14.

Гораздо более редко встречается недостаточность 11-гидроксилазы — примерно 5% всех случаев заболевания. Ген картирован на длинном плече 8-й хромосомы.

Менее 1% случаев ВГКН обусловлено недостаточностью других ферментов: 20,22-десмолазы, 3- β -оaldeгидрогеназы, 17-гидроксилазы, 18-гидроксилазы, 18-дегидрогеназы, 17, 20-лиазы.

Недостаточность 21-гидроксилазы

Патогенез

Снижение активности 21-гидроксилазы сопровождается недостаточным синтезом кортизола и альдостерона и накоплением промежуточных метаболитов выше ферментного блока (17-гидроксипрогестерона, прогестерона). Недостаток кортизола приводит к избыточной секреции АКТГ, что вызывает гиперплазию сетчатой зоны коры надпочечников и гиперпродукцию андрогенов. Дефицит альдостерона приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы.

Клиника

По особенностям клинической картины и времени появления признаков заболевания выделяют явные (простую вирильную и сольтерьяющую) и стертую (позднопроявляющуюся) формы недостаточности 21-гидроксилазы.

Простая форма (около $\frac{1}{3}$ больных с явной недостаточностью 21-гидроксилазы) у новорожденного характеризуется внутриутробно начавшейся гиперандрогенией (гипертрофия клитора, мошонкообразные половые губы, уrogenитальный синус у девочек, макрогенитосомия у мальчиков) и компенсированной ХНН с избытком АКТГ (гиперпигментация). В дальнейшем отмечается ускорение физического развития и темпов окостенения, ложное преждевременное половое развитие (по изосексуальному типу у мальчиков, по гетеросексуальному — у девочек). Окончательная длина тела без лечения редко достигает 150 см из-за раннего закрытия зон роста. Любая стрессовая ситуация (интеркуррентное заболевание, операция, травма и др.) может вызвать у этих больных криз ОНН.

Сольтерьяющая форма встречается у $\frac{2}{3}$ больных с явным дефицитом 21-гидроксилазы. Наряду с симптомами гиперандрогении (рис.123) и гиперпигментацией, на 1–4-й неделе жизни развивается клиника ОНН: плохие прибавки и прогрессивная потеря массы, срыгивания, рвота «фонтаном», диарея,



Рис. 123. Наружные гениталии девочки 6 мес с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома (на фоне лечения).

полиурия, дегидратация, нарушения периферической микроциркуляции, падение АД, тахикардия, глухость тонов сердца. При отсутствии адекватной терапии больные погибают в возрасте 1–3 мес.

При *стертой* форме симптомы появляются в препубертатном и пубертатном возрасте. У девочек отмечают некоторое ускорение физического развития и «костного возраста», умеренно выраженную вирилизацию: гирсутизм, увеличение мышечной массы, преждевременное адренархе, нарушения менструального цикла, в детородном возрасте — бесплодие. У мальчиков эта форма заболевания протекает практически бессимптомно, но может приводить к олигоспермии и бесплодию.

Недостаточность 11-гидроксилазы

Патогенез

11-гидроксилаза также участвует в синтезе ГК и МК. Недостаток кортизола сопровождается избыточной продукцией АКТГ, андрогенов. Промежуточные продукты стероидогенеза, накапливающиеся в результате ферментного блока (11-дезоксикортикостерон, в меньшей степени — 11-дезоксикортизол), обладают минералокортикоидной активностью. Это приводит к задержке натрия, воды и, следовательно, артериальной гипертензии.

Клиника

Отмечают признаки внутриутробно начавшейся гиперандрогении, ХНН в сочетании с гипертензией, резистентной к гипотензивным препаратам. Поэтому

данная форма носит название гипертензионной. На 1-м году жизни могут быть кризы ОНН (то есть клинически сходна с сольтеряющей формой).

Диагноз

Наиболее надежными методами диагностики ВГКН являются молекулярно-генетический (выявление в клетках больных дефектного гена) и биохимический (определение в сыворотке крови и моче промежуточных продуктов синтеза стероидов надпочечников). Для недостаточности 21-гидроксилазы патогномично повышение в крови уровня 17-гидроксипрогестерона (выше 12 нмоль/л), для дефицита 11-гидроксилазы — высокая концентрация 11-дезоксикортизола (выше 35 нмоль/л). Определение активности ренина плазмы позволяет выявить компенсированные минералокортикоидные нарушения. Из рутинных методов информативны исследование электролитов сыворотки (гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия при сольтеряющей форме), уровня глюкозы (гипогликемия), ЭКГ (гиперкалийгистия при сольтеряющей форме), темпов окостенения (опережение «костного возраста»). Повышена экскреция с мочой натрия (более 4 ммоль/кг в сутки) и хлоридов (более 3 ммоль/кг в сутки), 17-КС, а при гипертензионной форме и 17-ОКС. При аномальном строении наружных гениталий необходимо определить генетический пол ребенка (половой хроматин, кариотип). Диагностические критерии различных форм ВГКН приведены в табл. 193.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз сольтеряющей формы ВДКН особенно сложен у мальчиков раннего возраста: ее приходится дифференцировать от пилоростеноза, сепсиса, кишечной инфекции, наследственных ферментопатий. У девочек вирилизация наружных гениталий может быть следствием приема матерью во время беременности препаратов с андрогенной активностью. У мальчиков требуется исключить истинное преждевременное половое созревание, синдром Олбрайта. У детей обоего пола следует помнить о возможности андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника, яичка или яичника.

Лечение

Лечение простой формы проводят или кортизоном (гидрокортизон), или сочетанием преднизолона и МК препаратов (ориентировочные поддерживающие дозы см. в табл. 192). Суточную дозу ГК распределяют на 3–4 приема, причем половину ее дают на ночь. Терапия сольтеряющей формы обычно начинается в состоянии ОНН (см. соответствующий раздел). Поддерживающую терапию проводят как при ХНН, но половину суточной дозы ГК также дают на ночь.

Контролем терапии служит нормализация физического и полового развития, скорости нарастания «костного возраста», уровня электролитов крови, суточной экскреции 17-КС. Наиболее эффективным является контроль дозы ГК по уровню 17-гидроксипрогестерона, а дозы МК — по активности ренина плазмы.

Таблица 193

Диагностика и заместительная терапия при различных вариантах врожденной гиперплазии коры надпочечников

Недостаточность фермента	Строение наружных гениталий		Клинические проявления			Экскреция 17-КС с мочей	Уровни в крови			Терапия
	Мальчики	Девочки	недостаточности ГК	недостаточности МК	гиперандрогении		Метаболиты ГК	Андрогены	Альдостерон	
20, 22-десмолаза	Феминизация	Правильное	+++	+++	Нет	↓↓↓	Все ↓↓↓	↓↓	↓↓↓	ГК+МК
3-β-одегидрогеназа	Интерсексуальное	Интерсексуальное	+++	++	++	↑	Прегне-нолон ↑	ДЭАС ↑↑	↓↓	ГК+МК
17, 20-лиаза	Неполная маскулинизация	Правильное	Нет	Нет	Нет, полового созревания	↓↓	17-окси-прегнолон ↑↑	↓↓	Норма	Половые гормоны
17-гидроксилаза	Неполная маскулинизация	Правильное	++	Нет, гипертензия!	Нет, полового созревания	↓↓	Прогестерон ↑	↓↓	↓↓, ДОК ↑	ГК + половые гормоны
11-гидроксилаза	Правильное	Вирилизация	++	Нет, гипертензия!	+++	↑↑↑	11-дезоксикортизол ↑	↑↑	↓↓	ГК
21-гидроксилаза	Правильное	Вирилизация	+ / +++	+ / +++	+++	↑↑↑	17-оксипрогестерон ↑	↑↑	↑↓	ГК+МК или ГК

При стрессовых ситуациях дозу ГК повышают в 1,5–5 раз. Девочкам проводят оперативную коррекцию наружных гениталий в 3–4-летнем возрасте.

Прогноз

При простой форме заболевания благоприятный для жизни, а в случае раннего начала лечения — и для нормального роста и полового развития. При гипертензионной форме может наступить смерть в результате кровоизлияния в мозг, почечной недостаточности. Всегда серьезен прогноз у детей с сольтеряющей формой (летальность около 10%); он улучшается, если ребенок благодаря правильному лечению доживет до 1 года.

Пренатальную диагностику ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы проводят в 2 этапа: на 9–10-й неделе беременности определяют пол плода и проводят молекулярно-генетическое исследование материала, полученного при биопсии хориона. На 13–16-й неделе беременности исследуют уровень 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости. Показа-

нием к пренатальной диагностике служит наличие в данном браке ребенка с доказанным дефицитом 21-гидроксилазы, брак двух известных гетерозиготных носителей дефектного гена или больного с известным гетерозиготным носителем. Высокий уровень 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости (более 2,5 нмоль/л) указывает на наличие у плода недостаточности 21-гидроксилазы. Назначение дексаметазона таким женщинам с 5–6 нед беременности и до родов способно предотвратить или существенно уменьшить вирилизацию плодов женского пола.

Пренатальная диагностика недостаточности 11-гидроксилазы возможна при обнаружении в амниотической жидкости высокого уровня 11-дезоксикортизола.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Преждевременное половое развитие

Преждевременное половое развитие (ППР) — появление признаков полового созревания у девочек младше 7 и у мальчиков младше 8 лет. Выделяют истинное ППР, характеризующееся ранним появлением вторичных половых признаков, соответствующих полу ребенка, вследствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарных структур, стимулирующих стероидогенез в гонадах, и ложное ППР (преждевременный псевдопубертат), при котором имеется автономная секреция половых гормонов гонадами или их синтез вне гонад. При этом вторичные половые признаки могут соответствовать или не соответствовать полу (изо- или гетеросексуальное ППР).

Этиология

Этиологическая классификация ППР приведена в табл. 194.

Истинное изосексуальное ППР характеризуется преждевременным повышением секреции гонадолиберина и гонадотропинов, как это происходит в пубертате, или эктопической секрецией хорионического гонадотропина, приводящих к повышению секреции половых гормонов (андрогенов или эстрогенов) гонадами. Более чем у 40% мальчиков и 10% девочек причиной ППР являются опухоли ЦНС, а в большинстве случаев причина заболевания остается не выясненной (идиопатическое). Иногда можно обнаружить семейный характер ППР (конституциональное).

Самая частая причина *гетеросексуального ложного ППР* у девочек и изосексуального у мальчиков — адреногенитальный синдром. Иатрогенные формы ППР могут быть обусловлены не только приемом половых гормонов, но и поступлением их с пищевыми продуктами (молоко, яйца, мясо животных и птицы, получавших гормоны для увеличения массы).

Таблица 194

Причины преждевременного полового развития

Нозологическая форма	Причины
Истинное ППР	<ul style="list-style-type: none"> — Идиопатическое — Поражение ЦНС (опухоль мозга, гамартрома в гипоталамической области, последствия базального менингита, энцефалита, гидроцефалия) — Опухоль, продуцирующая гонадотропины (опухоль ЦНС, гелатобластома) — Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта, поздняя форма — При других эндокринных заболеваниях (первичный нелеченный гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников на лечении)
Ложное ППР у девочек	Опухоли яичников (гранулезоклеточная, тератома, хорионэпителиома)
— Изосексуальное	<ul style="list-style-type: none"> — Автономная гормонпродуцирующая киста яичника — Эстрогенпродуцирующая опухоль надпочечника — Экзогенные эстрогены
— Гетеросексуальное	<ul style="list-style-type: none"> — Аденогенитальный синдром — Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников — Андрогенпродуцирующая опухоль яичников (арренобластома) — Опухоли другой локализации (тератома) — Экзогенные андрогены, анаболические стероиды
Ложное ППР у мальчиков	— Первичная гиперплазия клеток Лейдига (аутосомно-доминантный тип наследования с проявлением у лиц женского пола)
— Изосексуальное	<ul style="list-style-type: none"> — Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника — Другие андрогенпродуцирующие опухоли (тератома, лейдигома) — Экзогенные андрогены, анаболические стероиды
— Гетеросексуальное	<ul style="list-style-type: none"> — Эстрогенпродуцирующая опухоль надпочечника — Опухоль гонад (сертолиевых клеток, полового тяжа) — Экзогенные эстрогены
Неполные формы ППР	<ul style="list-style-type: none"> — Преждевременное thelarche — Преждевременное adrenarche — Преждевременное menarche

Клиника

Клиника истинного изосексуального ППР характеризуется всеми симптомами, типичными для пубертатного периода у здоровых детей, но появляющимися в более раннем возрасте, иногда начиная с первых месяцев жизни. Темпы полового развития могут быть обычными, ускоренными или замедленными. Иногда признаки полового развития спонтанно регрессируют.

Рост больных значительно ускорен, как в пубертатном возрасте; изменяется телосложение (маскулинное или феминное), отложение жира. У детей обнаруживают повышенную сальность кожи, *acnae vulgaris*, половое оволосение; у девочек развиваются молочные железы, начинаются менструации, у мальчиков увеличиваются размеры яичек, полового члена и мошонки, появляются частые эрекции, поллюции. В связи с преждевременным наступлением синостозирования в костях рано прекращается рост, и в подростковом возрасте становится очевидной низкорослость (рис.124 и 125). У мальчиков с



Рис. 124. Идиопатическое преждевременное половое развитие у девочки 4 лет. Длина тела 120 см, «костный возраст» 11 лет.



Рис. 125. Идиопатическое преждевременное половое развитие у мальчика 6 лет 9 мес. Длина тела 138 см, «костный возраст» 14–15 лет.

ППР рано устанавливается сперматогенез, у девочек — овуляторный менструальный цикл и способность к зачатию. Психомоторное развитие обычно соответствует возрасту.

ППР в результате опухоли ЦНС может в течение многих лет не сопровождаться неврологическими нарушениями, но когда опухоль достигает значительных размеров, появляются несахарный диабет, гипотиреоз, другие эндокринные расстройства, ожирение или кахексия, нарушения зрения, признаки внутричерепной гипертензии и другие симптомы в различных сочетаниях.

Клиническая картина ППР в результате эндокринных заболеваний (первичный гипотиреоз, аденогенитальный синдром), синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта (пятнистая пигментация кожи, фиброзная остеодисплазия, ППР, возможны тиреотоксикоз, синдром Иценко—Кушинга, порок сердца) определяется типичным сочетанием симптомов.

Ложное изосексуальное ППР характеризуется теми же симптомами, что и истинное, но у мальчиков нет увеличения яичек, а у девочек — яичников. При *ложном гетеросексуальном ППР* у больных появляются признаки противоположного пола: у девочек увеличение клитора, мужской тип полового оволосения и другие признаки гиперандрогении при отсутствии увеличения молочных желез, матки и яичников. У мальчиков самым частым признаком гетеросексуального

ППР является гинекомастия при отсутствии пубертатного увеличения яичек и полового члена.

У маленьких девочек возможно *изолированное преждевременное развитие молочных желез (thelarche)* или несколько эпизодов маточных кровотечений (*menarche*) без других признаков полового созревания, что связывают с особой реакцией ткани на нормальное количество гонадотропинов и эстрогенов в организме или эпизодическим повышением активности яичников. Преждевременное *adrenarche* — появление полового оволосения — возможно и у девочек, и у мальчиков; как правило, сопровождается умеренным ускорением роста и обусловлено, вероятно, повышением чувствительности тканей к андрогенам или легкой надпочечниковой гиперандрогенией. Все формы частичного ППР могут быть транзиторными, а половое развитие у этих детей происходит в обычные сроки.

Диагноз

Диагноз всех форм ППР устанавливают на основании осмотра, антропометрических и генитометрических исследований. Типичным является ускорение «костного возраста», коррелирующее со стадией полового развития. У девочек с истинным ППР при ультрасонографии обнаруживают увеличение матки и яичники с крупными фолликулами. Уровень гонадотропинов в крови возрастает при ППР центрального генеза и остается неизменным или понижается у больных с опухолью половых желез или надпочечников. При частичном ППР гормональные нарушения обнаруживают редко. Для гетеросексуального ППР типично повышение уровней половых гормонов противоположного пола в крови.

Объемные образования ЦНС крайне редко выявляют на краниограммах, более информативны компьютерная томография и МР-томография с контрастированием. При невыясненной причине ППР эти исследования повторяют каждые 1,5–2 года. Для диагностики ложного ППР исследуют экскрецию 17-КС с мочой и уровень 17-гидроксипрогестерона в плазме, проводят УЗИ и компьютерную томографию надпочечников, печени, внутренних половых органов. Тщательно собранный анамнез помогает выявлять иатрогенные формы ППР.

Лечение

Для лечения истинного ППР используют суперагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона — бузерелин (Superfact) 600–1200 мкг/сут или нафалерин (Sinarel) 800–1200 мкг/сут интраназально; производные гестагенов, обладающие антиандрогенным и антигонадотропным эффектом — медроксипрогестерон, ципротерона ацетат (Androkur 50–100 мг/м² в сутки внутрь, Dekapeptyl-Depot 50–100 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 нед); или дериваты тестостерона (Danazol 100–400 мг/сут). Препараты назначают длительно до достижения «костного возраста» 12 лет или до 9–11-летнего паспортного возраста.

При выявлении опухолей ЦНС, гонад и надпочечников показано хирургическое и/или лучевое лечение.

Прогноз

Прогноз для жизни и детородной функции при идиопатическом преждевременном половом развитии благоприятный, но в зрелом возрасте эти лица отличаются низким ростом.

Гипогонадизм

Гипогонадизм — это заболевание, обусловленное стойким, часто необратимым поражением репродуктивной системы со снижением продукции половых гормонов.

Этиология

Возможны несколько уровней поражения репродуктивной системы: гипоталамус, гипофиз, гонады, рецепторы гормонально-зависимых тканей, а также чрезмерно быстрая инактивация половых стероидов. *Первичный, или гипергонадотропный гипогонадизм* развивается вследствие поражения яичек или яичников, *вторичный* — гипофиза, а *третичный* — гипоталамуса. Две последние формы характеризуются снижением секреции гонадотропинов, и их иногда объединяют под названием *гипогонадотропный гипогонадизм*.

Причинами врожденного гипогонадизма часто бывают генетические нарушения (генные дефекты, хромосомные aberrации) половых хромосом или аутосом. Иногда гипогонадизм возникает внутриутробно в результате воздействия на плод различных патогенных факторов (радиоактивное облучение, химические, токсические вещества, вирусы), кровоизлияния, гипоксии. Приобретенный гипогонадизм развивается в результате травмы, в том числе хирургической, облучения, инфекции, опухоли, поражения химическими и токсическими агентами гонад или регулирующих их функцию структур.

Гипогонадизм может быть самостоятельным заболеванием (изолированный гипогонадизм) или одним из симптомов в структуре врожденных или приобретенных, в том числе эндокринных заболеваний (симптоматический гипогонадизм при гипопитуитаризме, пролактиномах, синдромах Лоуренса—Муна, Шерешевского—Тернера, Клайнфельтера и др.). Нарушение секреции половых гормонов, возникшее на ранних сроках беременности (до 16–20 нед), иногда приводит к формированию гермафродитизма, который у части больных может сопровождаться гипогонадизмом (см. раздел «Нарушения половой дифференцировки»).

Поскольку нарушения полового развития у девочек являются предметом изучения детской гинекологии, последующее изложение будет касаться патологии, имеющей место у мальчиков.

Патогенез

Недостаточность половых гормонов, возникшая внутриутробно, обычно сопровождается недоразвитием (гипоплазией, неопущением) яичек и наружных гениталий, выявляемым при рождении. В связи с тем, что в допубертатном возрасте и у здоровых мальчиков секреция тестикулярных андрогенов низкая, гипогонадизм у них не приводит к значимым обменным нарушениям. В препубертатном и пубертатном возрасте нарастающий дефицит половых гормонов становится причиной уменьшения мышечной и костной массы, увеличения количества жировой ткани, формирования евнухоидных пропорций тела, отсутствия роста внутренних и наружных гениталий, развития вторичных и третичных половых признаков, дифференцировки канальцев семенников и в конечном итоге сперматогенеза.

Клиника

Клиника разных форм гипогонадизма достаточно однообразна. Объем яичек у мальчиков уменьшен, они могут быть расположены в мошонке, но чаще первым симптомом заболевания является внемошоночное расположение семенников (одно- или двусторонний крипторхизм). Иногда яички аплазированы, часто имеют плотную или дряблую консистенцию, в пубертатном возрасте не происходит их увеличения. Половой член уменьшен в размерах, мошонка без складок, подтянута, вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют или выражены слабо.

Недостаточность андрогенов приводит к постепенному формированию экстрагенитальных симптомов гипогонадизма: евнухоидизма, ожирения, уменьшения костной и мышечной массы, нередко высокорослости. Евнухоидные пропорции тела характеризуются удлинением конечностей при относительно коротком туловище, преобладанием ширины таза над шириной плеч. Ожирение может возникнуть еще в допубертатном возрасте, но чаще небольшой степени, поскольку увеличение жировой массы сочетается со слабым развитием мышц и уменьшением костной массы. Типично перераспределение жировой ткани по феминному типу с преимущественным отложением в области бедер, живота, груди (ложная гинекомастия), иногда бывает истинная гинекомастия. Как правило, в детстве больные растут нормально, но в связи с задержкой формирования костной ткани и отставанием дифференцировки скелета, рост продолжается дольше обычного и их окончательная длина тела может быть большой. Мышцы слабые, дряблые. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма обычно начинают формироваться в 9–12 лет и становятся очевидными у подростков старше 13–14 лет (рис. 126), редко в более раннем возрасте.

Симптоматический гипогонадизм чаще диагностируют в раннем возрасте, и основанием для диагностики заболевания обычно бывает сочетание ряда фенотипических признаков, пороков развития и симптомов, не обусловленных гипогонадизмом.



Рис. 126. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у мальчика 14 лет 10 мес.

Клинические особенности и основные лабораторные признаки различных форм гипогонадизма приведены в табл. 195.

Диагноз

Диагностика нарушений полового развития у мальчиков включает исследование кариотипа, определение базальных уровней гонадотропных гормонов, пролактина и тестостерона в крови и экскреции 17-КС с мочой, проведение функциональных проб яичек и гипоталамо-гипофизарной системы, позволяющих выяснить уровень и степень повреждения репродуктивной системы. При наличии брюшной ретенции яичек показана диагностическая лапароскопия или лапаротомия.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз гипогонадизма проводят с задержкой полового развития, крипторхизмом, изолированным микропенисом.

Лечение

Мальчикам с гипергонадотропным гипогонадизмом в допубертатном возрасте, если необходима коррекция размеров полового члена, проводят лече-

Таблица 195

Классификация и характеристика основных форм гипогонадизма у мальчиков

Название формы	Характеристика	Лабораторные данные
1	2	3
I. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм		
1. Синдром анорхизма	Внутриутробное, возможно, генетически детерминированное поражение гонад. При рождении наружные половые органы сформированы правильно, обычных размеров, но иногда размеры полового члена (микропенис) и мошонки уменьшены. Яички в мошонке и паховых каналах отсутствуют. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма формируются после 12–14 лет. Половое созревание в пубертатном возрасте отсутствует, но иногда появляется скудное половое оволосение. Приобретенный в пубертатном возрасте анорхизм характеризуется инволюцией вторичных половых признаков, ожирением и евнухоидизмом	Низкий уровень тестостерона в крови сочетается с повышенными уровнями ЛГ и ФСГ. Функциональная проба гонад с хорионическим гонадотропином отрицательная. Окончательный диагноз врожденного анорхизма подтверждают при лапароскопии или диагностической лапаротомии с гистологическим исследованием зачатков гонад. Кариотип 46,XY

Продолжение табл. 195

1	2	3
I. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм		
2. Синдром моноорхизма	Чаще врожденное, у $\frac{1}{3}$ — семейное, отсутствие одного яичка или его поражение при травме, воспалении, перекруте. При осмотре выявляют односторонний крипторхизм, асимметрию мошонки. Контралатеральное яичко увеличено даже у детей допубертатного возраста. Половое созревание в пубертатном возрасте происходит в обычные сроки или умеренно задержано. Взрослые больные обычно фертильны	Уровень тестостерона умеренно снижен, реже нормальный. Содержание ЛГ и ФСГ умеренно повышено. Тест с хорионическим гонадотропином положительный. Окончательный диагноз при врожденном моноорхизме устанавливается при лапароскопии или диагностической лапаротомии
3. Первичная гипоплазия яичек	Может быть врожденной или приобретенной, но при рождении яички в мошонке, могут иметь нормальные или уменьшенные размеры. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма и отсутствие признаков полового созревания становятся очевидными только в пубертатном возрасте	Как при синдроме анорхизма. Кариотип 46,XY
4. Синдром Клайнфельтера и другие сходные синдромы	Клиническое описание см. ниже	Кариотип 47; XXY, 48; XXXY, 49; XXXXY или мозаицизм. Половой хроматин положительный. В связи с преимущественным поражением канальцев семенников, секреция тестостерона не нарушена или нарушена мало. Уровень ФСГ высокий, ЛГ — нормальный
5. Первичная недостаточность клеток Лейдига (синдром фертильных евнухов)	Генетически обусловленный дефект биосинтеза тестостерона. При рождении наружные гениталии сформированы правильно. Клиника евнухоидизма с ожирением, недоразвитием половых органов, отсутствием полового оволосения формируется в пубертатном возрасте. На фоне лечения возможна фертильность	Высокий уровень ЛГ и отрицательная проба с хорионическим гонадотропином сочетаются с нормальным уровнем ФСГ в крови. Уровень тестостерона низкий. При биопсии гонад выявляют отсутствие клеток Лейдига при сохранении сперматогенного эпителия и его дифференцировки до стадии сперматогониев
II. Гипогонадотропный (вторичный и третичный) гипогонадизм		
1. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм а) с пониженной продукцией ЛГ и ФСГ б) с пониженной продукцией ЛГ (синдром Паскуалини) в) с пониженной продукцией ФСГ	Врожденная форма наследуется аутоомно-рецессивно. Возможно, возникает в результате перинатальных нарушений гипофиза или гипоталамуса при инфекции, травме. При рождении могут быть уменьшены половой член и мошонка, но чаще выявляют только одно- или двусторонний крипторхизм с паховой дистопией гипоплазированных яичек. В препубертатном возрасте типично ожирение, в дальнейшем — евнухоидизм, отсутствие полового созревания, высокий рост	Снижены уровни ЛГ и ФСГ или одного из гормонов, а также тестостерона в крови и экскреция 17-КС с мочой. Проба с однократным введением хорионического гонадотропина чаще отрицательная, 3-дневная — положительная. Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном позволяет дифференцировать гипофизарные и гипоталамические поражения. Кариотип 46,XY
2. Адипозогенитальная дистрофия (синдром Бабинского—Фрелиха)	Развивается в результате инфекционного, травматического поражения ЦНС, но чаще причиной бывает опухоль гипоталамо-гипофизарных отделов мозга, гистиоцитоз X. Гипогонадизм, как правило, сочетается с ожирением, снижением скорости роста, иногда гипотиреозом, несахарным диабетом, нарушением зрения, неврологической симптоматикой в различных комбинациях	То же. Окончательный диагноз подтверждают при КТ или МР-томографии мозга

1	2	3
3. Синдром Каллмена I, II и III	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или сцепленный с X-хромосомой тип наследования. При всех типах бывает гипогонадизм с проявлением в виде микрогениализма, гипоплазии яичек, пахового крипторхизма и евнухоидизма в пубертатном возрасте и аносмия в результате агенезии обонятельных центров мозга. Кроме того, при I типе бывают билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки; при II типе — умственная отсталость, атрезия хоан, иейросенсорная глухота, пороки сердца, низкий рост; при III типе — расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки	Гормональные показатели те же. Диагностируют по сочетанию специфических клинических симптомов. У гетерозиготных женщин может быть изолированная аносмия
4. Синдром Прадера—Вилли	Обусловлен делецией 15q11.2-q13 отцовской хромосомы или дисомией материнской 15-й хромосомы. В раннем возрасте имеется мышечная гипотония вплоть до атонии, снижение рефлексов, микропенис, крипторхизм. С 2–3 мес появляется полифагия, высокий болевой порог, затем ожирение, олигофрения, гипогонадизм	Низкие уровни ЛГ и ФСГ обычные даже при отсутствии яичек. Тест с хорионическим гонадотропином бывает положительным и отрицательным
5. Синдром Лоренса—Муна	Заблевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется микрогениализмом и крипторхизмом с рождения. Кроме того, имеются олигофрения, спастическая параплегия, пигментная ретинопатия	То же
6. Синдром Барде—Бидля	Заблевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется микрогениализмом, крипторхизмом в раннем возрасте, далее евнухоидизмом. Типичны ожирение, олигофрения, полидактилия, пигментная ретинопатия	То же
7. Другие формы симптоматического гипогонадизма	Гипогонадизм при гипопитуитаризме, в сочетании с вторичной недостаточностью надпочечников (синдром Меддока), ихтиозом (синдром Рада), гермафродитизмом и др.	То же
III. Гиперпролактинемический гипогонадизм		
1. Микро- или макропролактинома	У мальчиков встречается редко. Характерна гинекомастия, но галакторея у детей обычно отсутствует. Часто бывает ускорение роста, ожирение. В пубертатном возрасте нет увеличения яичек и полового члена, но может быть половое оволосение. При макропролактиноме развивается неврологическая симптоматика, нарушение зрения, внутричерепная гипертензия. Может сочетаться с гигантизмом, синдромом Иценко—Кушинга, гипопитуитаризмом	Низкие уровни ЛГ и ФСГ в крови сочетаются со значительным повышением пролактина. Уровень тестостерона снижен, но надпочечниковые андрогены могут быть повышенными. Диагноз подтверждают рентгенологически. Микроаденомы гипофиза обнаруживают при КТ или МР-томографии мозга

ние анаболическими стероидами в возрастных дозах до получения желаемого результата. Зачатки гонад удаляют или, по-возможности, выводят в мошонку.

Подросткам старше 12–13 лет назначают постоянную заместительную терапию препаратами тестостерона пролонгированного действия (сустанон-250 или омнадрен-250 по 0,5–1 мл 1 раз в 3–4 нед внутримышечно) или тестосте-

рона андеканоат (андриол) по 1–3 капсулы в сутки внутрь. В пубертатном возрасте можно имплантировать протезы яичек. При синдроме монорхизма заместительная терапия чаще не требуется.

Для лечения гипогонадотропного гипогонадизма в зависимости от степени снижения ЛГ и ФСГ используют либо хорионический гонадотропин (Profasi, гонадотропин хорионический), обладающий ЛГ-активностью, в дозе 1000 ЕД/м² поверхности тела 2–3 раза в неделю, либо синтетические гонадотропины (Humegon, Pergonal, Neopergonal), обладающие ЛГ и ФСГ-активностью, по 25–75 ЕД 2–3 раза в неделю. Продолжительность курсов не должна превышать 2–2,5 мес. В интервалах между курсами гонадотропинов, а больным старшего возраста в качестве постоянной заместительной терапии назначают препараты тестостерона. Если на фоне консервативного лечения сохраняется крипторхизм, показано хирургическое низведение яичек.

Если причина гипогонадизма — опухоль ЦНС, проводят хирургическое и/или лучевое лечение. При микропролактиномах иногда бывает эффективной консервативная терапия препаратами бромкриптина.

Прогноз

Прогноз для выздоровления при большинстве форм гипогонадизма сомнительный, требуется постоянная, до 45–50-летнего возраста, заместительная терапия препаратами андрогенов.

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Задержку полового развития (ЗПР) определяют как функциональное, темповое запаздывание появления признаков полового созревания более чем на 2 года по сравнению со средними сроками.

Этиология

Причины ЗПР зависят от конституциональных особенностей индивидуума (семейная форма) — позднего созревания гонадостата (системы, регулирующей функцию гонад) и рецепторов тканей-мишеней, взаимодействующих с гонадотропными и половыми гормонами. У части мальчиков причиной ЗПР может быть тяжелая хроническая соматическая (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, крови и т. д.) или эндокринная (ожирение, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет и т. д.) патология, а также заболевания ЦНС (последствия травмы, инфекции, гипоксии). Иногда имеется сочетание причин.

Патогенез

Конституциональная форма ЗПР обусловлена поздним созреванием гипоталамических структур, регулирующих секрецию гонадотропных гормонов, с высокой чувствительностью гипоталамуса к отрицательному влиянию по-

ловых стероидов. Обычно один или оба родителя в семье или старшие сибсы имели замедленное половое развитие. Другие формы могут быть связаны с функциональными нарушениями гипоталамуса в результате соматических или эндокринных заболеваний, а также нарушением периферического метаболизма андрогенов, например, при ожирении или заболеваниях печени, когда увеличивается превращение тестостерона в эстрадиол в печени и жировой ткани.

Клиника

ЗПР, в отличие от гипогонадизма, диагностируют только у подростков от 13,5–14 до 16–17 лет, хотя предполагать возможность ретардированного пубертата (угрожаемый по ЗПР) можно у детей 9–11 лет. Характерно уменьшение размеров наружных гениталий и яичек, хотя их размеры и соответствуют нормальным для допубертатного возраста, позднее появление вторичных половых признаков. Основные симптомы и лабораторные данные при различных формах ЗПР у мальчиков приведены в табл. 196.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ЗПР проводят с любыми формами гипогонадизма. Обязательно исследование кариотипа, определение уровней гонадотропных и половых гормонов в крови, проведение функциональных тестов, однако эти данные не всегда позволяют надежно дифференцировать схожие по клинике и лабораторным данным формы заболевания, например, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и ложную адипозо-генитальную дистрофию. Поэтому важное значение приобретает наблюдение за больным и эффективностью лечения в динамике и повторное обследование.

Лечение

Мальчикам с ЗПР проводят комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий (полноценное питание, витаминотерапия, закаливание, ЛФК, санация очагов инфекции), способствующих стимуляции физического развития. Больным с ожирением назначают гипокалорийную диету. До 14–15-летнего возраста лечение, стимулирующее половое созревание, включает курсы витаминов В₁, В₆, В₁₂, Е, препаратов цинка. Анаболические стероиды особенно способствуют росту полового члена, но при конституционально задержанном пубертате их следует применять осторожно, так как они ускоряют дифференцировку скелета.

Если отсутствует четкий эффект от указанных мероприятий, подросткам старше 14–15 лет, не имеющим признаков полового созревания, дополнительно проводят гормональную коррекцию в зависимости от формы задержки полового развития. При низком уровне гонадотропных гормонов (ложная адипозо-генитальная дистрофия) можно назначить 1–2 курса хорионического гонадотропина по 1000 ЕД/м² поверхности тела по 10–15 инъекций. У мальчиков с синдромом неправильного пубертата наиболее эффективно

Таблица 196

Классификация и характеристика основных форм задержки полового развития у мальчиков

Название формы	Характеристика	Лабораторные данные
1. Конституциональная	Семейная форма ЗПР, обычно сочетающаяся с задержкой роста, но иногда рост может быть средним. Масса тела нормальная или низкая. Телосложение маскулинное, соматической патологии нет. Наружные гениталии сформированы правильно, но соответствуют допубертатным. Часто у мальчиков старше 9—11 лет сохраняется псевдоретенция яичек. Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют	Уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в крови соответствуют допубертатным значениям. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается в 15—17 лет или позже, темпы его обычные. «Костный возраст» отстает от паспортного на 2—3 года
2. Соматогенная	Развивается на фоне тяжелой соматической или эндокринной патологии. Клинику определяет основное заболевание. Всегда следует иметь в виду возможность недоедания, гиповитаминоза, дефицита минералов и микроэлементов. Типично правильное строение наружных гениталий и отсутствие признаков полового созревания в пубертатном возрасте	То же. Степень отставания «костного возраста» от паспортного зависит от тяжести и продолжительности заболевания
3. Ложная адипозогенитальная дистрофия	Развивается у мальчиков с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникшего в любом возрасте, но чаще в перинатальном периоде. В отличие от адипозо-генитальной дистрофии, нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы имеют переходящий характер и обычно сочетаются с хроническими инфекциями (тонзиллит) и ожирением. Характеризуется ожирением с феминным типом отложения жира, ускоренным ростом, микрогенитализмом, псевдоретенцией яичек, отсутствием вторичных половых признаков в пубертатном возрасте	Снижен уровень тестостерона и гонадотропных гормонов. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается после 15—16 лет
4. Синдром неправильного пубертата	Характеризуется появлением раннего или своевременного полового оволосения в результате надпочечниковой гиперандрогении при инфантильных размерах семенников и наружных гениталий. Всегда сопровождается ожирением	Уровень ЛГ повышен или нормальный, ФСГ и тестостерона — низкий. Повышен уровень АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов. Проба с хорионическим гонадотропином слабо положительная

комбинированное лечение препаратами с ЛГ- и ФСГ-активностью (пергонал). Возможно применение препаратов депо-тестостерона (омнадрен, сустанон) по 250 мг внутримышечно 1 раз в 4—6 нед в течение 4—6 мес. Иногда курсы гонадотропинов чередуют с препаратами тестостерона. Обязательным условием терапии ЗПР является использование минимальных доз препаратов и непродолжительное их применение.

При соматогенной форме ЗПР лечение гормональными препаратами может быть эффективным только при компенсации основного заболевания.

Прогноз

Прогноз при большинстве форм ЗПР благоприятный. В более старшем возрасте даже без лечения начинается половое созревание, завершающееся в 22–25 лет. Мужчины, имевшие ЗПР в анамнезе, достигают среднего роста, имеют нормальную фертильность. При соматогенных формах прогноз зависит от тяжести и возможности коррекции основного заболевания.

Крипторхизм

Крипторхизм — порок развития, характеризующийся внемозоночным расположением (дистопией) или отсутствием яичка. Неопущение яичек диагностируют примерно у 3% доношенных новорожденных мальчиков и 30% недоношенных. После 12-месячного возраста частота крипторхизма около 0,1–0,3%.

Этиология

Крипторхизм может быть самостоятельным заболеванием и в этом случае формируется во второй половине беременности при недостаточности плацентарного хорионического гонадотропина, пороках развития направительного тяжа, семенного канатика, транзиторном снижении секреции гонадотропинов у плода или задержке созревания рецепторов гонад. Крипторхизм является частым симптомом хромосомных и генных заболеваний, и односторонний крипторхизм в 40% случаев бывает семейным. Иногда гипогонадизм, в том числе вследствие аплазии или гипоплазии семенников, в раннем возрасте проявляется только крипторхизмом. Причиной редко встречающегося приобретенного крипторхизма могут быть травмы паховой области, облучение, орхит.

Клиника

Крипторхизм может быть одно- и двусторонним. Выделяют крипторхизм в виде ретенции, с расположением яичек по ходу естественных путей их миграции (паховая, брюшная ретенция) или эктопии (бедренная, промежностная, на переднюю брюшную стенку, в корень полового члена и т. д.). Нередко крипторхизм сочетается с паховой грыжей, водянкой оболочек яичек, другими пороками развития пахового канала.

Диагноз

Диагноз крипторхизма устанавливают при осмотре и пальпации, при этом чаще всего можно определить вид дистопии (эктопия или ретенция) и обнаружить сопутствующие пороки развития, что важно при выборе метода лечения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз крипторхизма проводят с целью выделения группы больных гипогонадизмом, требующих длительной, часто пожизненной заместительной гормональной терапии, больных с транзиторными гор-

мональными нарушениями и без эндокринной патологии. Нормальные уровни гонадотропных гормонов в крови и положительная функциональная проба с хорионическим гонадотропином характерны для больных с односторонним крипторхизмом, двусторонней эктопией и части больных с ретенцией яичек. Гипогонадотропный крипторхизм выявляют при двусторонней ретенции яичек и гипогонадотропном гипогонадизме, а гипергонадотропный в большинстве случаев — при первичном гипогонадизме. При неопущении яичек, особенно двустороннем, обязательно исследование кариотипа.

Лечение

Лечение крипторхизма проводят в возрасте от 1,5–2 до 5–6 лет. Односторонний крипторхизм при нормальном втором яичке, крипторхизм в сочетании с пороками развития пахового канала, все формы эктопии и гипергонадотропный вариант подлежат хирургическому лечению, в последующем при наличии гипогонадизма показана заместительная терапия препаратами тестостерона.

При гипо- и нормогонадотропном двустороннем крипторхизме проводят лечение хорионическим гонадотропином в дозе 1000 ЕД/м² поверхности тела 2 раза в неделю курсом по 10–15 инъекций или препаратами гонадотропин-рилизинг-гормона (крипторур) интраназально 3 раза в день в течение 4 нед. При достижении частичного или не стойкого эффекта лечение повторяют через 3–6 мес, но не более 3–4 курсов. Неэффективность консервативного лечения является показанием для хирургического низведения яичек.

Прогноз

Прогноз при изолированном крипторхизме в большинстве случаев благоприятный, однако независимо от времени начала и способов лечения возможно бесплодие. При отсутствии семенника возможна имплантация протеза яичка.

Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм)

Нарушение половой дифференцировки или *интерсексуализм* включает группу врожденных заболеваний репродуктивной системы, при которых имеется несоответствие признаков, определяющих пол человека. Эти признаки разделяют на биологические (генетический, гонадный, гормональный, соматический, психический пол) и социальные (паспортный пол).

Гермафродитизм — двуполость, амбисексуальность — проявляется при рождении аномальным строением наружных гениталий, затрудняющим определение пола, то есть гермафродитизм — это вариант интерсексуализма, при котором имеется неопределенный соматический пол.

Этиология

Нарушения половой дифференцировки без гермафродитизма могут возникнуть:

1. На стадии формирования индифферентных гонад. Известны несколько генов, локализованных в аутосомах, принимающих участие в морфогенезе не только гонад, но и других органов (11p13, 17q25, 9q33), мутации в которых могут приводить к отсутствию зачатка гонады или образованию streak-гонады, часто в сочетании с пороками почек, надпочечников, хрящевой и костной ткани.
2. На этапе детерминации пола, например, при делеции короткого плеча Y-хромосомы, мутации в гене SRY (Yp) или наличии двойной дозы гена DSS (Xp21).
3. На ранних этапах дифференцировки гонады в яичник до образования фолликулов при моносомии по X-хромосоме (синдром Шерешевского—Тернера), делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы, например Xq26-q28 при кариотипе 46,XX. При указанных нарушениях формируются streak-гонады, а внутренние и наружные половые органы развиваются по нейтральному женскому типу. В пубертатном возрасте половое созревание отсутствует.

Нарушения на более поздних стадиях дифференцировки гонад, а также в период развития внутренних и наружных гениталий чаще приводят к формированию ложного мужского, ложного женского или истинного гермафродитизма.

Нарушение половой дифференцировки с гермафродитизмом у лиц с генетическим мужским полом развивается в результате нарушения морфогенеза тестикул, генетически детерминированных дефектах биосинтеза или метаболизма тестостерона, а также чувствительности тканей к нему (ложный мужской гермафродитизм).

Причиной ложного женского гермафродитизма у лиц с нормальным женским кариотипом является повышение уровня андрогенов в тканях плода на стадии формирования наружных половых органов в результате врожденной гиперплазии коры надпочечников (адреногенитальный синдром), эндогенной или экзогенной гиперандрогении у матери (андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, яичников, плохо компенсированный адреногенитальный синдром у женщины или прием ею андрогенов).

Причины истинного гермафродитизма окончательно не выяснены. Возможно, у этих больных имеется тканевый мозаицизм по половым хромосомам, хотя при исследовании кариотипа в лимфоцитах периферической крови эти нарушения обнаруживают только у $1/5$ больных.

Патогенез

Формирование внутренних и наружных половых органов происходит у человека от 7–8-й до 12–16-й недели внутриутробного развития. Известно, что дифференцировка внутренних и наружных гениталий по мужскому типу возможна только при достаточной секреции тестостерона и антимюллера гормона эмбриональными семенниками. Дефицит андрогенов или низкая чув-

Таблица 197

Классификация основных форм нарушения половой дифференцировки у детей

НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ БЕЗ ГЕРМАФРОДИТИЗМА
<ul style="list-style-type: none"> — Синдром Шерешевского—Тернера и варианты — Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XX — Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY — Дисгенезия семенных канальцев
НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ С ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ложный мужской гермафродитизм <ol style="list-style-type: none"> <i>А. Нарушение формирования или развития яичек:</i> <ul style="list-style-type: none"> — Смешанная дисгенезия гонад — Дисгенетический мужской псевдогермафродитизм — Синдром тестикулярной регрессии — Дисгенезия семенных канальцев (синдром Клайнфельтера с гермафродитными гениталиями). <i>Б. Нарушение дифференцировки гениталий:</i> <ul style="list-style-type: none"> — Персистирующие Мюллеровы дериваты — Врожденные нарушения синтеза тестостерона — Синдромы резистентности к андрогенам — Иатрогенная феминизация — Фетальная недостаточность ЛГ — Синдромы, ассоциированные с гипогонадизмом — Изолированная гипоспадия и крипторхизм 2. Ложный женский гермафродитизм <ul style="list-style-type: none"> — Аденогенитальный синдром у девочек — Вирилизация при материнской гиперандрогении — Иатрогенная вирилизация 3. Истинный гермафродитизм

ствительность к ним у плодов приводит к разной степени недостаточной маскулинизации наружных и внутренних половых органов. Нарушение продукции антимюллерова гормона сопровождается персистенцией мюллеровых дериватов с развитием матки, труб, части влагалища.

Дифференцировка наружных и внутренних половых органов по женскому типу происходит без участия половых гормонов, и присутствие эндогенных или экзогенных андрогенов может привести к большей или меньшей степени маскулинизации наружных гениталий.

Классификация

Классификация различных форм нарушения половой дифференцировки приведена в табл. 197.

Клиника

Клиника различных по этиологии и патогенезу форм нарушений половой дифференцировки без гермафродитизма имеет общие черты: правильное, по

женскому или мужскому типу, строение наружных гениталий и появление симптомов гипогонадизма в пубертатном возрасте; в большинстве случаев имеются нарушения роста, стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития, позволяющие заподозрить заболевание в раннем возрасте.

Синдром Шерешевского—Тернера

Синдром Шерешевского—Тернера (хромосомы X моносомии синдром, Turner syndrome) — наиболее частое заболевание, обусловленное нарушением формирования яичников. Частота синдрома в популяции составляет приблизительно 1 : 2500–1 : 3300 лиц женского пола, у новорожденных девочек встречается с частотой от 1 : 100 000 до 1 : 1000.

Этиология

Основной причиной синдрома Шерешевского—Тернера является отсутствие одной из половых хромосом (кариотип 45,X). Кроме моносомии по половым хромосомам (20–50%), возможны и морфологические изменения X-хромосомы (делеция коротких или длинных плеч, кольцевая хромосома), различные типы хромосомных мозаик (45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX и другие). Единственная X-хромосома у 77% больных материнского происхождения, и частота 45,X не зависит от возраста матери.

Патогенез

Отсутствие или структурные нарушения одной из X-хромосом приводят к нарушению дифференцировки яичников, причем если до 12–16-й недели гестации в половых валиках находят примордиальные половые клетки, то к моменту рождения они исчезают полностью или почти полностью, и остается соединительнотканый тяж — streak-гонада. При мозаичном кариотипе могут сохраняться отдельные половые клетки, что объясняет частичное половое созревание у этих больных. В отсутствие половых гормонов дифференцировка внутренних и наружных гениталий происходит по женскому типу.

Низкорослость больных с синдромом Шерешевского—Тернера обусловлена аномальной структурой костной ткани, при этом не нарушены сроки появления центров окостенения и синостозирования в костях скелета. Часто имеется дефект развития лимфатических сосудов, приводящий к отекам кистей, стоп, шеи. Типичны пороки сердца и почек.

Клиника

В периоде новорожденности наиболее типичным признаком является лимфоидный отек кистей и стоп, сохраняющийся до 1,5–3-месячного возраста, также лимфоидный отек шеи, организующийся в последующем в шейную складку. Дети часто имеют при рождении низкую массу тела и иногда задержку роста, мышечную гипотонию. У части больных выявляют врожденные по-

роки сердца и почек. Наружные половые органы всегда сформированы по женскому типу, хотя у некоторых больных может быть гипертрофия клитора.

В дошкольном возрасте наиболее отчетливо проявляются низкая скорость роста и фенотипические особенности заболевания: широкая грудная клетка, часто воронкообразная деформация грудины, *cubitus valgus*, широко расставленные соски, деформированные, низко расположенные уши, эпикант, микрогнатия, короткая, широкая шея, низкий рост волос на затылке, у части больных бывает широкая кожная складка, идущая от затылка к надплечьям. Аномалии кистей выражаются в укорочении четвертых пальцев за счет уменьшения метакарпальных костей, гипоплазии или гипертрофии ногтевых пластинок, а также в укорочении и искривлении V пальцев. У большинства больных обнаруживают высокое, «готическое» небо, неправильный рост зубов, дефекты зубной эмали. Часто имеются диффузная или пятнистая пигментация кожи, снижение слуха и зрения. Нередко именно в дошкольном возрасте выявляют пороки сердца (коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки) и аномалии мочевой системы. У 16% девочек с кариотипом 45,X обнаруживают задержку умственного развития.

В подростковом возрасте отставание в росте становится значительным, обычно ниже 3 центиля, и обращает на себя внимание половой инфантилизм: наружные половые органы недоразвиты (большие и малые половые губы гипопластичны, отверстие мочеиспускательного канала расположено низко), влагалище узкое, матка значительно гипоплазирована, яичники отсутствуют. Увеличения молочных желез нет, соски недоразвиты, втянуты, ареолы узкие, не пигментированы. Возможно скудное половое оволосение, но чаще роста волос на лобке и в аксиллярных областях нет, первичная аменорея (рис. 127).

Для взрослых типичны низкорослость (средняя длина тела больных 135–145 см), гипогонадизм, бесплодие. Указывают на повышенную частоту аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, гипертонической болезни, опухолей, атеросклероза, сниженную продолжительность жизни; у части больных снижен интеллект.

Степень нарушения полового развития может варьировать от полного отсутствия пубертата до задержки полового созревания с поздним появлением и слабой выраженностью вторичных половых признаков, скудными и рано прекращающимися менструациями. У части больных возмож-

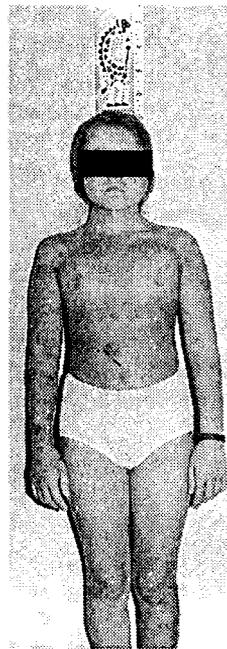


Рис. 127. Девочка 15 лет 9 мес с синдромом Шерешевского—Тернера. Кариотип 45,X, длина тела 132 см.

на маскулинизация (гипертрофия клитора, гирсутизм), обусловленная присутствием Y-хромосомы в части клеток. Экстрагенитальные признаки заболевания и задержка роста также могут быть выражены в разной степени: от типичного Turner-фенотипа до отсутствия каких-либо внешних симптомов заболевания, причем степень поражения яичников и выраженность Turner-фенотипа не обязательно совпадают.

Диагноз

Диагноз синдрома Шерешевского—Тернера верифицируют при цитогенетическом исследовании — кариотип 45,X или варианты, половой хроматин отрицательный. Кроме того, типичны уменьшение размеров матки, истончение эндометрия и отсутствие гонад при ультрасонографии. У девочек допубертатного возраста уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови близки к норме, а после 9–10-летнего возраста обнаруживают повышенный уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, и снижение эстрадиола. Секреция соматотропного гормона не нарушена, а «костный возраст» у большинства больных соответствует паспортному.

Девочкам с синдромом Шерешевского—Тернера обязательно проводят исследование почек, мочевыводящей системы и сердца для выявления пороков развития, функции щитовидной железы.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят со всеми формами первичной низкорослости и гипогонадизма, в первую очередь с синдромом Нунан, для которого характерен Тернер-фенотип при нормальном мужском или женском кариотипе. У большинства больных с синдромом Нунан имеется нормальное половое развитие и сохранена фертильность.

Чистая дисгенезия гонад у больных с кариотипом 46,XX обусловлена мутациями в аутосомах и проявляется отсутствием полового созревания. Наружные и внутренние гениталии сформированы по женскому типу, яичники отсутствуют или представлены streak-гонадой. Больные обычно среднего роста, не имеют пороков развития, интеллект нормальный, однако возможно сочетание с пороками почек, низкорослостью. Дифференциальная диагностика низкорослости и задержки полового развития у девочек обязательно должна включать определение полового хроматина и кариотипа.

Лечение

Программа реабилитации больных с синдромом Шерешевского—Тернера включает ряд этапов:

1. *Коррекция пороков развития*, в том числе иссечение шейной складки, и лечение выявленных заболеваний (вторичный пиелонефрит, аутоиммунный тиреодит и т. д.). При наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее фрагментов обязательно делают лапароскопию с удалением зачатков гонад и их гистологическим исследованием.

2. Важным аспектом лечения является *коррекция низкорослости*. В настоящее время рекомендуют больным старше 6–7 лет проводить курсы человеческого биосинтетического соматотропина в повышенных дозах (Humatrope, Genotropin и др.) по 0,15–0,2 МЕ/кг в сутки ежедневно или через день в течение 2,5–3 мес. Повторные курсы лечения проводят с интервалом 3–6 мес при наличии положительного эффекта и продолжают до 13–14 лет. В связи с высокой стоимостью препаратов соматотропина и недостаточной изученностью отдаленных результатов, такое лечение проводят только некоторым больным.

Если нет опережения «костного возраста» и симптомов вирилизации, возможно назначение анаболических стероидов (Retabolil, Stanosolol) по 1 мг/кг массы тела один раз в 3–4 нед не более 6 инъекций в течение года изолированно, или чередуя их с препаратами соматотропина. При назначении обоих препаратов возможны осложнения, поэтому лечение проводят под контролем эндокринолога.

3. *Заместительную терапию* женскими половыми гормонами для формирования вторичных половых признаков и циклических кровотечений начинают в 10–11 лет, применяя малые дозы эстрогенов в режиме постоянной, базовой заместительной терапии в течение 1–2 лет с последующим переводом на циклическую эстроген-гестагенную терапию. Можно начинать лечение в 12–13 лет сразу с циклической терапии. В ходе лечения регулярно проводят УЗИ матки, и дозу препаратов подбирают, контролируя толщину эндометрия, но не уровни гормонов в крови. Как показали исследования последних лет, окончательный рост больных с синдромом Шерешевского–Тернера, которым начинают заместительную терапию половыми гормонами в 11–12 летнем возрасте, выше, чем при позднем (14–17 лет) начале лечения.
4. В настоящее время возможна *имплантация оплодотворенной донорской яйцеклетки*, вынашивание беременности и рождение здорового потомства у женщин с синдромом Шерешевского–Тернера, что позволяет полностью реабилитировать больных.

Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY

Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY (синдром Свайера) встречается с частотой 1 : 100 000 новорожденных девочек.

Этиология

Заболевание генетически гетерогенное. Описаны семейные случаи с X-сцепленным или ограниченным полом аутосомно-доминантным типом наследования. У большинства больных структурных аномалий половых хромосом не выявляют, однако обнаружены дупликация короткого плеча X-хромосомы,

делеция короткого плеча Y-хромосомы, у 20% больных найдены мутации в кодирующей последовательности SR-Y-гена (детерминирующий пол район Y-хромосомы).

Клиника

Больные имеют нормальный женский фенотип, средний или высокий рост, нормальный интеллект. Заболевание диагностируют только в пубертатном возрасте, когда обращает на себя внимание отсутствие признаков полового созревания.

Гонады представлены тяжами (streak), иногда с признаками дифференцировки яичника или семенника. Наружные и внутренние половые органы сформированы по женскому типу, возможна умеренная гипертрофия клитора. Характерна высокая частота опухолей зачатка гонад (гонадобластома) в пубертатном возрасте и у взрослых.

Диагноз

Диагноз синдрома Свайера верифицируют при выявлении у девочки с отсутствием признаков полового созревания отрицательного X-хроматина и нормального мужского кариотипа 46,XY. Для уточнения диагноза обязательно гистологическое исследование гонад.

Лечение

Ввиду высокого риска малигнизации дисгенетичных гонад, гонадэктомия обязательна сразу после определения кариотипа. Всегда выбирают женский паспортный пол, и заместительную терапию эстрогенами и гестагенами проводят пожизненно, как при синдроме Шерешевского—Тернера.

Прогноз

Прогноз, если нет гонадобластомы и при условии пожизненной заместительной терапии, вполне благоприятный.

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера встречается с частотой 1 на 750–1000 новорожденных мальчиков. Среди умственно отсталых частота синдрома достигает 1%.

Этиология

Кариотип больного содержит Y и две или более X хромосомы. Синдром имеет ряд вариантов:

- 1) классический синдром Клайнфельтера (47,XXY),
- 2) цитогенетические варианты (48,XXXY; 49,XXXXY; 50,XXXXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY; 50,XXXXYY), в том числе мозаицизм по поло-

вым хромосомам с наличием в одной из клеточных линий двух и более X-хромосом плюс одна или две Y-хромосомы (46,XY/47,XXY; 46,XY/48,XXYY; 45,X/46,XY/47,XXY и др.). В основе заболевания лежит хромосомная аберрация в результате нерасхождения X-хромосомы в гаметогенезе одного из родителей. Примерно у $\frac{2}{3}$ больных появление лишней X-хромосомы обусловлено нарушением оогенеза, у $\frac{1}{3}$ — нарушением расхождения половых хромосом при втором мейотическом делении в половых клетках отца.

Патогенез

Избыточный активный материал X-хромосомы вызывает комплекс нарушений и, в первую очередь, аплазию зародышевого эпителия семенников. В пубертатном возрасте мембраны семенных канальцев подвергаются гиалинозу, клетки Сертоли исчезают, а клетки Лейдига изменяются аденоматозно. У взрослых больных имеется азооспермия и бесплодие. Несмотря на присутствие двух или более X-хромосом, наличие Y-хромосомы детерминирует развитие гормонально активных клеток семенников, что обеспечивает формирование мужского фенотипа. Функция интерстициальных клеток Лейдига, секретирующих андрогены, примерно у 40% больных нормальная, а в остальных случаях снижена в большей или меньшей степени, поэтому половое созревание может быть задержанным, но часто не нарушено.

Клиника

Клиника синдрома Клайнфельтера в детстве скудная. Заболевание диагностируют в допубертатном возрасте лишь в редких случаях, особенно при наличии нарушений поведения или психических отклонений (задержка психического развития, немотивированное беспокойство, излишняя жизнерадостность или агрессивность, трудности в обучении). Мальчики с синдромом Клайнфельтера опережают сверстников в росте, имеют астеническое телосложение с относительно длинными ногами, деформации грудной клетки, дефицит массы тела, однако телосложение может быть и не типичным. В допубертатном возрасте обращают внимание несколько уменьшенные размеры яичек и полового члена, иногда бывает крипторхизм и/или гипоспадия. У больных часто можно обнаружить брахицефалию, низкий рост волос на затылке, небольшие деформации ушных раковин, клинодактилию V пальца, поперечную ладонную складку, сколиоз. Могут отмечаться неврологические симптомы — судороги, атаксия, тремор. 15–20% пациентов имеют IQ ниже 80.

Половое созревание начинается часто с опозданием и в дальнейшем отмечают недостаточное половое оволосение, иногда по женскому типу, скудное оволосение на лице. У 40% мужчин имеется персистирующая гинекомастия. У части подростков признаков гипогонадизма нет. Наиболее характерным симптомом является отсутствие увеличения яичек в пубертате.

Постоянный признак у мужчин с синдромом Клайнфельтера — азооспермия и бесплодие. Копулятивные функции у большинства больных не нару-

шены. Мужчины с синдромом Клайнфельтера имеют чаще высокий рост, слабое развитие мышц, евнухоидные пропорции тела, ожирение, нарушения поведения, иногда низкий интеллект. Среди них повышена частота заболеваний легких, варикозной болезни, рака грудных желез.

Если число X-хромосом в кариотипе более двух, клиническая картина заболевания становится более яркой. В целом увеличение числа X-хромосом сопровождается более значительным снижением интеллекта и более выраженным нарушением полового развития. Так, *при кариотипе 49,XXXXY (синдром Жозефа)* больные значительно отстают в умственном развитии, имеют деформации ушных раковин, короткую шею, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, широкий, уплощенный, вздернутый нос, большой открытый рот, искривление пальцев кистей и стоп, поперечные складки ладоней, радиоульнарный синостоз, удлинненную лучевую кость, псевдоэпифизы, сколиоз или кифосколиоз, соха valga. Яички очень маленькие, часто бывает крипторхизм. Мошонка и половой член резко гипоплазированы. Половое созревание в пубертатном возрасте отсутствует.

У больных с *мозаичным кариотипом 46,XY/47,XXY* симптомы заболевания могут отсутствовать. У взрослых мужчин умеренно уменьшены размеры яичек и снижена фертильность, хотя в некоторых случаях возможно зачатие.

Диагноз

Диагноз синдрома Клайнфельтера и его вариантов верифицируют на основании исследования полового хроматина (положительный) и кариотипа. Поводом для обследования мальчиков в допубертатном возрасте может быть умственная отсталость и нарушения поведения, микроорхидизм, микропенис, крипторхизм. У подростков заподозрить заболевание можно при наличии высокорослости в сочетании с микроорхидизмом и гинекомастией. У взрослых мужчин основным поводом для обследования является бесплодие.

До 10–11 лет нарушений секреции ЛГ, ФСГ, тестостерона у больных не обнаруживают. В пубертатном возрасте уровень гонадотропных гормонов в крови, особенно ФСГ, повышается, а тестостерона — снижается до субнормальных показателей, что характеризует явный или скрытый первичный гипогонадизм.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз синдрома Клайнфельтера проводят с ложным синдромом Клайнфельтера (признаки синдрома Клайнфельтера при нормальном мужском кариотипе). У этих больных обычно имеется полная или частичная транслокация X-хромосомы на Y-хромосому или нераспознанный мозаицизм 46,XY/47,XXY, что выявляют при молекулярно-цитогенетическом исследовании.

XX-синдром у мужчин (синдром де ла Чапелле) встречается с частотой 1 : 20 000–1 : 25 000 новорожденных мальчиков. Около 60% больных имеют в геноме фрагмент короткого плеча Y-хромосомы, в остальных случаях предполага-

ют мутацию в одном или нескольких тестис-детерминирующих генах, располагающихся вне Y-хромосомы. У большинства больных имеется гермафродитное строение наружных гениталий, но у части мальчиков наружные гениталии сформированы правильно, яички располагаются в мошонке, гипоплазированы. В периоде полового созревания обнаруживают гипергонадотропный гипогонадизм и гинекомастию, в дальнейшем — бесплодие. В отличие от больных с синдромом Клайнфельтера, ХХ-мужчины имеют средний или низкий рост и нормальный интеллект. При гистологическом исследовании ткани яичка находят такие же изменения, как при синдроме Клайнфельтера, азооспермию.

Лечение

Лечение при синдроме Клайнфельтера назначают при наличии клинических и лабораторных признаков гипогонадизма мальчикам старше 13–14 лет. Применяют препараты депо-тестостерона как при первичном гипогонадизме. При выраженной гинекомастии показана мастэктомия.

Гермафродитизм

Клиника гермафродитизма сравнительно однообразна и различается лишь степенью аномалии наружных гениталий. Принято выделять 5 степеней нарушения строения наружных половых органов **у девочек**: от почти нормальных женских до почти нормальных мужских. **I степень** вирилизации характеризуется умеренным увеличением клитора, наружные отверстия уретры и влагалища сближены. При **II степени** бывает более значительная клиторомегалия, а наружные отверстия уретры и влагалища разделены тонкой перегородкой. Большие половые губы гипертрофированы. Для **III степени** типично увеличение головки и пещеристых тел клитора; уретра и влагалище открываются одним отверстием (урогенитальный синус) на промежности у основания клитора. Большие половые губы гипертрофированы, срастаются по средней линии. При **IV и V степенях** уrogenитальный синус открывается на задней поверхности или головке гипертрофированного клитора (пенильная уретра). Большие половые губы мошонкообразные.

У мальчиков возможны сходные нарушения с вариантами от почти нормальных мужских до почти нормальных женских. Характерны микропенис, головчатая, стволовая или мошоночная гипоспадия, расщепление и гипоплазия мошонки (в крайнем варианте мошонка напоминает большие половые губы), одно- или двусторонний крипторхизм, гипоплазия или отсутствие яичек, но иногда яички могут быть нормальных размеров.

Половое созревание в пубертате чаще отсутствует, но может быть гетеросексуальным преждевременным, изосексуальным и бисексуальным (одновременное появление мужских и женских вторичных половых признаков вплоть до менструального цикла в сочетании со сперматогенезом при истинном гермафродитизме). Некоторые клинические варианты гермафродитизма представлены в табл. 198.

Характеристика основных форм гермафродитизма

Нозологическая форма	Клиническая характеристика
1	2
1. Ложный мужской гермафродитизм	
<p>— Смешанная дисгенезия гонад (атипичный или асимметричный гонадный дисгенез). Обусловлена мозаичным кариотипом 45,X/46,XY или наличием в крови и/или других тканях моносомальных по половым хромосомам клонов</p>	<p>Характеризуются неопределенным строением наружных гениталий с вариантами от почти нормальных женских с увеличением клитора до почти нормальных мужских с микропенисом и крипторхизмом. Гонады асимметричные: с одной стороны имеется streak-гонада, с противоположной — дисгенетичное яичко. Внутренние половые органы обычно смешанные: на стороне streak-гонады имеется маточная труба и частично или полностью сформированная матка, на стороне яичка в зависимости от сохранности его гормональной функции можно обнаружить не полностью дифференцированные семявыносящий проток или маточную трубу. У половины больных есть фенотипические признаки синдрома Шерешевского—Тернера. В пубертатном возрасте чаще бывает гипогонадизм, но иногда возможна вирилизация. Паспортный пол зависит от степени маскулинизации наружных гениталий, но чаще женский</p>
<p>— Дисгенетический мужской псевдогермафродитизм (парциальный гонадный дисгенез) обусловлен неполной детерминацией пола и формируется как при наличии дополнительного клона 45,X или делеции короткого плеча Y-хромосомы, так и при дефектах генов, расположенных вне половых хромосом и необходимых для детерминации пола, например, делеции короткого плеча 9-й хромосомы. Может сочетаться с множественными пороками развития при синдромах Дениса—Драша, Фрейзера, WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, генитально-уретральные аномалии, умственная отсталость), кампомиелической дисплазии</p>	<p>Обычно выявляют двустороннюю дисгенезию яичек, внутренние половые органы, сформированные по женскому типу и гермафродитные наружные гениталии. Половое созревание в пубертате чаще отсутствует. Выбор пола в большой степени определяется степенью вирилизации наружных гениталий и возможностью хирургической коррекции</p>
<p>— Синдром тестикулярной регрессии объединяет группу заболеваний, характеризующихся регрессией формирующихся семенников. Степень поражения семенников зависит от времени начала регрессии ткани гонад, что клинически может проявляться тремя состояниями: истинный агонадизм, синдром рудиментарных яичек и врожденная анорхия (синдром анорхизма). Причины неизвестны, кариотип 46,XY</p>	<p>При истинном агонадизме гонады отсутствуют, наружные гениталии гермафродитные, а внутренние половые органы имеют признаки начала дифференцировки по мужскому типу. Иногда агонадизм сочетается с черепно-лицевыми аномалиями, пороками сердца, позвоночника. Для синдрома рудиментарных яичек характерно наличие в мошонке или паховых каналах гипоплазированных яичек с дисгенетичными семенными канальцами, единичными сперматогониями и небольшим количеством клеток Лейдига. Наружные половые органы могут быть гермафродитными или сформированы по мужскому типу с недоразвитием пещеристых тел (микропенис). Внутренние половые органы мужские, но иногда обнаруживают рудиментарные матку и трубы. Врожденная анорхия характеризуется отсутствием гонад при нормально сформированных мужских наружных и внутренних гениталиях. При всех вариантах в пубертатном возрасте развивается клиника гипогонадизма. В большинстве случаев больные хорошо адаптируются в мужском поле при условии хирургической коррекции наружных гениталий и постоянной заместительной терапии препаратами тестостерона</p>

Окончание табл. 198

1	2
<p>— Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона объединяют под названием <i>синдром неполной маскулинизации</i>, включающий ряд сходных по клинике состояний, обусловленных генетическими дефектами синтеза тестостерона (дефицит десмолазы, 3-β-олддегидрогеназы, 17-гидроксилазы, 17,20-лиазы, 17-дегидрогеназы) при нормальном мужском кариотипе. Гены картированы на аутосомах и X-хромосоме. Тип наследования ауто-сомно-рецессивный или сцепленный с X-хромосомой</p>	<p>Проявляется гипоплазией и неопущением яичек. Внутренние половые органы сформированы по мужскому типу, наружные — гермафродитные. У части больных имеется недостаточность надпочечников, низкий рост, умственная отсталость. В пубертатном возрасте возможно половое созревание по мужскому типу, но чаще бывает гипогонадизм. Паспортный пол обычно мужской</p>
<p>— Синдромы <i>резистентности к андрогенам</i> включают две основные клинические формы гермафродитизма:</p> <p>1. Обусловлена нарушением превращения тестостерона в 5-α-дигидротестостерон вследствие <i>дефицита 5-α-редуктазы</i>.</p>	<p>1. Недостаточность 5-α-редуктазы проявляется разной степенью нарушения формирования наружных половых органов, крипторхизмом, отсутствием полового созревания в пубертатном возрасте. Уровень тестостерона в крови может быть нормальным или повышенным, но резко снижен дигидротестостерон. Чувствительность к экзогенным андрогенам сохранена, поэтому даже при значительной феминизации эффективна заместительная терапия и целесообразно выбрать мужской паспортный пол</p>
<p>2. <i>Синдром тестикулярной феминизации</i> обусловлен полной или частичной, генетически обусловленной нечувствительностью к андрогенам вследствие дефекта рецепторов. Кариотип 46,XY, ген картирован на X-хромосоме (Xq11-q12).</p>	<p>2. При полной форме синдрома тестикулярной феминизации наружные половые органы сформированы по женскому типу, при неполной — гермафродитные. Яички могут находиться в паховых каналах, иметь нормальные или увеличенные размеры. Внутренние гениталии мужские. В пубертатном возрасте обычно развиваются женские вторичные половые признаки. Рост чаще высокий, интеллект нормальный. В связи с нечувствительностью к андрогенам, в том числе экзогенным, целесообразен женский паспортный пол.</p>
2. Ложный женский гермафродитизм	
<p>— <i>Адрено-генитальный синдром у девочек</i> развивается в результате влияния андрогенов надпочечников на плод женского пола после 12 нед беременности в период формирования наружных гениталий. Надпочечниковая гиперандрогения плода возникает вследствие наследственных дефектов биосинтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов (см. раздел «Заболевания надпочечников»)</p>	<p>Гонады всегда женские, есть матка, влагалище. Типична маскулинизация наружных гениталий разной степени в зависимости от степени гиперандрогении. Без лечения половое созревание преждевременное, по мужскому типу. Кариотип 46,XX. Паспортный пол женский, за исключением случаев вирилизации Y степени. См. раздел «Заболевания надпочечников»</p>
<p>— <i>Ненадпочечниковые формы</i> развиваются вследствие приема андрогенов, больших доз прогестерона во время беременности; андрогенпродуцирующей опухоли у матери; у детей от матерей с некомпенсированным адреногенитальным синдромом</p>	<p>При рождении у ребенка с кариотипом 46,XX выявляют anomальное строение наружных гениталий; яичники и внутренние половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Половое созревание своевременное, по женскому типу. «Костный возраст» соответствует паспортному, уровни 17-гидроксипрогестерона в крови и экскреция 17-KC с мочой нормальные. Паспортный пол женский. Необходима хирургическая коррекция наружных гениталий</p>
3. Истинный гермафродитизм	
<p>— Причины истинного гермафродитизма неизвестны. Кариотип у 60% больных 46,XX, у 15% 46,XY, у остальных — мозаика</p>	<p>У одного и того же больного есть мужская и женская гонады, отдельные или в виде овотестис (рис.128). Наружные и внутренние половые органы смешанные. Половое созревание в пубертатном возрасте может быть одновременно и мужским, и женским. Паспортный пол выбирают в зависимости от наиболее сохранной гонады, чаще женский</p>



Рис. 128. Удаленные гонады больного с истинным гермафродитизмом

Диагноз

Диагноз гермафродитизма основан на результатах осмотра наружных половых органов и возможен при рождении. Интерсексуализм без нарушения строения наружных гениталий диагностируют обычно в пубертатном возрасте при отсутствии признаков полового созревания или по совокупности фенотипических признаков того или иного синдрома.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз разных форм интерсексуализма невозможен без сопоставления данных цитогенетического исследования, определения состояния гонад, типа внутренних половых органов по данным ультрасонографии, рентгеноконтрастной уретропельвиографии и лапароскопии или диагностической лапаротомии с гистологическим исследованием материала биопсии. В ряде случаев необходимо молекулярно-генетическое исследование проб крови, биоптатов гонад.

Определение уровней 17-гидроксипрогестерона в крови и экскреции 17-КС с мочой позволяют диагностировать наиболее частый вариант ложного женского гермафродитизма — адреногенитальный синдром. Низкие базальные и стимулированные уровни дигидротестостерона типичны для недостаточности 5- α -редуктазы, а при полной или частичной нечувствительности к андрогенам обычно бывает повышенным уровень тестостерона в крови, и при введении препаратов тестостерона отсутствует реакция андрогензависимых тканей на него. Исследование уровней гонадотропных гормонов и тестостерона в крови и реакции на пробу с хорионическим гонадотропином позволяют оценить степень нарушения секреции андрогенов.

Реабилитацию больных с гермафродитизмом начинают с выбора пола. Выбор паспортного или социального пола при интерсексуальных состояниях

основан не только на данных исследования кариотипа, но и на оценке возможности коррекции наружных гениталий, прогноза полового развития в пубертатном возрасте. В связи с этим социальный пол больного не всегда совпадает с генетическим. При кариотипе 46,XX в большинстве случаев рекомендуют оставить женский пол, кроме случаев выраженной маскулинизации. Тестикулярная феминизация, чистая дисгенезия яичек являются поводом для выбора женского пола, несмотря на наличие у больных мужского генотипа. У детей с синдромом неполной маскулинизации, смешанной дисгенезии гонад и истинным гермафродитизмом выбор пола зависит от степени развития полового члена, признаков вирилизации. Следует подчеркнуть, что очень важно установить паспортный пол ребенку до 2 лет, так как в более старшем возрасте на половую ориентацию детей воздействуют не только генетические и гормональные факторы, но и социальные компоненты воспитания.

В зависимости от выбранного паспортного пола ребенку проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов, дисгенетичные гонады удаляют, либо у мальчиков, по-возможности, выводят в мошонку. Заместительную терапию половыми гормонами чаще начинают в пубертатном возрасте. При любых вариантах аденогенитального синдрома показана пожизненная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами.

Прогноз

Прогноз в отношении фертильности для большинства больных сомнительный.

ГЛАВА 18

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ (ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ, ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ)

Все формы патологии с точки зрения соотношения наследственного и средового факторов подразделяются на четыре группы, между которыми нельзя провести резкую границу.

Первую группу составляют собственно наследственные болезни, в происхождении которых определяющую роль играет патологический ген; роль среды заключается лишь в модификации проявлений болезни. В эту группу входят моногенно обусловленные болезни (такие как, например, фенилкетонурия, гемофилия, мукополисахаридоз), а также хромосомные болезни.

Вторая группа — это тоже наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, однако для их проявления необходимо специфическое воздействие среды. В некоторых случаях такое «проявляющее» действие среды является весьма наглядным, и с исчезновением действия средового фактора клинические проявления заболевания становятся менее выраженными. Среди таких заболеваний следует назвать энзимопенические гемолитические анемии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), которые обнаруживаются после приема ребенком сульфаниламида или некоторых других лекарственных препаратов.

Третью группу составляет большинство распространенных хронических заболеваний; в их реализации основным этиологическим фактором служит неблагоприятное воздействие среды, однако реализация действия фактора зависит от индивидуальной генетически детерминированной предрасположенности организма, в связи с чем эти болезни называют мультифакториальными или болезнями с наследственным предрасположением.

Четвертая группа болезней — это сравнительно немногие формы патологии, в возникновении которых исключительную роль играет фактор среды. Обычно это экстремальный средовой фактор, по отношению к действию которого организм не имеет средств защиты (ожоги, травмы, особо опасные инфекции). Генетические факторы в этом случае оказывают влияние на течение заболевания, влияют на ее исход.

По количеству затронутых мутациями генов выделяют моногенные и полигенные болезни. К категории полигенных болезней относят болезни с наследственным предрасположением, поскольку предрасположенность является многофакторной. Кроме генных болезней, существует большая группа патологических

состояний, основные проявления которых составляют множественные пороки развития и которые определяются отклонениями в содержании хромосомного материала — хромосомными или геномными мутациями.

По менделевским законам наследуют моногенные болезни, в связи с чем их можно подразделить согласно типу наследования на: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и наследуемые сцепленно с половыми хромосомами. Полигенные болезни наследуются сложно. Для изучения их генетической предрасположенности применяют сложные методические подходы.

Аутосомно-доминантный тип наследования имеет место:

- 1) когда передача патологического признака (болезни) происходит из поколения в поколение (по меньшей мере через 3 поколения);
- 2) пропорция пораженных индивидов среди потомков больных составляет примерно 50%;
- 3) передача патологического признака осуществляется от отца к сыну;
- 4) нет преимущественного поражения одного или другого пола среди потомков в одной семье.

В этом случае больной индивид, имеющий больного родителя и вступающий в брак со здоровым человеком, имеет один шанс из двух иметь таких же пораженных детей. Его братья и сестры, достигшие критического для проявления болезни возраста и не заболевшие, могут считаться здоровыми как фено-, так и генотипически и, следовательно, не будут передавать болезнь своим потомкам. Эти правила касаются доминантных болезней с полной пенетрантностью. Неполная пенетрантность (проявляемость) гена является одним из наиболее важных факторов, меняющих показатели теоретического риска при аутосомно-доминантных заболеваниях. При этом частота появления болезни в семье и потомстве больных меньше ожидаемой.

Аутосомно-рецессивное наследование характеризуется следующими признаками:

- 1) родители больного фенотипически здоровы; гетерозиготность супругов выявляют только в том случае, если у них рождается пораженный ребенок;
- 2) риск заболевания для sibсов пораженного ребенка в таких браках составляет 25%; при этом лица мужского и женского пола поражаются одинаково;
- 3) дети больного индивида обычно бывают фенотипически здоровыми;
- 4) нередко родители больного ребенка являются родственниками.

Для заболеваний с *рецессивным X-сцепленным* типом наследования характерны следующие генеалогические данные:

- 1) больной отец может передать патологический ген только дочерям, но они фенотипически будут здоровы;

- 2) женщина-носительница передаст патологический ген 50% своих детей;
- 3) больной мужчина получает патологический ген только от матери, так как он локализован в X-хромосоме;
- 4) женщина-носительница может получить ген как от матери, так и от отца;
- 5) иногда случается, что женщина является гомозиготой, так как она получила патологический ген от обоих родителей; в этом случае она больна, все ее сыновья будут также больны, а все дочери будут гетерозиготными носительницами.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены *полиплоидией* (увеличение диплоидного числа хромосом); *трисомией* (полисомией); *моносомией*. Трисомия или моносомия может быть полная, если имеется избыток или отсутствие всей хромосомы, и частичная, когда дисбаланс касается лишь части хромосомы. В последнем случае говорят о структурных хромосомных перестройках в противоположность численным, если дисбаланс идет по целой хромосоме.

Термином «*врожденные болезни*» именуют состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Они могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. Термин «*семейные болезни*» говорит только о том, что заболевание встречается среди членов одной семьи.

Распространенность наследственных болезней в популяциях человека оказывается весьма существенной, составляя 1,5–2% только для генных заболеваний. В среднем около 20% коечного фонда большинства детских клиник приходится на больных с наследственной патологией.

В настоящее время известно более 300 хромосомных синдромов, обнаружено наследственных признаков и болезней: с аутосомно-доминантным типом наследования — около 1500, с аутосомно-рецессивным — более 1100, сцепленных с X-хромосомой — более 200.

Общая частота хромосомных болезней среди живорожденных составляет 5–6 : 1000. Основная часть эмбрионов с хромосомными аномалиями погибает, обуславливая более 40% спонтанных аборт и около 6% мертворождений.

Группа структурных хромосомных перестроек составляет 2,4 : 1000, изменения в числе или структуре половых хромосом — 2,6 : 1000.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Патогенез

Хромосомные болезни, как правило, представляют собой спорадические случаи в семье, возникшие в результате спонтанных мутаций в половых клетках одного из родителей. Лишь 3–5% являются формами, передающимися из поколения в поколение. Хромосомный дисбаланс нарушает нормальное фи-

зическое (соматическое) и психическое развитие организма. Нарушения развития имеют широкий спектр: от гибели зиготы на первых стадиях дробления до вполне совместимых с постнатальным существованием сравнительно небольших отклонений в физическом, психическом или половом статусе ребенка. Степень аномалий развития коррелирует со степенью хромосомных нарушений: чем больше хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее отклонение в развитии, тем раньше в онтогенезе оно проявляется. Нехватку генетического материала переносят тяжелее, чем его избыток.

Клиническая картина

На основании клинической картины с большой вероятностью можно диагностировать следующие хромосомные синдромы: синдромы моносомий — 45,X (синдром Шерешевского—Тернера); синдромы трисомий: +8, +13 (синдром Патау), +18 (синдром Эдвардса), +21 (синдром Дауна), 47,XXY (синдром Клайнфельтера), трипло-X; синдромы частичных трисомий (дополнительный материал коротких или длинных плеч аутосом): 4p+, 9p+, 10p+, 10q+, 11q+, 11p+, 14q+; синдромы, обусловленные делециями: 4p- (синдром Вольфа—Хиршхорна), 5p- (синдром «крика кошки»), 11q-, 13q- (синдром Орбели), 18q-, 18p-, 21q-, 22q-.

В дальнейшем изложении будут приведены общие данные и характеристика фенотипов некоторых из этих синдромов.

Диагноз

Распознавание хромосомных болезней основано на комплексе клинических признаков, результатах цитогенетического анализа, дерматоглифическом методе. Исследование полового хроматина можно проводить, используя ядро клетки, которое находится в интерфазе. Для этого наиболее доступны клетки слизистой оболочки полости рта.

Для определения более тонких хромосомных аномалий стандартные цитогенетические методы могут дополняться техникой гибридизации ДНК *in situ*. При наличии соответствующих локус- или сегментспецифических зондов можно выяснить, какие сегменты хромосомы затронуты перестройкой, для обнаружения которой недостаточно уровня разрешения методов дифференциальной окраски хромосом. Методы анализа ПДРФ (полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) иногда используют и в пренатальной диагностике для идентификации происхождения той или иной хромосомы, унаследованной плодом. Это может оказаться эффективным при беременностях, сопровождаемых риском X-сцепленных заболеваний, поскольку позволяет определить, является ли единственная X-хромосома плода мужского пола той самой, которая несет конкретную мутацию, заведомо имеющуюся в семье, как, например, в случаях мышечной дистрофии Дюшенна или гемофилии. Информативным может оказаться данный метод исследования и при заболеваниях с доминантным типом наследования, например, при хорее Гентингтона. Зондами, специфическими к Y-хромосоме, можно определять пол

эмбриона или плода по клеткам, полученным биопсией ворсин хориона или амниоцентезом.

В ряде случаев возникает необходимость проведения анализа хромосом с целью нахождения повреждения генетического материала, вызванных внешними факторами (радиационное, химическое воздействия, вирус).

Лечение

Специфических методов лечения хромосомных заболеваний в настоящее время нет.

Синдромы трисомий

«Трисомными» называют организмы (или клетки), имеющие в наборе хромосом одну дополнительную хромосому. Трисомия является результатом нерасхождения хромосом. Хромосомы, которые в норме должны разделиться во время клеточного деления, в анафазе отходят к одному полюсу. Это может произойти во время митотического деления, но чаще наблюдается во время мейоза. Мейотическое нерасхождение было открыто Бриджесом (1916) у дрозофилы. На каждую гамету с одной добавочной хромосомой приходится другая, без одной хромосомы. После оплодотворения гаметой с нормальным набором хромосом зигота оказывается по одной из хромосом либо трисомной, либо моносомной. Соматическое нерасхождение в митотически делящихся клетках во время раннего развития может приводить как к мозаицизму с наличием нормальных клеток, так и быть причиной возникновения трисомиков и моносомиков.

Хромосомы 21 трисомии синдром

Хромосомы 21 трисомии синдром (синдром Дауна) (+21). Частая форма слабоумия, комбинирующаяся с характерными соматическими признаками. Описан в 1866 г. J. Down. Популяционная частота — 1:700. 94% случаев представлены простой полной трисомией 21, транслокационная форма составляет 4%, мозаичная — 2%. У девочек и мальчиков патология встречается одинаково часто. У пожилых женщин дети с синдромом Дауна рождаются чаще, чем у молодых: риск рождения ребенка с синдромом Дауна в возрасте матери до 20 лет — 1 : 2325, в возрасте 45 лет и старше — 1 : 45.

Патогенез

Чаще всего причиной нерасхождения хромосом в 21-й паре являются нарушения оогенеза. Лишь в 21–25% случаев возникновение трисомии связано с аномальным сперматогенезом. Предложена модель возникновения трисомии 21 в I мейотическом делении у матери. Согласно этой гипотезе, снижение

уровня гормонов ведет к более медленному протеканию мейоза и уменьшению числа хиазм. Преждевременная терминализация хиазм способствует раннему разделению бивалентов, причем мелкие хромосомы, в частности 21, имеют высокий шанс разделиться раньше срока.

В патогенезе умственной отсталости при трисомии 21 первостепенное значение придается онтогенетической незрелости ЦНС, в частности, недостаточной миелинизации нервных волокон. В последние годы установлено важное значение производных фолиевой кислоты, которые участвуют в цикле монокарбоновых кислот и через них — в синтезе метилаз, необходимых для миелинизации нервных волокон и правильного функционирования ацетилхолинэстеразы в качестве нейромедиатора.

Клиническая картина

Наиболее важными характеристиками синдрома являются следующие:

1. Это четко очерченное состояние, несмотря на значительную изменчивость отдельных признаков. У опытного клинициста диагноз редко вызывает сомнение. Несмотря на внешнюю узнаваемость синдрома, диагноз требует цитогенетического подтверждения.
2. Частота синдрома увеличивается с возрастом матери.
3. В большинстве случаев в семье регистрируют одного больного, в очень небольшом числе семей наблюдаются повторные случаи.
4. Монозиготные близнецы обычно конкордантны, в то время как большинство дизиготных близнецов дискордантны.
5. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, однако описано 17 женщин, у которых были дети (среди детей — нормальные, с синдромом Дауна, умственно отсталые без синдрома Дауна, мертворожденные).
6. Продолжительность жизни больных снижена: около 30% погибают в конце первого года жизни, 45% — в конце третьего года; предполагают дефект иммунной системы, фиксируют высокую частоту врожденных пороков сердца, отмечают более раннее старение, чем у здоровых людей.
7. Степень выраженности отдельных фенотипических характеристик синдрома изменчива (рис.129), кстати, такая высокая изменчивость фенотипических проявлений характерна для всех хромосомных синдромов человека.
8. В 20 раз повышен риск смерти от острого лейкоза, причины этого неизвестны. Существуют три гипотезы: высокий риск анеуплоидии, связанный с митотическими нарушениями в стволовых клетках крови, сниженная резистентность к инфекции лейкозогенными вирусами и, как показывают экспериментальные данные, низкая эффективность системы репарации.

Задержка роста
 Умственная отсталость
 Плоский затылок
 Диспластичные уши
 Много «петель» на кончиках
 пальцев
 Обезьянья складка на ладони
 Средний осевой трирадиус
 Одностороннее или двустороннее
 отсутствие одного ребра
 Стеноз кишечника
 Пупочная грыжа
 Диспластичный таз
 Гипотоничные мышцы
 Широко отставленные большие
 пальцы



Широкое плоское лицо
 Раскосые глаза
 Эпикант
 Короткий нос
 Маленькое арковидное небо
 Большой складчатый нос
 Зубные аномалии
 Короткие и широкие кисти
 Клинодактилия
 Врожденный порок сердца
 Мегаколон

Рис. 129. Основные клинические симптомы болезни Дауна.

Диагноз

Сочетание клинических симптомов или значительной части их с глухим голосом и плохо развитой речью, а самое главное, с врожденным слабоумием делает диагноз синдрома Дауна несомненным. Дерматоглифика: двусторонняя поперечная складка на ладони, дистальное расположение осевого ладонного трирадиуса.

В период новорожденности надежными диагностическими признаками следует считать косые глазные щели, диспластичные ушные раковины, излишнюю кожу на затылке, плоский профиль лица, поперечную складку на ладони, мышечную гипотонию, отсутствие рефлекса Моро.

Лечение

Специфического лечения нет. Рекомендуют использовать стимулирующие препараты: церебролизин, аминалон, глутаминовую кислоту, витамины группы В и др. Большое значение придают воспитанию, занятиям с логопедом. Медико-педагогические и лечебные мероприятия позволяют адаптировать ряд больных к посильной трудовой деятельности.

Прогноз

Умственное и физическое развитие детей протекает с задержкой (дебилность, имбецильность, идиотия). Некоторые больные могут учиться во вспомогательной школе.

Хромосомы 13 трисомии синдром

Хромосомы 13 трисомии синдром (синдром Патау) (+13). Комплекс множественных, относительно переменных пороков развития при аутосомной трисомии хромосомной группы Д (хромосомы 13–15). Описан в 1960 г. К. Patau. Популяционная частота 1 : 7800 рождений, соотношение полов 1 : 1. В 75% случаев синдром возникает в результате нерасхождения хромосом в мейозе, транслокационная форма синдрома Патау встречается чаще, чем при синдроме Дауна (20%). Чаще всего в транслокацию с хромосомой 13 вовлекается хромосома 14. Средний возраст матерей, имеющих детей с трисомией 13, составляет 30 лет.

Клиническая картина

Основные признаки и симптомы, присущие этому синдрому, представлены на рис. 130.

К числу наиболее доказательных симптомов синдрома относят микрофтальм, колобому, расщелину губы и неба, полидактилию. В 60% случаев отмечают микроцефалию. Лабораторные данные: высокая частота патологических полиморфноядерных нейтрофилов, персистенция гемоглобина Gower 2.

Лечение симптоматическое.

Умственное и физическое недоразвитие

Колобома – микрофтальмия



Низко расположенные, деформированные уши (глухота)

Поперечная складка на ладонях

Дистальный аксиальный трирадиус

Дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок

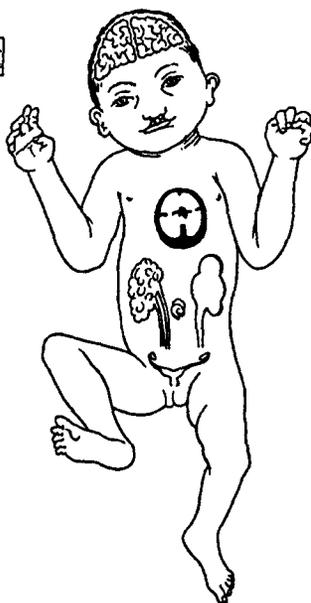
Праворасположенное сердце

Кистозные почки

Удвоение мочеточников

S-образная фибулярная дуга на подошвах в области большого пальца

Повышенная сегментация ядер полиморфноядерных нейтрофилов



Микроцефалия

Дефекты кожи и костей черепа

Ариэнцефалия

Гипотелоризм

Одно- или двусторонняя расщелина неба и губы

Полидактилия

Флекссионные аномалии пальцев

Изменения ногтей

Гидронефроз и гидроуретер

Пупочная грыжа

Двурогоя матка; матка, разделенная целиком или частично перегородкой

Крипторхизм

Рис. 130. Схематическое изображение важнейших диагностических критериев синдрома Патау [Hienz, 1971].

Прогноз

Около 45% пробандов умирает в течение первого месяца, 70% — в первом полугодии, меньше 5% больных живут более 3 лет.

Хромосомы 18 трисомии синдром

Хромосомы 18 трисомии синдром (синдром Эдвардса) (+18). Комплекс сравнительно вариабельных множественных пороков развития при аутосомной трисомии хромосомной группы E (хромосомы 16–18). Описан в 1960 г. J. Edwards. Популяционная частота 1 : 5000 рождений. Соотношение полов у пробандов — М1 : Ж3. Причины преобладания патологии у девочек неясны. Высказано предположение о компенсаторном значении хромосомы X при трисомии 18-й хромосомы, что приводит к элиминации зигот 47,XY, +18 в эмбриогенезе. Синдром возникает в результате нерасхождения хромосом в гаметогенезе. Мозаицизм отмечают в 10% случаев. Распределение возраста матери с двумя пиками: 25–30 и 40–45 лет.

Клиническая картина

Представлена на рис.131. Обращает на себя внимание ярко выраженный черепно-лицевой дисморфоз: череп долихоцефалической формы, выступаю-

Умственное и физическое недоразвитие

Долихоцефалия с выступающим затылком

Кривошея

Дуги по меньшей мере на 3 или большем количестве пальцев

Отсутствие дистальной сгибательной складки ладони

Поперечная складка ладони

Изменения грудной клетки (короткая грудина)

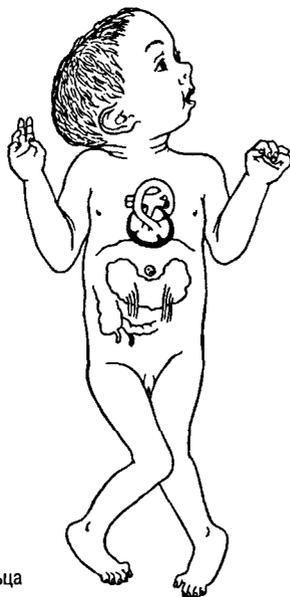
Отсутствие одной пупочной артерии

Подковообразная абдукция в бедренных суставах

Мышечная гипертония

Пяточная стопа и наружная косолапость (ноги типа «качалки»)

Дорсальная флексия большого пальца стопы



Незаращенные швы и широкие роднички при рождении

Гипертелоризм

Высокие надглазные валики

Низко расположенные деформированные уши

Микро- и ретрогнатия

Флекссионные аномалии пальцев

Открытый боталлов проток

Дефект межжелудочковой перегородки

Дивертикул Меккеля

Отсутствие больших половых губ (выступающие наружные гениталии)

Гидрамнион и маленькая плацента

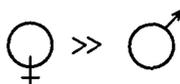


Рис.131. Схематическое изображение важнейших диагностических критериев синдрома Эдвардса (Hienz, 1971).

щий затылок, межвисочное пространство уменьшено, лобные кости в области родничка запавшие. Переносе тонкое, выступающее, нос вздернут, глазные щели короткие, расположены горизонтально.

Лечение симптоматическое.

Прогноз

30% больных новорожденных умирают в первый месяц, 50% — на втором из-за врожденных дефектов, до 1 года доживают немногим более 10% больных.

В последующие годы, после открытия и описания синдромов Патау и Эдвардса, все попытки открыть новые синдромы аутосомных трисомий среди новорожденных оказались безуспешными, на основании чего был сделан вывод о том, что они летальны. Этот вывод был подтвержден исследованиями хромосом при спонтанных абортах: в клетках таких эмбрионов обнаруживали и другие варианты трисомий. Открытие трех новых синдромов — трисомии 8, 9 и 22 — последовало после разработки методов дифференциального окрашивания. Как и следовало ожидать, и эти хромосомные аномалии вызывают тяжелые и комплексные пороки развития.

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Хромосомы ХХУ синдром

Описан в 1942 г. Н. Klinefelter с соавт. Встречается с частотой 1 на 500 новорожденных мальчиков. Кариотип больного состоит из 47 хромосом (47,ХХУ). Синдром имеет ряд вариантов:

- а) классический синдром Клайнфельтера (47,ХХУ),
- б) цитогенетические варианты (48,ХХХУ; 49,ХХХХУ; 50,ХХХХХУ; 48,ХХУУ; 49,ХХХУУ; 50,ХХХХУУ), в том числе мозаицизм по половым хромосомам с наличием в одной из клеточных линий двух и более Х-хромосом плюс одна или две У-хромосомы (46,ХУ/47,ХХУ; 46,ХУ/48,ХХУУ; 45,Х/46,ХУ/47,ХХУ и др.);
- в) ложный синдром Клайнфельтера (фенотипические нарушения и изменения гонад, типичные для синдрома Клайнфельтера у лиц с нормальным кариотипом 46,ХУ или врожденное отсутствие герминативных клеток — синдром Дель Кастильо). Подробное описание см. в главе 17.

Хромосомы Х моносомии синдром

Хромосомы Х моносомии синдром (Turner syndrome, синдром Шерешевского—Тернера). Популяционная частота 2 : 10 000, соотношение полов М0 : Ж1. У новорожденных девочек заболевание встречается с частотой

1 : 2500–3300. Среди абортированных зародышей X-моносомию обнаруживают у 1,7–20%. В 1959 г. было установлено, что кариотип у больных с данным синдромом содержит 45 хромосом (45,X). Однако дальнейшие исследования показали, что синдром может быть обусловлен не только полным отсутствием X-хромосомы, но и морфологическими изменениями второй половой хромосомы (делеция коротких или длинных плеч, кольцевая хромосома), различными типами мозаичных кариотипов (45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX и др.). Подробное описание см. в главе 17.

Синдром трисомии X

Синдром трисомии X (47,XXX). Характеризуется наличием в кариотипе более чем двух X-хромосом. В настоящее время имеются описания *тетра- и пентасомий X*. Трисомия по X-хромосоме возникает в результате нерасхождения половых хромосом в мейозе или при первом делении зиготы.

Клиническая картина. Синдрому полисомии X присущ значительный клинический полиморфизм (олигофрения, задержка умственного развития, мужской тип телосложения, врожденные аномалии развития разной степени выраженности, нарушение функции яичников).

Диагноз. В интерфазных ядрах соскоба эпителия со слизистой оболочки полости рта обнаруживают два и более телец полового хроматина. Диагноз верифицируют при исследовании кариотипа.

Лечение симптоматическое.

Синдром 47,XYU

Возникает в результате нерасхождения Y-хромосомы в сперматогенезе. Причина этого явления неясна. В настоящее время описаны индивидуумы с кариотипом 48,XYUU и 49,XYUUU.

Клиническая картина. Синдром 47,XYU может иметь следующие клинические варианты:

- а) высокий рост, нормальный интеллект, отсутствие соматических аномалий, нормальная половая дифференцировка;
- б) высокий рост, умственная отсталость, нарушения поведения (сексуальная психопатия), отсутствие соматических аномалий, нормальная половая дифференцировка;
- в) высокий рост, нормальный интеллект или легкая умственная отсталость, отсутствие нарушений поведения, отсутствие соматических аномалий, гипогонадизм, крипторхизм и другие нарушения половой дифференцировки;

- г) высокий рост, нормальный интеллект или умственная отсталость, отсутствие нарушений поведения, различные соматические аномалии, дисплазии гениталий.

Диагноз. Наличие избыточной Y-хромосомы может протекать бессимптомно, также как и при лишней X-хромосоме. Диагностика в этом случае возможна лишь путем определения Y-хроматина и исследования кариотипа больного.

Лечение симптоматическое.

Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром

Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром (синдром Мартина—Белла). Описан в 1968 г. С. Lubs.

Это заболевание встречается в среднем у одного из 1200 мужчин и, возможно, 1 из 800 женщин. Это самая распространенная причина умственной отсталости, и по распространенности среди различных форм умственной отсталости она уступает только синдрому Дауна. Данное заболевание относят к моногенным, но закономерности наследования этой болезни необычны для X-сцепленного признака.

В значительном числе случаев, от 20 до 40%, умственная отсталость у мальчиков передавалась от матери-носителя поврежденной X-хромосомы. В этих 20–40% мать-носитель получила свою поврежденную хромосому не от матери, как обычно, а от вполне внешне здорового отца. Вторая странность этой болезни — так называемый парадокс Шермана — заключается в различной степени пенетрантности мутации синдрома ломкости X-хромосомы в зависимости от места носителя в родословной. Наконец, существует третья странность. Среди женщин-носителей мутантной хромосомы примерно треть оказывается в различной степени пораженной заболеванием, и, вдобавок, дети таких пораженных женщин с большей вероятностью оказываются больными, чем дети интеллектуально нормальных женщин-носителей. Эти больные женщины получают свою поврежденную X-хромосому от матери, а не от отца. В целом, получается так, что дочери нормальных мужчин-передатчиков с большей вероятностью имеют больных детей, чем матери нормальных мужчин-передатчиков. Здоровые мужчины-передатчики передают свою поврежденную X-хромосому дочерям, которые становятся носителями, но здоровы, а вот сыновья этих дочерей оказываются с высокой вероятностью больными (парадокс Шермана).

В определенных условиях культивирования клеток, полученных от пациентов с такими симптомами, на дистальном (удаленном от центромеры) конце длинного плеча X-хромосомы (Xq28) отделялся фрагмент от ее основной части. Поэтому болезнь и была названа синдромом ломкости X-хромосомы. Этот сайт на хромосоме называют FRAXA от англ. fragile. Такого рода пове-

дение различных хромосом достаточно хорошо известно, хотя причины его неясны. Все подобные сайты так и называются fragile, а тот, о котором идет речь, еще и ХА, потому что он расположен на Х-хромосоме, но там есть еще и другие хрупкие сайты. Наблюдать этот цитогенетический эффект трудно.

В связи с этим был весьма понятен интерес к клонированию гена. Физическое выделение гена, ответственного за данную патологию, было осуществлено благодаря координированным усилиям множества групп. Им оказался ген FMR1. Было также установлено, что в развитии заболевания играет определяющую роль эффект так называемой динамической мутации. Это мутация, которая в некоторой определенной области увеличивает способность к дальнейшему мутированию данной же области.

Клинические проявления

Основные признаки: умственная отсталость (обычно выраженная) в сочетании с другими психическими, невротическими и речевыми нарушениями, аномалии лица (удлиненное лицо, высокий, выступающий лоб, выступающие надбровные дуги, крупные выступающие ушные раковины, большой подбородок, другие аномалии), гиперплазия яичек (у взрослых пациентов выраженный макроорхизм); возможные дополнительные признаки: гиперпластичная растяжимая кожа, долихоцефалия, макроцефалия, гипермобильность суставов, сколиоз, кифоз и др. Полная клиническая картина заболевания обнаруживается у лиц мужского пола.

При цитогенетическом исследовании с использованием безфолатных сред в части метафазных пластинок определяют гипогенетический феномен в виде ломкости Х-хромосомы в сегменте Хq 28. В настоящее время диагноз требует подтверждения на молекулярно-генетическом уровне.

Лечение симптоматическое.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

В последнем 11-м издании энциклопедии В. Мак-Кьюсика содержатся сведения о 6678 картированных менделирующих локусах человека [McKusik V.A., 1994]. Из них 4458 генов с аутосомно-доминантным характером наследования, 1730 — с аутосомно-рецессивным, 412 генов локализованы в Х-хромосоме, 19 — в Y-хромосоме и 59 — в митохондриальной ДНК. Для более чем 2800 картированных генов определена их функция. С моногенными заболеваниями связаны 770 картированных локусов, а общее число нозологических форм, для которых гены картированы, включает 933 заболевания.

В основе **наследственных болезней обмена веществ** лежат генетически детерминированные нарушения ферментов, наступившие в результате генных мутаций. При этом происходит синтезирование белка с измененной структурой и нарушенными каталитическими свойствами или синтез нестой-

кого и быстро распадающегося структурного белка, или же подавление и полное прекращение синтеза ферментного белка. Эти наследственные болезни обмена получили название *ферментопатий*.

При ферментопатиях клинический диагноз нужно подтвердить и дифференцировать молекулярно-генетическими и биохимическими методами. Важным методом диагностики ферментопатий является исследование ферментативной активности клеток (что предопределяет необходимость биопсии тканей). Наследственные нарушения метаболизма почти всегда сопровождаются изменением содержания метаболитов не только в тканях, но и в биологических жидкостях.

Наиболее значительным вкладом в практику медицинской генетики последнего десятилетия можно считать внедрение биохимических методов в пренатальную диагностику наследственных болезней обмена. Не меньшее значение имеет и создание скринирующих программ выявления наследственных дефектов метаболизма у новорожденных.

Одним из основных признаков моногенных болезней, обусловленных постоянным действием этиологического фактора (генная мутация), является хронический прогрессивный характер течения болезни. Для всех моногенных болезней характерны также такие явления, как генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм.

В основу их *классификации* могут быть положены различные принципы. Во-первых, их можно классифицировать по типу передачи патологического признака. Подавляющее большинство всех видов наследственных болезней обмена наследуют по рецессивному (аутосомному или сцепленному с X-хромосомой) типу. Доминантное наследование встречается значительно реже.

В основе клинической классификации моногенных болезней лежат органический и системный принципы (наследственные болезни нервно-мышечные, печеночные, лизосомальные, эндокринные и др.).

Если систематизировать моногенные болезни по этиологическому принципу, то можно выделить болезни с выясненным первичным биохимическим дефектом и болезни с невыясненным биохимическим дефектом. В зависимости от преимущественного поражения того или иного вида обмена можно выделить следующие группы заболеваний: наследственные дефекты обмена углеводов, наследственные дефекты обмена аминокислот, наследственные дефекты обмена липидов, наследственные дефекты обмена витаминов, гормонов, пуринов и пиримидинов, наследственные дефекты ферментов эритроцитов, дефекты циркулирующих белков (гемоглобинопатии), наследственные дефекты структурных белков.

Несмотря на значительное многообразие клинических проявлений наследственных болезней обмена, можно выделить такие общие признаки, которые позволяют предполагать наличие метаболического нарушения у ребенка для целенаправленного биохимического обследования. По Д. А. Appelgarth и соотр. (1989), к таким признакам могут быть отнесены: задержка умственного развития; атетозы, атаксия; судорожный синдром; повторные коматозные состояния;

рецидивы кетоацидоза; специфический запах мочи, тела; миопатии; аномалии скелета; изменения волос и кожи; катаракта; увеличение размеров печени и селезенки; синдром мальабсорбции; необъяснимые случаи смерти sibсов.

НАРУШЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ АМИНОКИСЛОТ

Наследственные болезни обмена аминокислот занимают особое место в огромном спектре генетически обусловленной патологии детского возраста. Большинство наследственных болезней обмена аминокислот после более или менее продолжительного бессимптомного периода почти неизменно приводят к тяжелым нарушениям психомоторного, а нередко и физического развития детей. Ведущая роль в диагностике наследственных аминокислотно-ацидопатий принадлежит весьма сложным биохимическим и энзиматическим методам исследования, доступным отдельным специализированным центрам. Специальному лабораторному обследованию подлежат дети, в клинической картине которых на первый план выступают:

- сочетание умственной отсталости с патологией зрения;
- сочетание умственной отсталости с судорожным синдромом;
- наличие измененного запаха или цвета мочи;
- сочетание поражения печени и центральной нервной системы;
- сочетание умственной отсталости с поражением кожи.

В настоящее время выделяют 4 типа аномалий обмена аминокислот:

1. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся повышением их концентрации в крови и моче (фенилкетонурия и ее варианты, гистидинемия, триптофанурия, гиперлизинемия, гипертирозинемия и др.). У больных детей при обследовании обнаруживают увеличение содержания аминокислоты в крови и моче.
2. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся повышением их выделения с мочой без изменения содержания в крови (гомоцистинурия, цистатионинурия и др.). В этой группе заболеваний вследствие нарушения обратного всасывания в почках не происходит значительного увеличения в сыворотке крови концентрации аминокислот, метаболизм которых блокирован.
3. Наследственные нарушения систем транспорта аминокислот. К этой группе относят заболевания, развитие которых обусловлено снижением реабсорбции определенных аминокислот в почках и кишечнике (цистинурия, гиперглицинурия и др.).
4. Вторичные гипераминоацидурии, возникающие чаще всего как результат вторичных тубулярных нарушений.

Приводим характеристику некоторых из аминокислотапатий.

Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения)

Наследственное заболевание, связанное с нарушением аминокислотного метаболизма и приводящее к поражению главным образом ЦНС. Классическая фенилкетонурия была описана А. Folling в 1934 г. Частота ФКУ среди новорожденных от 1 : 4560 (Ирландия) до 1 : 100 000 (Япония). В северных европейских странах частота ФКУ — 1 : 10 000, в России — 1 : 8–10 000 новорожденных. Болезнь почти не встречается среди евреев-ашкенази и негров. Заболевание диагностируют почти одинаково часто у девочек и мальчиков, но у девочек несколько чаще. Больные дети нередко рождаются от здоровых родителей, которые являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Родственные браки резко повышают возможность появления больного ребенка, гомозиготного по мутации в гене ФКУ.

Патогенез

Фенилкетонурия I — (классификация дана по McKusick, 1988) — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями гена PAH, локализирующегося в длинном плече 12-й хромосомы (12q24.1). В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин (рис. 132).

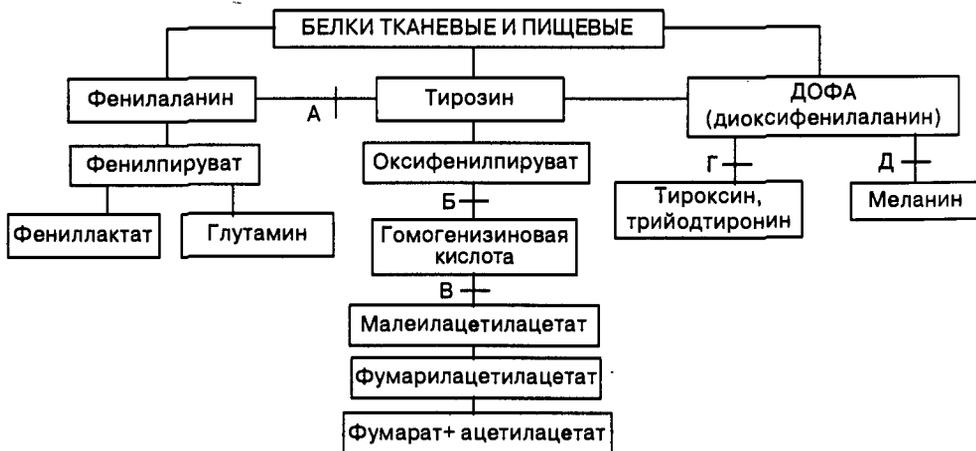


Рис. 132. Схема метаболизма фенилаланина и тирозина (по Харрису). А — фенилкетонурия классическая (1); Б — тирозиноз (недостаточность оксидазы параоксифенилпировиноградной кислоты); В — алкаптонурия (недостаточность оксидазы гомогенизиновой кислоты); Г — кретинизм (недостаточность дегалогеназы); Д — альбинизм (недостаток тирозиназы).

В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях организма больного фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин и др.

По мнению различных авторов в патогенезе ФКУ имеют значения следующие обстоятельства: прямое токсическое действие на центральную нервную систему фенилаланина и его дериватов, нарушения в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройства транспорта аминокислот, нарушения метаболизма гормонов, а также перинатальные факторы. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придают нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина). Определенное значение в генезе церебральных расстройств могут играть нарушения функции печени. У больных ФКУ не выявляют клинических признаков гипотиреоза, однако некоторые морфологические изменения в мозге (нарушения миелинизации) напоминают таковые при тиреоидной недостаточности (тиреоидные гормоны являются производными тирозина).

Фенилкетонурия II была описана I. Smith в 1974 г. Заболевание наследуют по аутосомно-рецессивному типу. Генный дефект локализуется в коротком плече 4-й хромосомы, участке 4p15.3 [Brown R., Dahl H., 1987]. Частота заболевания составляет 1 : 100 000 новорожденных. При этом состоянии в 1975 г. был обнаружен дефицит дигидроптеридинредуктазы.

В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Вследствие этого образуются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового рядов. Существенным для патогенеза заболевания является снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина.

Фенилкетонурия III. Этот вариант болезни был описан впервые S. Kaufman и соавт. в 1978 г. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата. Ключевую роль в патогенезе играет дефицит тетрагидробиоптерина. Частота болезни составляет 1 : 30 000 новорожденных. В последние годы стали известны другие формы атипичной ФКУ, связанные с дефицитом тетрагидробиоптерина.

Клиническая картина

При рождении и в первые недели жизни большинство детей выглядит совершенно нормально. Симптомы болезни появляются обычно в возрасте 2–6 мес в виде вялости, отсутствия интереса к окружающему, иногда отмечают повышенную раздражительность, беспокойство, рвоту, экзематозные измене-

ния кожи, судороги. Отставание в развитии ребенка выявляют во втором полугодии жизни. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого развития. Приблизительно у 60% больных отмечают идиотию и только у менее чем 10% имеется слабовыраженная степень олигофрении. Описаны отдельные больные с нормальным интеллектом, что, возможно, связано с генетической и клинической неоднородностью аномалий обмена фенилаланина.

Физическое развитие нарушено в меньшей степени, рост обычно нормальный, но может быть и снижен. Отмечают некоторое уменьшение размеров черепа, позднее прорезывание зубов, иногда аномалии скелета и внутренних органов. Дети с запозданием начинают сидеть, ходить. В дальнейшем поза больного и походка очень своеобразны. Такие дети стоят, широко расставив ноги, согнутые в коленях и тазобедренных суставах, опустив плечи и голову. При ходьбе делают маленькие шаги и покачиваются. Больные сидят обычно в «положении портного» — поджав ноги, что связано с мышечной гипертонией.

У большинства больных детей светлые волосы, голубые глаза, кожа почти полностью лишена пигмента. Характерен «мышинный» запах, который объясняется выделением с мочой фенилацетата. У части больных бывают эпилептические припадки, которые с возрастом исчезают. Электроэнцефалограмма в таких случаях имеет типичные пики. Наблюдают и другие неврологические расстройства: атаксию, гиперкинезы, тремор, мышечные судороги и дрожание. Сухожильные рефлексы, как правило, повышены, иногда отмечают положительный симптом Бабинского. Дермографизм резко усилен, выражены потливость и акроцианоз.

Изменения кожи объясняют повышенной чувствительностью к солнечным лучам и травмам. Нередко отмечают тяжелую экзему, дерматит, иногда папулезную сыпь. Нарушения функции внутренних органов не типичны, если нет врожденных пороков. Артериальное давление часто снижено. У многих больных нарушена деятельность сфинктеров, отмечают тенденцию к запору.

Выявлена определенная зависимость между степенью активности фермента и особенностями клинической картины заболевания. Так, при полном отсутствии ферментативной активности у больных обнаруживают черты типичной (классической) формы ФКУ. При частичном снижении активности фермента клинические проявления полиморфны, что выражается разной степенью задержки развития, церебральных повреждений и разной переносимостью фенилаланина пищи. В эту группу входят также пациенты без каких-либо существенных неврологических расстройств, и их состояние расценивают как гиперфенилаланинемию без ФКУ (остаточная активность фермента при этом обычно более 10%).

В *клинической картине ФКУ II* преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги, признаки повышенной возбудимости, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез. Течение болезни прогрессирующее и нередко приводит к смерти в возрасте 2–3 лет.

Клиническая картина ФКУ III напоминает ФКУ II и включает тяжелую умственную отсталость, микроцефалию, спастический тетрапарез.

Диагноз

Основывают на характерной клинической картине, повышении уровней фенилаланина и его производных в крови, спинномозговой жидкости и моче. Наиболее простой и доступной пробой на ФКУ является качественное определение фенилпировиноградной кислоты в моче — реакция Феллинга. К 2–5 мл свежей мочи добавляют 0,5–1 мл 10% раствора хлорида железа и несколько капель 5% раствора хлористоводородной кислоты. Пробу считают положительной при выявлении зеленого окрашивания. Следует помнить, что проба иногда может быть положительной и у здоровых детей в возрасте до 5 нед, а также при некоторых других заболеваниях (гистидинемия, алкаптонурия, тирозиноз и др.).

Подтверждение диагноза ФКУ энзиматическим исследованием затруднено, так как фенилаланин-4-гидроксилаза в основном содержится в гепатоцитах. Ее активность при классической ФКУ не превышает 1%.

В настоящее время разработаны и внедряются молекулярно-генетические методы диагностики генного дефекта при ФКУ. Объектом исследования служат лимфоциты, амниоциты или клетки хориона. Метод позволяет осуществлять выявление гетерозиготного носительства и пренатальную диагностику.

В последние годы в нашей стране разворачивается внедрение массового скрининга новорожденных на ФКУ. Кровь на обследование на ФКУ у новорожденных берут только на 4–5-й день жизни у доношенного ребенка и на 7-й день — у недоношенного. Для исследования используют капиллярную кровь, забор ее осуществляют через 1 час после кормления. Каплей крови пропитывают специальный бумажный бланк, который в последующем подвергается исследованию в лаборатории медико-генетического центра. При концентрации фенилаланина в образце крови более 2,2 мг% ребенка вызывают в Центр для осмотра и проведения повторного анализа крови.

Иногда первый анализ крови на содержание фенилаланина не выявляет высоких показателей, но несколько превышает норму (4–5 мг%). В этих случаях необходим неоднократный контроль за уровнем фенилаланина в крови в течение первого месяца жизни. В крови больного ребенка содержание фенилаланина достигает 20–30 мг%, а иногда и выше (коэффициент перевода мг/100 мл в мкмоль/л — 60,5; обратно — 0,0165).

Лечение

Профилактика тяжелых последствий ФКУ возможна при условии ранней диагностики и своевременно организованной последовательной диетотерапии (с первых дней жизни), которая является в настоящее время единственным методом лечения данной патологии. Специфическую диету при ФКУ проводят длительно (не менее 10 лет).

Рацион больного ребенка строят по принципу резкого ограничения фенилаланина, содержащегося в пище. С этой целью исключают из диеты продукты с высоким содержанием белка (мясо, рыба, колбасы, яйца, творог, хлебобулочные изделия, крупы, бобовые, орехи, шоколад и др.). Молоко, овощи, фрукты

вводят в диету на основании подсчета содержащегося в них фенилаланина (известно, что 1 г белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина).

Так как фенилаланин является незаменимой аминокислотой, минимальная потребность в ней должна быть удовлетворена для обеспечения нормального роста и развития ребенка. Допустимое суточное количество фенилаланина на первом году колеблется от 60 мг/кг массы тела (с первых дней до 2 мес) до 45–40 мг/кг массы тела (от 6 мес до 1 года).

В качестве основного источника белка в лечебном рационе детей с ФКУ широко используют специализированные продукты отечественного и зарубежного производства — гидролизаты белка или смеси аминокислот, частично или полностью лишённые фенилаланина. Для больных детей первого года жизни предназначены: «Афенилак» (Россия), «Лофеналак» (США), «Аналог-ХР» (Англия). Эти лечебные продукты приближены по составу к грудному молоку, сбалансированы по всем пищевым компонентам. Продукты для детей старше 1 года: «Тетрафен» (Россия), «Фенил-фри» (США), «Максамаид-ХР», «Максамум-ХР» (Англия) содержат белковый компонент, минеральные вещества, витамины, иногда углеводы. Смесь «Максамум-ХР» рекомендуется для детей старше 6–8 лет, а также для беременных женщин, больных ФКУ.

Питание больным ФКУ детям назначают в зависимости от возраста и массы тела ребенка. При определении необходимого химического состава суточного рациона ребенка ориентируются на физиологические возрастные потребности детей в пищевых ингредиентах и калориях.

Белок за счет естественных продуктов в диете рассчитывают исходя из допустимых суточных количеств фенилаланина. При этом он составляет в рационе 20–22% от возрастной физиологической нормы белка. Недостающее количество белка восполняют за счет одного из указанных выше специализированных продуктов.

Главным источником жиров для больных ФКУ является растительное, сливочное, топленое масло. Содержание жира в диете больных должно находиться в пределах, обеспечивающих 30–35% общей калорийности пищи.

Углеводный компонент диеты корригируют включением в рацион ребенка различных овощей, фруктов, соков, сахара, а также крахмалсодержащих продуктов. Общее количество углеводов в рационе больного должно обеспечивать 50–60% общей калорийности.

Основным источником минеральных веществ и витаминов являются специальные лечебные продукты.

Смеси аминокислот или гидролизаты белка вводят в рацион ребенка постепенно. Начальные дозы составляют $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{5}$ от суточного количества препарата. В течение первой недели количество гидролизата белка повышают и доводят до полной дозы. Одновременно в рационе уменьшают долю белка естественных продуктов. Детям первого года жизни гидролизат белка более рационально добавлять в каждый прием пищи. Детям в возрасте старше 1 года его дают два раза в день — утром и в полдник с различными соками или сладким чаем.

Специфический вкус и запах указанных продуктов может приводить к снижению аппетита у детей, появлению тошноты, рвоты, а у отдельных детей — к отказу от пищи и диспепсии. В этих случаях, а также в остром периоде интеркуррентных заболеваний рекомендуют уменьшить дозу или полностью исключить смесь из диеты на 1–3 дня.

Рацион ребенка на первом году жизни расширяют, назначая с 3 мес фруктовые и ягодные соки, с 3,5 мес вводят фруктовое пюре. В 4–4,5 мес вводят первый прикорм в виде овощного пюре или плодовоовощных консервов без добавления молока. В 5 мес дети начинают получать кашу из протертого саго или безбелковой крупки и кисели. С 6–7 мес в питание ребенка вводят муссы, которые готовят с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока.

Набор продуктов, характер блюд для детей после 1 года значительно отличаются от диеты здоровых детей. В рационе преобладают овощи и фрукты. Используются специальные безбелковые продукты: безбелковые макаронные изделия, саго, крупка сагозаменителя, безбелковый хлеб и кондитерские изделия (кекс), специальные безбелковые крупы, крахмал кукурузный, крахмал набухающий амилопектиновый. Возможно использование растительного маргарина, сметаны. Из сладостей, кроме сахара, разрешается мед, варенье, джем.

Диетическое лечение больных ФКУ детей следует проводить под строгим контролем содержания фенилаланина в сыворотке крови. Этот показатель является главным критерием оценки эффективности лечения и должен находиться в средних пределах 3–6 мг%. В тех случаях, когда уровень фенилаланина в сыворотке крови падает ниже 2 мг% или превышает 8 мг%, необходимо проводить соответствующую коррекцию белка в рационе больного.

Контрольные исследования содержания фенилаланина в сыворотке крови проводят в начале лечения — один раз в неделю, по достижении рекомендуемых показателей — ежемесячно в течение всего первого года жизни.

У детей старше одного года при стабильных показателях исследования по определению уровня фенилаланина можно проводить один раз в 2–3 мес.

Отмену диетического лечения следует начинать не ранее десятилетнего возраста. Расширение лечебного рациона проводят постепенно. Полную отмену гидролизата белка осуществляют обычно в течение 5–6 нед. Концентрация фенилаланина в сыворотке крови после отмены не должна превышать 16 мг%.

Все больные ФКУ дети должны находиться под постоянным наблюдением педиатра и психоневролога для осуществления строгого контроля за умственным и физическим развитием ребенка.

В комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, направленных на оптимальное развитие детей с ФКУ, входит медикаментозное лечение (препараты кальция, фосфора, железа; витаминотерапия, особенно группы В; препараты промедаторного действия — наком, мадопар в сочетании с ноотропилом; ноотропные средства — церебролизин, аминалон, гаммалон, энцефабол; препараты, улучшающие тканевый обмен — АТФ, фосфаден, рибоксин, цитох-

ром С; препараты, усиливающие сосудистую микроциркуляцию — трентал, теоникол); лечебная физкультура (общий массаж, лечебная гимнастика); специализированные педагогические мероприятия.

Для девочек, больных ФКУ, вопрос о продолжительности диетотерапии и ее расширении имеют особое значение, так как в дальнейшем, при желании иметь ребенка, им рекомендуют соблюдать элементную диету до наступления беременности и в течение всей беременности. Это значительно снижает риск рождения неполноценного ребенка у матери, больной ФКУ.

Прогноз в отношении умственного развития во многом зависит от сроков начала лечения и медико-педагогической реабилитации. При ФКУ II и III типа диетическое лечение оказывается неэффективным.

Гистидинемия

Описана Н. Ghadimi с соавт. в 1961 г. В основе заболевания лежат нарушения метаболизма гистидина (для детей раннего возраста он является незаменимой аминокислотой) в результате дефицита фермента гистидазы (дезаминаза L-гистидина). Энзим гистидаза катализирует первую ступень катаболизма гистидина, переводя его в уроганиновую кислоту. Фермент в организме находится в основном в печени и в роговом слое кожи. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота этой патологии колеблется от 1 : 10 000 до 1 : 110 000.

Патогенез

Вследствие недостаточности или отсутствия фермента происходит накопление гистидина и его производных (имидазолпировиноградная, имидазолуксусная, имидазолмолочная кислоты), что приводит к токсическому воздействию на ЦНС.

Выделяют следующие генетические варианты гистидинемии: с дефицитом фермента в печени и коже (типичная форма); с дефицитом фермента в печени, но нормальной его активностью в коже, при этом сохраненная активность гистидазы может частично компенсировать дефект на уровне печени; промежуточная форма с неполным блоком, вызванным снижением активности гистидазы в результате мутации гена-регулятора или изменения строения энзима, что делает его менее активным; сочетание с гипераланинемией как следствие двойного дефекта гистидазы и фермента, участвующего в обмене аланина; гистидинемия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу.

Клиническая картина

Сроки манифестации заболевания различны: от первых дней жизни до 16-летнего возраста. Гистидинемия отличается большой вариабельностью клинических проявлений — от тяжелой умственной отсталости, выраженной неврологической симптоматики до полного отсутствия симптомов. Среди первых

признаков заболевания отмечают нарушения раннего развития, появление судорог, потерю навыков и интереса к окружающему. Интеллектуальное развитие детей с гистидинемией варьирует от нормального (примерно у половины) до тяжелой умственной отсталости. Из особенностей психики отмечают эмоциональную лабильность, агрессивность, нарушения поведения и внимания. Нарушения речи — один из наиболее частых симптомов заболевания — встречается у половины больных, в том числе у детей с нормальным интеллектом. Обращают на себя внимание особенности пигментного обмена: русые волосы и голубые глаза у детей с гистидинемией встречаются в 2 раза чаще, чем темные. Последний признак клинически напоминает фенилкетонурию, с которой следует проводить дифференциальный диагноз.

Диагноз

Базируют на повышенном уровне гистидина в сыворотке крови (концентрация его в норме у детей первого месяца жизни 0,98 мг/100 мл, в возрасте 2–6 мес — 1,49–2,12 мг/100 мл). Диагноз подтверждают путем проведения пероральной нагрузки гистидином из расчета 100 мг хлорида L-гистидина на 1 кг массы тела ребенка. Гистидин дают утром натощак в смеси с фруктовым соком. Уровень гистидина в крови определяют до нагрузки, затем через 1, 2, 4, 6 и 24 ч после нее, в суточной моче — до и после нагрузки. Иногда исследуют активность гистидазы в роговом слое кожи или в пунктате печени. Для пренатальной диагностики болезни предложено определение активности гистидазы в культуре клеток амниотической жидкости.

Лечение

Ограничение поступления с пищей гистидина и назначение диеты, наиболее адекватной особенностям патологического процесса. Минимальная потребность детей в этой аминокислоте составляет 16–34 мг/кг массы в сутки.

Наилучшим продуктом для вскармливания детей, больных гистидинемией, на первом году жизни является женское молоко. Могут быть также использованы адаптированные смеси, кобылье и соевое молоко. Дополнительно в рацион в те же сроки, что и у здоровых детей, вводят соки и фруктовое пюре. В качестве первого прикорма рекомендуют овощное пюре. Во втором полугодии животные продукты следует давать в ограниченных количествах, в пределах возможного содержания гистидина в диете, о чем судят на основании биохимического контроля за его уровнем в крови и моче.

Из суточного рациона следует исключить или использовать в небольшом количестве продукты, богатые гистидином (говядина, куриное мясо, яйца, молоко коровье, творог, сыр, горох, ячмень, рожь, мука пшеничная, рис).

Диетотерапия весьма эффективна в терапии судорожного синдрома, однако низка эффективность профилактики и лечения таким образом интеллектуальных и речевых расстройств.

Медикаментозное лечение носит симптоматический характер.

Нарушения обмена триптофана

Среди заболеваний, обусловленных нарушениями обмена триптофана, выделяют синдромы, связанные с дефектами транспорта триптофана на уровне клетки, дефектами ряда энзимов, катализирующих процессы превращения триптофана в никотиновую кислоту и состояния, обусловленные повышенной потребностью в пиридоксине (ряд превращений триптофана катализируют ферменты, кофактором которых служит пиридоксаль-5-фосфат).

Общими для этой группы генетически детерминированных расстройств являются психоневрологические нарушения и кожные поражения. В отличие от других наследственных аминокацидопатий при этом не обнаруживают грубых нарушений развития и тяжелой инвалидизации.

Болезнь Хартнапа

Это состояние было описано D. Baron и соавт. в 1956 г. Возникает вследствие нарушения активного транспорта триптофана в клетках слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов канальцев почек. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания, по данным массового скрининга, составляет 1 : 14 200, однако не у всех пробандов развиваются клинические проявления.

Патогенез. В патогенезе заболевания существенную роль играют нарушения всасывания таких аминокислот, как триптофан, лизин, метионин, глицин. Поражения кожи развиваются по типу пеллагроподобного дерматита, фотодерматоза. Неврологические нарушения: спонтанный нистагм, интенционный тремор, пирамидная симптоматика, мозжечковая атаксия.

Лабораторные данные: повышена экскреция индоловых соединений, генерализованная гипераминоацидурия, отсутствие триптофана в моче.

Лечение состоит в ограничении белка, обогащении диеты фруктами, введении никотинамида, пиридоксина и других витаминов группы В, предохранении кожи от воздействия солнечных лучей.

Синдром Кнаппа—Комровера

Развивается в результате повышенной ферментативной активности триптофанпирролазы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Характеризуется экземой, уртикариями, бронхиальной астмой, психоневрологическими нарушениями в виде повышенной возбудимости, судорожного синдрома, особенностей поведения.

Лабораторно: обнаруживают положительный триптофановый тест (повышенная экскреция с мочой кинуруенина, кинуруеновой, ксантуруеновой кислот).

Для лечения наследственной пиридоксинзависимой ксантурурии (синдром Кнаппа—Комровера) с успехом используют высокие дозы витамина В₆ — не менее 60 мг/сут (до 80–120 мг/сут). Применение пиридоксина для лечения наследственной пиридоксинрезистентной ксантурурии безуспешно. В то же время прием высоких доз никотинамида (50 мг/сут) оказывает хорошее влияние на клинические проявления этого заболевания.

Цистатионинурия

Заболевание описано в 1959 г. Н. Harris. Первичным биохимическим дефектом является недостаточность фермента α -цистатионазы, который блокирует расщепление цистатионина на цистеин и гомосерин. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутантный ген локализован на хромосоме 16.

Клиника. По клинической картине цистатионинурия имеет большое сходство с фенилкетонурией. У больных выделяется большое количество цистатионина с мочой, его экскреция возрастает после нагрузки метионином. Метаболические нарушения характеризуются гиперцистатионинемией.

Лечение. При лечении цистатионинурии из диеты исключают продукты, богатые метионином. Вводят большие дозы пиридоксина (40–80 мг в сутки), который может способствовать восстановлению активности цистатионазы.

Гомоцистинурия

Заболевание обусловлено нарушением обмена серосодержащей аминокислоты — метионина. Первичный биохимический дефект — недостаточность фермента β -цистатинсинтетазы, в результате чего в организме накапливаются повышенные количества гомоцистина. Заболевание было описано в 1962 г. Carson N. Патология встречается с частотой 1 : 50 000–1 : 250 000. Ген гомоцистинурии локализован на длинном плече 21-й хромосомы (21q 21–q22.1). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Среди типичных симптомов гомоцистинурии отмечают задержку умственного развития, поражение органа зрения (подвывих хрусталика, катаракта, глаукома, миопия высоких степеней), нерезко выраженные изменения скелета. Все это заставляет проводить дифференциальный диагноз с синдромом Марфана. Диагноз устанавливают на основании идентификации в моче гомоцистина. Концентрация гомоцистина также может повышаться после нагрузки метионином, промежуточным продуктом обмена которого в норме является гомоцистин.

Выбор метода лечения зависит от формы гомоцистинурии. При пиридоксинзависимой гомоцистинурии фермент цистатинсинтазу удается активизировать большими дозами витамина В₆ (от 50 до 500 мг в сутки), в резуль-

тате чего метаболизм метионина нормализуется и дополнительной коррекции питания не требуется. Ребенок может получать диету соответственно его возрасту.

При пиридоксинрезистентной гомоцистинурии витамин B_6 оказывается неэффективным. В таких случаях проводят диетотерапию, которая сводится к ограничению содержания метионина в пище путем назначения малобелкового питания, состоящего из продуктов, бедных этой аминокислотой. В суточном рационе разрешают такое количество метионина, которое соответствует измененному метаболизму при данной патологии (от 29 до 45 мг/кг массы тела).

Цистинурия

Заболевание обусловлено нарушением функции проксимальных отделов почечных канальцев и характеризуется повышенной экскрецией с мочой цистина, а также аминокислот — лизина, аргинина и орнитина, имеющих общий с цистином путь реабсорбции в почечных канальцах. Наследственная передача осуществляется по аутосомно-рецессивному типу, но, по всей вероятности, имеется, по крайней мере, 3 аллельных гена, способных обусловить развитие цистинурии с последующим образованием мочевых камней. Для диагностики цистинурии имеет значение положительная реакция мочи больных с цианиднитропруссидом.

Лечение предусматривает назначение диеты, не содержащей метионина, а также средств, ощелачивающих мочу (минеральные воды), во избежание выпадения кристаллов цистина и последующего развития мочевых камней. Для профилактики камнеобразования может быть использована смесь Олбрайта (цитрат калия, лимонная кислота, вода), применение D-пенициллина, который трансформирует цистин в хорошо растворимый дисульфид. Может быть апробирована «картофельная диета», содержащая мало метионина (картофель в разных видах, овощные вегетарианские супы, винегреты, фрукты, зефир, сливочное масло).

Лейциноз

Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа). Первое описание этого состояния сделали J. Menkes и соавт. в 1954 г. Первичный биохимический дефект заключается в отсутствии или резком снижении активности комплексной энзимной системы, обеспечивающей декарбоксилирование трех аминокислот — валина, лейцина, изолейцина. Частота заболевания варьирует от 1 : 120 000 до 1 : 300 000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Болезнь проявляется в первые дни после рождения. Известно четыре варианта заболевания: классический, интермиттирующий, промежуточный, тиаминзависимый.

Наиболее частыми **симптомами** заболевания являются отказ ребенка от груди, повышенная возбудимость, резкий крик, неритмичное дыхание, приступообразный цианоз, мышечная гипо- и гипертония, судороги. Развиваются признаки задержки развития, угнетения центральной нервной системы, возможны коматозные состояния. Заболевание протекает очень тяжело и нередко ведет к гибели детей.

Характерными диагностическими признаками служат запах мочи, напоминающий кленовый сироп, пивную закваску, мясной суп или карамелизированный сахар (он связан с α -оксипроизводными лейцина и изолейцина) и обнаружение в моче аминокислот с разветвленной цепью, присутствие которых обнаруживают положительным тестом с хлорным железом.

Диагноз устанавливают при выявлении характерных изменений спектра аминокислот и органических кислот в биологических жидкостях и подтверждают обнаружением дефекта дегидрогеназы кетокислот в лейкоцитах. С целью пренатальной диагностики используют энзиматическое исследование амниоцитов и клеток хориона.

Для **лечения** пытаются применять смеси аминокислот и белковые гидролизаты, синтетические диеты с целью уменьшить поступление аминокислот с разветвленной цепью. Для купирования коматозного состояния используют заменное переливание крови, перитонеальный диализ.

Алкаптонурия

Тиаминзависимая форма поддается лечению витамином В₁, доза которого составляет 10 мг/сут и выше.

Алкаптонурия (гомогентизурия). Сущность блокады метаболизма при алкаптонурии состоит в недостатке оксидазы гомогентизиновой кислоты, в нормальных условиях способствующей переходу этой кислоты в малаиллактоуксусную. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу. **Клинически** оно характеризуется тремя симптомами: потемнением мочи (особенно при стоянии ее на воздухе и прибавлении щелочи), пигментацией хрящей и соединительной ткани (ушные раковины, склеры, кожа носа, рук, шеи), артропатией. Суставные симптомы, определяющие тяжесть заболевания, развиваются после 30–40 лет. **Диагноз** устанавливают при обнаружении гомогентизиновой кислоты в моче.

Лечение симптоматическое. Употребление большого количества витамина С может частично предупредить появление гомогентизиновой кислоты в моче.

Цистиноз

Наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена цистина и проявляющееся в виде тяжелого поражения внутренних органов, глав-

ным образом почек. Частота его составляет 1 : 600 000. Наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Патогенез цистиноза окончательно не выяснен. Возможно, существует блок на пути превращения цистина в цистин-дисульфоксид или цистин-сульфиновую кислоту. Отложение цистина в различных органах нарушает их функцию.

Клинические проявления заболевания обычно можно обнаружить к концу первого года жизни. У ребенка ухудшается аппетит, отмечается рвота, запоры, полидипсия, частое мочеиспускание. Характерны подъемы температуры тела без видимой причины. Повторная рвота в сочетании с полиурией может привести к резкому обезвоживанию.

Одним из типичных проявлений заболевания является прогрессирующее отставание в росте вплоть до развития выраженной формы нанизма. Постепенно присоединяются сходные с рахитом изменения в костях: лобные и теменные бугры, деформация грудной клетки и конечностей, «четки» и «браслетки». Иногда увеличивается печень и селезенка. У многих больных отмечается резко выраженная мышечная слабость, гипотония. У некоторых детей наблюдается светобоязнь; при осмотре обнаруживают конъюнктивит.

Диагноз цистиноза основывают на клинических и лабораторных данных. Лабораторные исследования выявляют гипераминоацидурию, фосфатурию, глюкозурию, кальцийурию. Выделение цистина с мочой может находиться в пределах нормы, что не исключает цистиноза. Прижизненное исследование цистиновых кристаллов возможно с помощью биопсии конъюнктивы (место частого скопления кристаллов), почек или пункции лимфоузла с последующей электронной микроскопией. Существует удобный метод для доказательства присутствия цистиновых кристаллов в роговице — исследование роговой оболочки с применением щелевой лампы.

Лечение цистиноза разработано недостаточно. Применяют большие дозы витамина D с учетом индивидуальной чувствительности к препарату (от 15 000 до 100 000 МЕ в сутки), что препятствует прогрессированию рахитических изменений в костях, уменьшает аминоацидурию и глюкозурию. Показано назначение неробола по 0,1 мг на 1 кг массы тела в сутки или ретаболил по 1 мг на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз в 3–4 нед курсами по 2,5–3 мес с обязательным 2-месячным перерывом. Борьбу с ацидозом проводят щелочной диетой, введением цитратных смесей. В последние годы в лечении цистиноза используется пеницилламин (диметилцистеин), с которым цистин образует соединение, хорошо растворимое в воде. Учитывая высокую токсичность препарата, следует применять его с большой осторожностью.

Заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием, и смерть наступает в первые годы жизни на фоне резко выраженной почечной недостаточности.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Наследственные болезни обмена соединительной ткани — группа различных по происхождению нозологических форм, которые объединяет первичное или вторичное вовлечение в патогенез соединительной ткани. Подавляющая часть этих заболеваний обусловлена нарушением ферментных систем, контролирующих синтез структурных белков. Большинство болезней этой группы приводит к тяжелым поражениям опорно-двигательной системы — различным деформациям скелета.

Синдром Марфана

Наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани. Впервые описано Вильямсом в 1876 г. Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью мутантного гена. Встречается с частотой 1 : 50 000–1 : 100 000. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто.

Локализация гена синдрома Марфана окончательно не установлена. В патогенезе основную роль отводят поражениям соединительной ткани, которые выражаются в нарушении внутри- и межмолекулярных связей в этих структурах. Выявленные разнообразные нарушения метаболизма соединительной ткани могут быть связаны с множеством молекулярных дефектов.

Клиническая картина

Синдром Марфана подразделяют на два типа: астенический, преимущественно детский, и неастенический. Наиболее часто отмечают дефицит массы тела. Большинство детей опережают своих сверстников по длине тела. Длина среднего пальца кисти (скрининг-тест на синдром Марфана) до 10 см и более, размах рук превышает длину тела не менее чем на 5 см. Состояние кожи у детей с синдромом Марфана характеризуется повышенной растяжимостью, сухостью, наличием мраморного рисунка или пигментных пятен, продольными и поперечными белыми линиями. У ряда детей обнаруживают гипермобильность суставов, выраженную деформацию грудины, плоскостопие. Со стороны глаз нередко отмечают миопию, вывих и подвывих хрусталика (вследствие слабости цинновой связки) и сочетающиеся, как правило, с миопией или гиперметропией высокой степени. Практически у всех детей с данным синдромом определяют высокое небо. Одно из частых проявлений — изменения сердечно-сосудистой системы (расширение аорты, пролабирование митрального клапана, нарушение проведения возбуждения по правой ножке пучка Гиса).

В тесной связи с изменениями сердца и сосудов находится патология бронхолегочной системы (спонтанный пневмоторакс, легочная эмфизема, инфаркт

легкого). Сведения, касающиеся ЦНС при синдроме Марфана, довольно противоречивы. До 20–25% больных с синдромом Марфана имеют сниженное интеллектуальное развитие, у половины детей выявляют нарушения эмоционально-волевой сферы. Вместе с тем, среди больных синдромом Марфана — Н. Паганини, Г. Х. Андерсен, Ш. де Голль, К. И. Чуковский.

В периоде новорожденности из перечисленных особенностей скелета часто выявляют только арахнодактилию (аномалия развития: удлинение и утончение пальцев рук и ног), остальные симптомы формируются в различные периоды постнатального развития, как правило, в течение первых 7 лет жизни.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Базируется на анамнестических сведениях, аутомомно-доминантном наследовании признаков, антропометрических данных, результатах щелевой микроскопии и эхографического обследования. В диагностике синдрома Марфана большое значение придается определению показателей почечной экскреции метаболитов соединительной ткани и их фракционного состава. В моче больных с синдромом Марфана определяют повышенное содержание (в 2 раза и более) аминокислоты оксипролина. В диагностике заболевания широко используют также данные рентгено-функциональных методов исследования. Характер и степень тяжести сердечно-сосудистой патологии оценивают по данным ЭХО-КГ, ЭКГ и ФКГ.

Фенотип синдрома Марфана имеет сходство с гомоцистинурией, врожденной деформацией грудной клетки воронкообразного типа, синдромом Билса, Стиклера. В ряде случаев проводят дифференциальную диагностику с синдромом Вейла—Маркезани, для которого в отличие от синдрома Марфана характерны гиперстеническое телосложение, брахицефалия, сферофакция, эктопия хрусталиков.

Лечение

Лечение ставит своей целью нормализацию или стабилизацию патологического процесса в сердечно-сосудистой и центральной нервной системе, органе зрения: используют β -адреноблокаторы (обзидан и др.), препараты калия, широкий спектр витаминотерапии (А, группы В, С, Е и др.). С раннего детства показаны повторные курсы массажа и ЛФК. Для профилактики развития аневризм необходимо освободить ребенка от занятий тяжелым физическим трудом, от уроков физкультуры, обязательна соответствующая профессиональная ориентация. При резко выраженном пролабировании клапанов и аневризме аорты проводят протезирование клапана и резецированного участка аорты. Выраженные деформации грудной клетки подлежат хирургической коррекции. При необходимости показано ношение корригирующих очков. В случае вторичной глаукомы проводят оперативное лечение. Необходима санация хронических очагов инфекции носоглотки и ротовой полости. С целью достижения стойкой реабилитации детей необходимо направлять в специализированные

санатории для больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Прогноз

Прогноз зависит от целенаправленной динамической диспансеризации, от социальной адаптации и профессиональной ориентации пациентов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Группа наследственных нарушений обмена углеводов включает в себя различные позологические формы заболеваний, обусловленных патологией метаболизма моносахаридов (глюкоза, фруктоза), дисахаридов (лактоза, мальтоза, сахароза) и полисахаридов (гликоген, крахмал).

Галактоземия

Это нарушение углеводного обмена было описано в 1908 г. А. Reuss, характер метаболических нарушений установлен в 1956 г. Н. Calcar. Заболевание связано с невозможностью использования организмом галактозы и проявляется в виде тяжелого поражения печени, нервной системы, глаз и других органов. Частота болезни 1 : 20 000, а частота гетерозиготного носительства составляет 1 : 268. Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патогенез

Выделяют классическую галактоземию, вариант Дюарте и негритянский. Деление на типы основано на количественных и качественных характеристиках ключевых ферментов обмена галактозы.

В основе заболевания лежит отсутствие или резкое снижение активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (гал-1-фут), необходимого на втором этапе превращения галактозы в глюкозу (галактоземия I, классическая). Ген галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы локализован в околоцентромерном участке 2-й хромосомы. Различные мутации этого локуса клинически проявляются вариантами галактоземии. В крови у больных накапливается предшествующий блоку продукт начального обмена галактозы — галактозо-1-фосфат (гал-1-ф), оказывающий токсическое действие на организм. Для галактоземии характерна истинная гипогликемия при общей высокой концентрации редуцирующих веществ. Гипогликемией отчасти можно объяснить гипотрофию и задержку роста больных детей.

Помимо токсического действия на центральную нервную систему, галактоземия вызывает отек мозга вследствие повышения концентрации галактозы в спинномозговой жидкости и желудочках мозга. Поражение клеток пече-

ни приводит к гипопротромбинемии, гипопроотеинемии, повышению уровня неконъюгированного билирубина в крови. Аминоацидурия, наблюдаемая при галактоземии, связана с тем, что гал-1-ф инактивирует реабсорбцию аминокислот в почечных канальцах и повреждает капилляры клубочков. Эритроциты больного поглощают кислород на 25–30% меньше, чем в норме, что ведет к уменьшению продолжительности их жизни и гемолизу. В связи с этим часто развивается анемия.

С возрастом происходит компенсаторное увеличение активности фермента уридиндифосфатгалактозопирофосфорилазы (удфгп), способствующего метаболизму галактозы побочным путем. Одновременно несколько активизируется и гал-1-фут, причем у мальчиков в пубертатном периоде в большей степени, чем у девочек. Доказано влияние тестостерона на возрастание активности гал-1-фут и удфгп, на чем основан его терапевтический эффект при галактоземии.

В последние годы описаны случаи галактоземии с не совсем обычной клинической картиной — отсутствовало поражение печени. Активность гал-1-фут у этих больных оказалась нормальной, но была снижена активность галактокиназы (галактоземия II). Патологические изменения были связаны с высокой концентрацией галактозы в крови и тканях.

Существуют описания галактоземии с дефицитом галактоэпимеразы (галактоземия III).

Клиническая картина

Может быть различной степени тяжести. Наиболее легкие случаи заболевания обнаруживают случайно в семьях, где имеются больные галактоземией. Такие дети плохо переносят молоко и рано отказываются от груди. При более тяжелой форме клинические признаки болезни выявляют в первые дни после рождения. Масса тела детей при рождении, как правило, большая (выше 5 кг). Упорная, обильная рвота, реже понос возникают вскоре после кормления ребенка молоком. Дети отказываются от еды. Быстро развивается гипотрофия. Рано появляется желтуха с повышением преимущественно неконъюгированного билирубина, увеличивается печень, часто до больших размеров (цирроз печени). Селезенка увеличена незначительно. Расширяются поверхностные вены живота, может развиваться асцит. В последующем присоединяется помутнение хрусталика — катаракта. При галактоземии часто наблюдают протеинурию, гипераминоацидурию, меллиурию (выделение с мочой различных сахаров), связанные с поражением почек. Нередко обнаруживают признаки гемолитической анемии.

Диагноз

При распознавании болезни и дифференциальной диагностике, главным образом с внутриутробными инфекциями и желтухами другого происхождения, уделяют особое внимание сбору анамнеза (непереносимость молока) у членов семьи и биохимическим исследованиям. Развитие гипогликемии пос-

ле нагрузки галактозой является характерным, но далеко не безопасным тестом, и поэтому его не следует широко применять у детей.

Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование гал-1-ф и гал-1-фут в эритроцитах. В норме в 1 мл эритроцитарной массы содержится 1–14 мкг гал-1-ф; при галактоземии его уровень повышается до 400 мг/мл. Активность гал-1-фут в эритроцитах у больных с галактоземией может быть снижена в 10 и более раз по сравнению с нормой: 4,3–5,8 ЕД на 1 г гемоглобина (по методу Калькара). Большое значение в диагностике имеет обнаружение в крови и моче повышенного количества галактозы. У здоровых детей уровень галактозы в крови обычно не превышает 0,2 г/л, а в моче 0,25 г/л, у больных уровень галактозы в крови до 1 г/л. С успехом применяют микробиологический тест с помощью мутанта кишечной палочки ДГ–73, имеющего недостаточность фермента — гал-1-фут.

Необходимо указать на то, что сходство некоторых клинических симптомов и наличие меллиурии и повышение общего сахара в крови (по методу Хагедорна—Иенсена) при галактоземии и сахарном диабете заставляет весьма тщательно подходить к дифференциальной диагностике между этими заболеваниями. Определение истинной глюкозы в крови по методу Самоджи—Нельсона или глюкозо-оксидазным методом (при галактоземии — снижение глюкозы, а при сахарном диабете — повышение) помогает уточнить диагноз.

Лечение

С первых дней жизни ребенок должен быть переведен на безмолочное вскармливание. В качестве заменителей молока предложено несколько смесей, в состав которых обычно входит соевое или миндальное молоко, казеиновые гидролизаты с удаленной лактозой (которая при нормальном пищеварении превращается в галактозу и глюкозу), яйца, растительные масла и другие продукты. Принципы расчета ингредиентов питания и калоража должны быть такими же, как для детей, находящихся на искусственном вскармливании. Прикорм вводят на 1 мес раньше, чем обычно, с постепенной заменой смеси. Каши готовят на овощных и мясных отварах. Исключить молочные продукты из рациона следует по крайней мере на 3 года.

В последнее время предложены некоторые медикаментозные препараты, улучшающие обмен галактозы. К ним относятся урацил-4-карбоновая (оротовая) кислота, повышающая активность гал-1-фут, производные тестостерона.

В комплекс лечения включают препараты, стимулирующие ЦНС, сосудистые средства, гепатопротекторы, антиоксиданты. По показаниям проводят оперативное лечение катаракты.

Гликогенозы

Группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение обмена гликогена, что приводит к накоплению его в различных органах. В зависимости от характера энзимного дефекта выделяют 12 типов гликогенозов. Гликоге-

нозы — наследственные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Болезнь распространена повсеместно с частотой примерно 1 : 68 000. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто.

I тип — гликогенная гепатонефромегалия (болезнь Гирке) развивается в результате дефицита фермента глюкозо-6-фосфатазы, обеспечивающего нормальный распад гликогена через глюкозо-6-фосфат до глюкозы. Немобилизованный гликоген накапливается в значительном количестве *в печени* и несколько меньше *в почках*, что приводит к увеличению этих органов. В то же время в крови отмечают низкое содержание свободной глюкозы, часто выражена клиническая картина гипогликемии. Вторично нарушается жировой обмен: увеличивается липидемия и усиливается отложение жира в подкожной клетчатке и внутренних органах.

Первые симптомы заболевания появляются в грудном возрасте. Отмечают вялость, адинамию, рвоту, снижение массы тела, судороги, связанные с гипогликемией. Сравнительно рано можно обнаружить увеличение печени, главным образом ее правой доли. При пальпации печень плотная, гладкая, безболезненная, нижний край ее часто опускается до малого таза. Селезенка, как правило, не увеличивается. Выраженных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не наблюдают. В редких случаях можно пальпаторно определить увеличенные в размерах почки. Постепенно формируется характерный внешний вид больного ребенка: круглое «кукольное» лицо, маленький рост, короткие конечности и шея, значительно увеличенный в размерах живот, умеренное отложение жира в области лица и туловища, мышечная сила понижена. Дети отличаются большим аппетитом, что связано с склонностью к гипогликемии. Умственное развитие почти не нарушено. Половое созревание запаздывает.

В крови обнаруживают выраженную гипогликемию натощак, сменяющуюся повышением глюкозы после принятия пищи. Проба на толерантность к глюкозе нередко приобретает диабетический характер. Наиболее типичным для болезни Гирке является проба с адреналином или глюкагоном. После введения этих препаратов (0,3 мг на 1 м² поверхности тела) уровень глюкозы у здоровых детей значительно повышается за счет распада гликогена; у больных гликогенозом этого не происходит. Наоборот, у части больных может наблюдаться гипогликемия в ответ на раздражение адреналином или глюкагоном инсулярного аппарата. Натощак часто определяют гиперкетонемию, что может сопровождаться клиническими проявлениями кетоза (рвота, интоксикация, запах ацетона изо рта, ацетонурия). Функциональные пробы печени у части больных нарушены, но могут быть и нормальными. При биопсии в печени определяют повышенное количество гликогена и снижение активности глюкозо-6-фосфатазы. Увеличенное содержание гликогена можно выявить и в клетках периферической крови.

Для диагноза гликогеноза I типа характерны, помимо гипогликемии, гиперлактатемия и гиперурикемия.

Прогноз при данной форме гликогеноза определяют с осторожностью. Часть больных умирает в раннем детстве от интеркуррентных заболеваний, сопротивляемость к которым у них резко снижена. У других больных возможно улучшение состояния после наступления полового созревания. Описаны случаи развития сахарного диабета на фоне гликогеноза.

II тип — гликогенная кардиомегалия (недостаточность кислой мальтазы, болезнь Помпе) характеризуется распространенным отложением гликогена в печени, почках, сердечной мышце, нервной системе, скелетной мускулатуре. Причину нарушенного обмена гликогена усматривают в отсутствии во всех органах кислой (лизосомальной) 1,4-глюкозидазы с локусом 17q23. Этот энзим расщепляет гликоген до глюкозы. В его отсутствии гликоген накапливается в лизосомах, а затем и в цитозоле клетки.

Вскоре после рождения ребенка появляются анорексия, рвота, мышечная слабость, нарастают одышка и цианоз. Определяют значительное увеличение границ сердца (характерна шаровидная его форма), систолический шум, прогрессирует сердечная недостаточность по правожелудочковому типу. Со стороны органов дыхания отмечают частые пневмонии на фоне ателектазов с развитием тяжелой дыхательной недостаточности из-за отложения гликогена в межреберных мышцах и диафрагме. Может быть нарушен акт глотания. Внешний вид детей (круглое, пастозное лицо, увеличенный язык, мышечная гипотония, задержка физического развития) напоминает иногда больных с гипотиреозом и синдромом Дауна. Изменения со стороны сердца диктуют необходимость дифференцировать этот тип гликогеноза с идиопатическим миокардитом, субэндокардиальным фиброэластозом, врожденным пороком сердца. Разнообразные неврологические расстройства (бульбарные нарушения, интенционный тремор, спастические параличи, изменения ЭЭГ) в сочетании с нарастающей мышечной слабостью делают несколько сходной клинику генерализованного гликогеноза с наследственной амиотрофией Верднига—Гоффманна.

При исследовании крови и мочи у больных детей с болезнью Помпе каких-либо особенностей не обнаруживают, пробы с адреналином и глюкагоном нормальны. В биоптатах мышц и печени выявляют большое количество гликогена. Для подтверждения диагноза необходимо показать отсутствие кислой мальтазы в печени и мышцах, поскольку активность фермента в лейкоцитах переменна и не может служить диагностическим целям.

Генерализованный гликогеноз протекает очень тяжело и заканчивается смертью ребенка в конце первого года жизни.

III тип — лимитдекстриноз (болезнь Форбса—Кори) обусловлен дефицитом гликогенолитического фермента амило-1,6-глюкозидазы. Это приводит к неполному расщеплению гликогена и образованию полисахарида с укороченными концевыми ветвями молекулы, являющегося промежуточным между гликогеном и декстрином (отсюда название — лимитдекстрин, то есть промежуточный, пограничный декстрин).

Клиническая картина заболевания напоминает I тип гликогеноза. Гепатомегалия выявляется вскоре после рождения ребенка. Отмечаются мышечная слабость, признаки гипогликемии, ацетонурия.

Диагноз основывают на биохимических анализах крови и мочи, которые не отличаются от анализов при I типе. Отличительной особенностью лимитдекстриноза является повышение сахара крови в ответ на нагрузку галактозой, чего не бывает при болезни Гирке. Окончательный диагноз возможен при определении активности амило-1,6-глюкозидазы в биоптате печени.

Прогноз для жизни при данной форме гликогеноза зависит от вовлечения в патологический процесс сердца, но чаще бывает благоприятным.

Другие формы гликогенозов (IV — амилопектиноз, болезнь Андерсена; V — недостаточность миофосфорилазы, болезнь Мак-Ардла; VI — недостаточность печеночного фосфорилазного комплекса, болезнь Херса; VII — болезнь Томсона; VIII — болезнь Таруи; IX — болезнь Хага) встречаются очень редко. В основе развития этих форм лежат различные нарушения ферментативного синтеза и распада гликогена.

Лечение

Лечение гликогенозов разработано недостаточно. Предпринимают попытки введения недостающих ферментов. Применение адреналина, гидрокортизона, способных в норме повысить сахар в крови за счет распада гликогена и гликонеогенеза, оказались неэффективными. Несколько лучше результаты были получены от использования глюкагона в дозе до 0,7 мг на 1 м² поверхности тела и малых доз тиреоидина при длительном (6 мес) курсе лечения. Показаны липотропные средства (липокаин, цетамифен и др.).

При задержке физического развития назначают анаболические стероиды под контролем темпов костеобразования.

Большое значение уделяют диетотерапии. Частота приемов пищи должна быть увеличена для предупреждения выраженной гипогликемии. В этих же целях повышают количество углеводов в диете. Жир ограничивают, белки назначают в соответствии с возрастной нормой. Грудным детям дают наполовину обезжиренное молоко при 7–8-разовом кормлении. Кашу в виде прикорма вводят на месяц раньше срока, творог дают только обезжиренный. Ночью и в перерывах между кормлениями ребенка нужно поить сладким чаем.

Фруктоземия

Частота клинически выраженных форм составляет 1:130 000. Тип наследования предполагается аутосомно-рецессивный.

Патогенез

Причиной заболевания является дефицит ферментов фруктозо-1-монофосфат-альдолазы и фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы, в норме расщепля-

ющих гексозу на две триозы. В результате блока в обмене фруктозы в организме происходит накопление большого количества фруктозо-1,6-дифосфата, оказывающего, возможно, токсическое действие на ткани и снижающего активность гликогенолитических энзимов, что приводит к клинической картине гипогликемии. Токсическое воздействие на печень и почки приводит нередко к нарушению функции этих органов, появлению желтухи и гипераминоацидурии.

Клиническая картина

Становится отчетливой после введения в рацион грудного ребенка фруктовых соков или пищи, содержащих фруктозу (сладкий чай, подслащенные молочные смеси, фруктовые и овощные пюре). Появляется рвота, снижается аппетит, иногда бывает понос. Если характер питания не изменяется, развивается гипотрофия. Дети, как правило, сонливы, склонны к обморочным состояниям, сопровождающимся потливостью и судорогами (проявления гипогликемии). В более тяжелых случаях увеличена печень, развивается желтуха, нарушается функция почек и очень редко — центральной нервной системы. Часто родители сами регулируют питание детей, исключая плохо переносимые продукты, в связи с чем тяжелых исходов не наблюдается.

Диагноз

Основывают на обнаружении в моче фруктозы с помощью качественной реакции Селиванова или хроматографическим методом. Необходимо помнить, что фруктозу определяют в моче и у больных так называемой доброкачественной фруктозурией, клинически не проявляющейся. У многих детей выявляют протеинурию, гипераминоацидурию, лейкоцитурию, что требует проведения дифференциального диагноза с заболеваниями почек и другими болезнями обмена веществ. Следует с большой осторожностью подходить к пробе с нагрузкой фруктозой из-за возможного развития тяжелой гипогликемической реакции. Только в случаях, представляющих большие трудности для диагностики, можно рекомендовать проведение пробы, причем количество фруктозы не должно превышать 10 г/м² поверхности тела (0,3–0,5 г на кг массы). При положительной пробе с нагрузкой фруктозой ее концентрация в крови повышается до 1,3 г/л и выше (в норме не более 0,25 г/л), а количество глюкозы резко падает, нередко ниже 0,5 ммоль/л. Проба может оказаться положительной у гетерозиготных носителей гена фруктоземии. Определенное значение имеет также исследование уровня фруктозы и глюкозы в крови до и после завтрака, состоящего из значительного количества продуктов, содержащих фруктозу.

Лечение

Назначают диету, не содержащую фруктозу, в течение первых лет жизни ребенка. В дальнейшем, по мере повышения толерантности к фруктозе, рацион можно расширить. К продуктам, содержащим большое количество фруктозы, относят тростниковый сахар, сахарную свеклу, мед, яблоки, груши, сли-

вы, арбуз, апельсины, клубнику, вишню, фруктовые джемы и повидло, морковь, репу, какао.

Прогноз

При своевременно назначенной диете развитие детей не нарушается.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Наследственные болезни обмена липидов — обширная группа различных по генезу состояний, патогенетически в той или иной степени связанных с нарушениями жирового обмена, в том числе — плазматические липидозы, для которых характерно накопление липидных субстанций внутри клеток (болезнь Ниманна—Пика и др.); нарушения обмена липопротеинов (α - и β -липопротеидемии и др.).

Гликолипидозы

Группа заболеваний, обусловленных нарушением процессов распада гликолипидов (цереброзиды, ганглиозиды). Гликолипиды — наиболее сложные липоиды, являющиеся соединениями церамида и галактозы и содержащие (ганглиозиды) нейраминовую кислоту и гексозамины. Нарушение метаболизма этих соединений вызывает ряд наследственных болезней. Гликолипидозы в основном наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Фабри, ферментный дефект при котором связан с X-хромосомой.

Гликолипидозы подразделяются на цереброзидозы (болезнь Гоше, болезнь Краббе), сульфатидозы (метахроматическая лейкоцистрофия), церамидолигидозы (церамидлактозиллипоидоз, синдром Фабри), ганглиозидозы (Gm_2 -ганглиозидозы: болезнь Тея—Сакса, болезнь Зандгоффа—Яцкевича—Пильца, болезнь Бернгеймера—Зайтельберга, инфантильный ганглиозидоз IV типа, Gm_1 -ганглиозидозы: болезнь Нормана—Ландинга, болезнь Дерри).

Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипоидоз)

В основе заболевания лежит утрата активности фермента глюкоцереброзидазы, приводящая к накоплению в клетках РЭС глюкоцереброзида. Основными симптомами заболевания являются склонность к носовым кровотечениям, кожным геморрагическим высыпаниям, обильным маточным кровотечениям. Отмечаются отставания в развитии, инфантилизм, остановка роста, запаздывание менструаций. Характерным признаком болезни Гоше считается увеличение печени и селезенки, последняя достигает огромных размеров, занимая почти весь живот. Не менее важным диагностическим при-

знаком является изменение костной системы. Возникают боли в трубчатых костях, усиливающиеся при движении. Череп обычно не поражается. Важный симптом заболевания, встречающийся примерно у половины больных, — своеобразная коричневая окраска кистей рук, лица, носящая пятнистый или диффузный характер. Почти у всех больных отмечаются проявления гиперспленизма в виде анемии, лейкопении, тромбоцитопении.

Выделяют *три основных типа* болезни:

- хронический (тип 1), для которого нехарактерны нарушения со стороны нервной системы и который иногда называют болезнью взрослых;
- детский или инфантильный (тип 2) с выраженными расстройствами нервной системы, который рассматривается клиницистами как острое нейропатическое заболевание (повышение тонуса мышц, приводящее в поздних стадиях к опистотонусу, клонико-тоническим судорогам, тризму);
- юношеский или подострый тип болезни Гоше (тип 3), по тяжести течения являющийся промежуточным между первым и вторым.

Инфантильная форма развивается у детей в возрасте около 6 мес. Хронический тип отмечают у детей более старшего возраста.

Типичным признаком болезни являются перегруженные глюкоцереброзидом гистиоциты, имеющие характерную (округлую) форму и называемые клетками Гоше. Встречается в большом количестве в красной пульпе селезенки, лимфатических узлах, синусоидах печени и костном мозге. Обнаружение клеток Гоше при исследовании костного мозга — один из диагностических тестов.

В последние годы предложены микрометоды определения глюкоцереброзидазы. Активность фермента, помимо лейкоцитов, может быть определена в печени, селезенке, а также в фибробластах кожи. В сыворотке крови больных в 5–50 раз по сравнению с нормой повышена активность кислой фосфатазы.

Если общее состояние не нарушено, не отмечаются значительная спленомегалия, анемия и геморрагические проявления, лечение не требуется. В случае развития выраженной спленомегалии, костных изменений и нарастания геморрагического синдрома возникает вопрос о спленэктомии как одном из наиболее эффективных методов лечения. К препаратам выбора относят гормонотерапию (преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки, которую постепенно снижают), рентгенотерапию на область селезенки, стимуляторы лейко- и тромбоцитопоэза.

Прогноз сравнительно благоприятный.

Инфантильный Gm₂-ганглиозидоз (болезнь Тея—Сакса)

В основе заболевания лежит генетически обусловленное нарушение обмена ганглиозидов, сопровождающееся их повышенным отложением в сером веществе мозга (превышающем норму в 100–300 раз). Накопление гангли-

озидов отмечается также в печени, селезенке. При болезни Тея—Сакса определяют дефицит гексозаминидазы А — одной из форм лизосомального фермента. Частота инфантильного ганглиозидоза 1 : 250 000 (среди евреев-ашкенази — 1 : 4000). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Локализация гена установлена на 15-й хромосоме (15q22—q25.1).

Клиническая картина

При рождении и в первые 3–4 мес жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки, утрачивает интерес к игрушкам, не узнает мать, плач ребенка становится слабым и протяжным. Рано появляются расстройства зрения (нарушения фиксации, слежения за предметом). Довольно быстро развивается слепота, нередко одновременно возникает глухота. Психические расстройства прогрессируют и вскоре можно отметить деградацию интеллекта до степени идиотии. Развивается гипотония, ребенок не может держать голову, возникает паралич конечностей. Часто возникают типичные судороги с опистотонусом, которые могут провоцироваться минимальными внешними раздражителями. Нередко возникают псевдобульбарные параличи: расстройство глотания, насильственный смех и плач. Дети быстро худеют и через 1–1,5 года наступает смерть.

Диагноз

Диагноз болезни Тея—Сакса основывается на генеалогических данных, совокупности клинических признаков, на результатах биохимического исследования (определение активности гексозаминидазы А в лейкоцитах крови пробанда, тканевых гомогенатах и культуре фибробластов), типичных изменениях на глазном дне (атрофия сосков зрительных нервов и вишнево-красное пятно в макулярной области).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз Gm₂-ганглиозидоза I типа следует, в первую очередь, проводить с болезнью Зандгоффа (инфантильный Gm₂-ганглиозидоз II типа, вариант 0), характер передачи и клинические проявления которого идентичны болезни Тея-Сакса. Этому типу ганглиозидоза не свойственна определенная этническая принадлежность. Ген локализован на длинном плече 5-й хромосомы. В основе болезни лежит недостаточность двух форм гексозаминидазы — А и В. В дифференциальной диагностике большое значение придается идентификации продуктов накопления в органах и тканях пробанда.

Лечение

Патогенетических методов терапии инфантильного ганглиозидоза нет. Назначают противосудорожные препараты, гепатопротекторы, широкий комплекс витаминотерапии. Большое значение придается пренатальной диагностике болезни Тея—Сакса.

Сфинголипидоз (болезнь Ниманна—Пика)

Внутриклеточный липоидоз, характеризующийся накоплением в клетках ретикулоэндотелия фосфолипида — сфингомиелина. Сущность нарушения обмена сфингомиелинов состоит в утрате ферментативной активности сфингомиелиназы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Частота распространения — 1 : 10 000. Заболевание генетически гетерогенно. Выделяют 4 варианта — А, В, С и D. При варианте А и В отмечают дефицит сфингомиелиназы, при варианте С и D активность энзима нормальная.

Клиническая картина

Сфинголипидоз встречается только в раннем детском возрасте и характеризуется злокачественным течением. Начало болезни сопровождается отказом от еды, появляется рвота, срыгивания. Затем обращают внимание на задержку психомоторного развития и прогрессирующую гепатоспленомегалию. В дальнейшем формируются спастический тетрапарез, глухота и слепота. Кожа приобретает коричневый оттенок. На деснах и языке нередко можно видеть характерные чернильно-синие пятна. Наблюдается умеренное и генерализованное увеличение лимфатических узлов. Судороги не характерны. На глазном дне часто обнаруживают вишнево-красное пятно.

Вариант А — классическая форма болезни: тяжелые поражения нервной системы сочетаются с выраженной гепатоспленомегалией; **вариант В** отличаются более поздние сроки манифестации (2–6 лет), отсутствие неврологической симптоматики и хроническое течение болезни. **Вариант С** характеризуется чрезвычайной вариабельностью начала заболевания, у 40% больных отмечается пролонгированная желтуха, исчезающая к 2–4 мес жизни, типична гепатоспленомегалия; **вариант D** по своим клиническим проявлениям сходен с вариантом С, у больных часто наблюдаются миоклонические судороги.

Диагноз

Диагноз сфинголипидоза основан на обнаружении в пунктатах костного мозга и селезенки клеток Ниманна—Пика. Они имеют значительные размеры (до 90 мкм), при фиксации спиртом выглядят «пенистыми», так как спирт растворяет жироподобные субстанции, содержащиеся в цитоплазме. Обнаружение подобных клеток возможно и при других лизосомных заболеваниях, при гиперлипидемии. Энзимная диагностика метаболического блока возможна в экстрактах культуры кожных фибробластов или в лейкоцитах периферической крови после обработки их ультразвуком.

Лечение

Лечение болезни Ниманна—Пика малоэффективно. Возможно назначение липокаина, метионина, комплекса витаминов. В настоящее время появляются новые перспективы в лечении липоидозов, например, заместительная терапия, состоящая во введении очищенных энзимных препаратов в липосомах. Основ-

ное затруднение состоит в непродолжительности биологической жизни введенного ферментного белка, а также в непроницаемости гематоэнцефалического барьера. Рассматривают также варианты возможной генетической трансдукции с использованием вирусов, с помощью которых можно заменить дефектный ген или ввести отсутствующий цистрон (локус, единицу, определяющую специфическую последовательность аминокислот в одном полипептиде).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ГЕПАТОЗЫ

Синдром Криглера—Найяра

Наследственная ферментно-дефицитная желтуха с высоким уровнем неконъюгированного билирубина и частым поражением ЦНС. В основе гипербилирубинемии лежит полное отсутствие или значительная недостаточность глюкуронилтрансферазы, то есть неспособность гепатоцитов конъюгировать свободный билирубин с глюкуроновыми кислотами.

Выделяют два варианта синдрома Криглера—Найяра. Первый наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Активность глюкуронилтрансферазы в гомогенате печени не определяется, фенобарбитал неэффективен. Второй вариант наследуется по аутосомно-доминантному типу (тип Ариаса), активность глюкуронилтрансферазы ниже 15–20% от нормы. Введение фенобарбитала вызывает существенное уменьшение билирубинемии.

Клиническая картина

У детей с синдромом Криглера—Найяра доминируют желтуха и тяжелые неврологические нарушения, проявляющиеся симптомами так называемой ядерной желтухи (тонические и клонические судороги, опистотонус, глазодвигательные расстройства). Желтуху обнаруживают в первые часы или дни после рождения, и она сохраняется на протяжении всей жизни, быстро нарастая в интенсивности, моча вначале светлая, кал несколько обесцвечен. Печень и селезенка не увеличены. Признаки анемии и повышенного гемолиза отсутствуют. Билирубинемия колеблется в пределах 371–513 мкмоль/л и представлена исключительно неконъюгированной фракцией.

Дифференциальный диагноз

Проводят с транзиторной негемолитической гипербилирубинемией Люцця—Ариаса (снижение уровня билирубина в последнем случае происходит после прекращения на 3 дня вскармливания грудью), синдромом Жильбера и гемолитическими желтухами.

Лечение

Назначают в зависимости от типа болезни в период новорожденности замедленное переливание крови, сеансы гемосорбции, фенобарбитал, фототерапию.

На фоне лечения фенобарбиталом уточняют вариант синдрома. При первом — лечение является бесперспективным, при втором — фенобарбитал назначают в суточной дозе 8–10 мг/кг (в ряде случаев до 20 мг/кг) 7–10-дневными курсами с перерывами на 1–2 нед. Более четкий эффект отмечают при внутримышечном введении фенобарбитала. Заменными переливаниями крови в возрасте старше 1–2 мес не проводят, поскольку в этот период билирубин не оказывает энцефалотоксического действия.

Синдром Жильбера—Мейленграхта

Наследственная гипербилирубинемия, происхождение которой связывают с дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита, то есть с недостаточностью адсорбции билирубина из плазмы и, возможно, нарушением его внутриклеточного транспорта. Не исключается значение частичного дефицита активности глюкуронилтрансферазы (до 10–30% по сравнению с нормой). Тип наследования аутосомно-доминантный с достаточно высокой пенетрантностью. Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки.

Клиническая картина

Наиболее часто синдром Жильбера выявляют в препубертатном и пубертатном периодах. Основные проявления — иктеричность склер и непостоянная светло-желтая окраска кожи. У 20–40% больных наблюдаются астеновегетативные нарушения в виде повышенной утомляемости, психоэмоциональной лабильности, потливости. Реже встречаются диспептические явления. Печень выступает из подреберья на 1,5–3 см у 10–20% больных, селезенка не пальпируется. Анемия не определяется. У всех больных обнаруживают невысокую гипербилирубинемия (18–68 мкмоль/л), представленную главным образом неконъюгированной фракцией.

Лечение

Проводят в период обострения синдрома и возрастания гипербилирубинемии фенобарбиталом в суточной дозе 3–5 мг/кг в течение 7–10 дней. Подобным больным не рекомендуют назначение лекарственных препаратов, конкурирующих за связь с альбумином (продолгованные сульфаниламиды, оксациллин и др.). Следует проявлять осторожность при назначении левомецетина, тетрациклинов, салицилатов, стероидных гормонов.

Прогноз благоприятный.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

В 1965 г. бельгийский исследователь Херс сформулировал концепцию наследственных лизосомных болезней, которые также получили название болезней накопления (тезауризмозы). Лизосомные болезни характеризуются следующими признаками:

- 1) заболевание сопровождается накоплением тех или иных соединений;
- 2) накапливаемые соединения локализуются всегда в лизосомах;
- 3) накапливаемые соединения могут быть гомогенными или гетерогенными в зависимости от специфичности отсутствующего фермента;
- 4) при лизосомных болезнях наблюдается дефект только по одному ферменту.

Тип наследования лизосомных болезней главным образом аутосомно-рецессивный, реже — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Эти заболевания — следствие дефекта одного из ферментов, участвующих в расщеплении природных полимерных соединений (углеводсодержащих), которые, накапливаясь в клетке в избыточных количествах, резко нарушают ее функции. Клинические симптомы лизосомных болезней возникают как следствие гибели клеток и ограничены теми органами, в которых происходит накопление неметаболизируемых соединений. Поэтому для лизосомных болезней характерно прогрессирующее течение.

Лизосомные болезни проявляются у детей обычно через 1–6 мес после рождения. Возникает и постепенно нарастает умственная и физическая неполноценность, часто приводящая к смерти. Характерными симптомами болезней накопления являются: задержка психического развития, неврологические нарушения, повышение сухожильных рефлексов, судороги, атаксии, а также дефекты зрения (помутнение роговицы, катаракта и др.), слуха, костные деформации, пороки сердца, гепатоспленомегалия. Одинаковая клиническая картина этих заболеваний может наблюдаться при различных ферментных дефектах, и наоборот: различные проявления заболевания могут быть вызваны отсутствием одного и того же фермента.

Постановка диагноза на основании клинических симптомов часто довольно трудна. Только ферментная диагностика, сочетающаяся с выделением накапливающегося продукта и установлением его строения, может дать ответ о природе наследственного заболевания. Для исследования используют обычно лейкоциты и культуру фибробластов кожи больного. Для пренатальной диагностики (в случае новой беременности у матери, которая уже имеет ребенка с лизосомной болезнью) используют культуру клеток амниотической жидкости, полученной с помощью амниоцентеза. При поражении плода решают вопрос о прерывании беременности.

Мукополисахаридозы

К болезням накопления относят мукополисахаридозы, муколипидозы, сиалидоз, маннидоз и другие группы.

Среди всех болезней накопления в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы (МПС). При этой патологии

Ферментативные дефекты при МПС

Тип МПС	Ферментативный дефект, локализация гена	Продукт накопления
I (IH) Гурлера	α -L-идуронидаза, 22q11	дерматансульфат, гепарансульфат
II Хантера	сульфоидуронатсульфатаза, Xq26-q28	дерматансульфат, гепарансульфат
III Санфилиппо	A) гепарансульфатсульфамидаза B) N-ацетил-L-D-глюкозаминидаза C) ацетилтрансфераза	гепарансульфат
IV Моркио	A) N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза B) β -галактозидаза	кератансульфат хондроитин-6-сульфат
V (I) Шейе	α -L-идуронидаза	дерматансульфат
VI Марото—Лами	арилсульфатаза, 5q11-q13	дерматансульфат
VII Слая	β -глюкуронидаза, 7q21.3-q22.1	хондроитинсульфат

в результате недостаточности лизосомальных ферментов изменяется катаболизм гликозаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины.

МПС наследуют по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Хантера (рецессивный, сцепленный с X-хромосомой). Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов и подтипов МПС (табл.199).

МПС I типа (болезнь Гурлера) иногда обозначается как МПС типа IH для отличия его от МПС V типа, который обозначают как МПС I типа (Шейе). Оба эти типа развиваются при недостаточности α -L-идуронидазы, но клинически имеют различную картину. При МПС III типа (Санфилиппо C) дефектен фермент, участвующий не в распаде, а в биосинтезе гепарансульфата.

Клиническая картина

Довольно разнообразна и включает поражение соединительной ткани, которое в одних случаях выражено значительно в скелете или его отдельных частях, а в других — в поражении сердца или роговой оболочки глаза. В целом клинически все формы образуют непрерывный ряд (табл. 200).

Диагноз

Биохимическим маркером болезней накопления гликозаминогликанов является гиперэкскреция и/или внутриклеточное накопление гликозаминогликанов. Программа биохимической диагностики МПС и других лизосомных болезней включает:

этапность биохимической диагностики болезней накопления ГАГ;

просеивающий нефелометрический тест на гиперэкскрецию гликозаминогликанов.

Клинические проявления МПС

Тип МПС	Клинические признаки
I Гурлера	Умственная отсталость, раннее помутнение роговой оболочки, тяжелые изменения скелета
II Хантера	Дизостоз с карликовостью, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, кардиопатия
III Санфилиппо А, В, С	Для всех трех форм одинаковые: умственная отсталость, средней тяжести поражения скелета, висцеромегалия, помутнение роговицы
IV Моркио	Выраженные изменения скелета, помутнение роговицы, аортальная регургитация, интеллект нормальный
V Шейе	Тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, аортальная регургитация, интеллект нормальный
VI Марото—Лами	Тяжелые, как при типе I Гурлера, но интеллект нормальный
VII Слая	Множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, умственная отсталость
VIII	Карликовость, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия

Программа диагностики МПС состоит из 3 этапов:

Исследование метаболитов

1. Количественная оценка экскретируемых гликозаминогликанов по содержанию уроновых кислот и гексоз.
2. Электрофоретическое фракционирование гликозаминогликанов с денситометрией.
3. Кинетика внутриклеточного накопления ^{35}S -гликозаминогликанов.

Локусная дифференциация

1. Определение активности 6 ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов.
2. Метаболическое кооперирование.

Полуколичественное и количественное определение экскретируемых гликозаминогликанов, а также их электрофоретическое фракционирование позволяют:

- 1) исключить генокопии МПС с Гурлер- и Моркио-подобными фенотипами (маннозидоз, фукозидоз, ганглиозидоз, муколипидоз I, гипотиреоз, множественный артрогриппоз, спондилоэпифизарные дисплазии);
- 2) подразделить больных с МПС на 4 фенотипических класса, характеризующихся изолированной гиперэкскрецией гепарансульфата, дерматансульфата, кератансульфата и сочетанной гиперэкскрецией дерматансульфата и гепарансульфата.

Лечение

С целью улучшения показателей физического развития больных применяют карнитин хлорид, соматотропный гормон, высокобелковые энпиты. Назначением рибоксина, панангина, пангамата кальция, эссенциале-форте

стремятся улучшить состояние сердечно-сосудистой системы и паренхиматозных органов.

В комплекс терапевтических воздействий включают электрофорез с лидазой на область пораженных суставов, магнитотерапию, парафиновые аппликации, массаж и ЛФК. По показаниям используют хирургические методы лечения органов зрения, грыжесечение.

Перспективным направлением в лечении МПС следует считать операции плазмафереза.

Большое внимание следует обращать на социальную адаптацию детей.

Прогноз

Остается серьезным. Болезнь характеризуется прогрессирующим течением. Летальный исход наступает в результате присоединения респираторных заболеваний, сердечно-сосудистой недостаточности.

МУКОВИСЦИДОЗ

Термин происходит от латинских слов «mucus» — относящийся к слизи, слизистый и «viscidus» — липкий.

Муковисцидоз — это самое частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранного регуляторного белка), в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, имеющее тяжелое течение и прогноз (Российский Консенсус по муковисцидозу, Москва, 1995). Муковисцидоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с высокой частотой в популяции. Прогрессирующий характер течения болезни с последующим летальным исходом или инвалидизацией значительной части больных придает этой патологии социальное значение.

Ежегодно в России рождается около 650 больных муковисцидозом, к 2000 г. число больных в нашей стране превысит 15 000 [Капранов Н. И., 1996]. По данным О. Ю. Потаповой (1994), частота муковисцидоза составляет 1 на 3860 новорожденных. Уровень распространенности муковисцидоза среди новорожденных в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе России составляет 1 : 5465 [Романенко О. П., 1996]. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза равняется 5%.

Патогенез

В 1989 г. был обнаружен ген муковисцидоза (Kommens I. et al.), а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (условно названного трансмембранным регулятором муковисцидоза), он локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилаю-

щих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, уrogenитального тракта, и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью. Недавно было показано, что при муковисцидозе снижена не только проводимость, но и секреция ионов хлора в клетках.

В настоящее время насчитывается более 600 мутаций в гене муковисцидоза, однако лишь 6 из них (delF508, G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) в странах Западной Европы встречаются с частотой более 1%. Одной из самых распространенных мутаций является delF508. Это делеция трех нуклеотидов, кодирующих молекулу фенилаланина. В России частота delF508 мутации у больных муковисцидозом составляет 56%, в Москве — 41%, в Санкт-Петербурге — 47,3%.

Белок-регулятор состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А. Последняя осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, белок имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет собой 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Специальные исследования доказали, что данный белок является собственно хлорным каналом, а не его регулятором, как предполагалось ранее. Для активации этого канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2). В связи с неспособностью патологического белка активно выполнять роль хлорного канала в апикальной части мембраны клетки, ионы хлора накапливаются внутри нее. В результате изменяется электрический потенциал в просвете выводных протоков, что способствует повышенному выходу из просвета внутрь клетки ионов натрия, выполняющих роль своеобразного насоса. Это ведет к повышенному «всасыванию» перичеллюлярного водного компонента [Dean T. et al., 1993]. Следствием является сгущение секретов вышеуказанных желез внешней секреции, затруднение их эвакуации и вторичные изменения в этих органах, наиболее серьезные со стороны бронхолегочной системы.

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине, определяя ее течение и прогноз у 95% больных. Обычно уже в первые недели у большей части больных наблюдаются кашель, приступы удушья, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний.

По данным Н. И. Капранова и С. В. Рачинского, у больных муковисцидозом нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижен уровень sIgA), снижен противовирусный иммунитет, интерферонообразование, количество макрофагов и их функция («спящие макрофаги»), фагоцитарная функция лейкоцитов и особенно их микробиоцидное действие.

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаруживают в большом количестве интерлейкин-8 (главный источник — альвеолярные макрофаги), комплементарный компонент C5a и лейкотриен B₄, другие цитокины — ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-α, играющие важную роль при воспалении у больных муковисцидозом. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. В просвете бронхов накапливается большое количество нейтрофилов и разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней.

Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных муковисцидозом подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что в свою очередь усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазий. Предполагают, что дефектный белок (кодируемый геном муковисцидоза) изменяет условия формирования и количественный состав «сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, особенно синегнойной палочки.

Патоморфологические изменения при муковисцидозе наиболее выражены также в поджелудочной железе, кишечнике, печени, репродуктивной системе.

Поражение поджелудочной железы обнаруживается уже в антенатальном периоде и выражается в задержке развития ацинусов. У новорожденных междольковые протоки расширены и заполнены слизью, к концу 1-го года жизни экзокринные элементы ткани поджелудочной железы прогрессивно замещаются соединительной тканью и жировыми отложениями. Эндокринные элементы долгое время остаются сохранными, однако у более старших больных вся ткань железы постепенно замещается фибroadипозной субстанцией, что нередко приводит к сахарному диабету (2–8% больных старше 10 лет). Панкреатическая недостаточность в виде нарушения ассимиляции жира и стеатореи той или иной степени наблюдается у 85–90% больных.

Помимо изменений поджелудочной железы наблюдаются нарушения деятельности других пищеварительных органов, которые также поражаются уже внутриутробно. Низкая скорость продвижения кишечного содержимого в результате высокой концентрации белка в меконии приводит у части новорожденных к мекониальному илеусу и к эпизодам кишечной обструкции в старшем возрасте (эквиваленты мекониального илеуса). При гистологическом исследовании обнаруживают расширенные и заполненные слизью кишечные

крипты, однако следует отметить, что структура кишечных ворсинок и эпителия не нарушена.

При муковисцидозе наблюдаются изменения со стороны гепатобилиарной системы в виде фокального или мультилобулярного билиарного цирроза, а при этом обнаруживают точечную обструкцию мелких желчных протоков эозинофильным содержимым. Поражение печени и желчных путей клинически может быть выявлено у новорожденных и проявляться затяжной холестатической желтухой, гепатоспленомегалией, у ряда больных — декомпенсированным циррозом печени, портальной гипертензией, желчнокаменной болезнью (3% больных детей, по данным Н. И. Капранова, 1997).

В слюнных железах определяют кистофиброзные изменения, сходные с таковыми в поджелудочной железе.

Изменения в урогенитальном тракте у больных могут возникать во внутриутробном периоде и характеризуются обструкцией выводящих протоков плотным секретом. Особенно это выражено у мальчиков, у которых отмечаются атрофия, фиброз или полное отсутствие семявыносящего канала, тела и хвоста придатка яичка, семенных пузырьков. Клинически эти изменения проявляются стерильностью у мужчин. Наблюдается также снижение фертильности у большинства женщин, больных муковисцидозом.

Клиническая картина

Клиническая картина муковисцидоза разнообразна, зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности заболевания и наличия осложнений, а также адекватности терапии.

Выделяют следующие основные формы этого заболевания:

1. Смешанная, с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75–80%).
2. Преимущественно легочная (15–20%).
3. Преимущественно кишечная (5%).

Некоторые авторы выделяют также печеночную с явлениями цирроза, портальной гипертензии и асцитом, изолированную электролитную (псевдосиндром Баррета); мекониевую непроходимость, атипичные и стертые формы муковисцидоза.

Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко обструктивного бронхита. Реже, обычно у детей раннего возраста, может наблюдаться острое начало с развитием пневмонии, принимающей тяжелое течение и рецидивирующий характер.

К первым симптомам бронхолегочной формы муковисцидоза относят вялость, бледность, недостаточное увеличение массы тела при удовлетворительном аппетите. Иногда с первых дней жизни отмечают покашливание, постепенно усиливающееся и принимающее коклюшеобразный характер. Кашель сопровождается цианозом, одышкой, апноэ обычно не бывает. Выделяется

светлая мокрота, сначала не очень вязкая, затем она становится более вязкой, слизисто-гнойной. При прогрессировании процесса довольно быстро развиваются необратимые изменения в легких.

Обострения бронхолегочного процесса при муковисцидозе могут протекать по бронхолитическому или (реже) пневмоническому типу. Обострения возникают на фоне острой респираторно-вирусной или микоплазменной инфекции. В последнее время преобладающим инфекционным агентом у больных муковисцидозом является синегнойная палочка.

Пневмонические очаги, участки эмфиземы, ателектазы, пневмосклероз создают типичную для муковисцидоза пеструю клиническую и рентгенологическую картину. Процесс в легких всегда двусторонний. Характерным для муковисцидоза является затяжное течение пневмонии, нередко с абсцедированием и ранним развитием бронхоэктазов. Синуситы наблюдают практически у всех больных независимо от формы муковисцидоза. Часто и у подростков, и у взрослых находят полипы в носу, обычно рецидивирующие после оперативного лечения.

Постепенно нарастают симптомы гипоксии: одышка в покое, цианоз, тахикардия. Развиваются симптомы легочного сердца, легочной и сердечной недостаточности. Появляется деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Дети этой группы значительно отстают в физическом развитии, у них выражены дистрофические изменения: сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос, поперечная исчерченность и ломкость ногтей.

При упорном (особенно коклюшеподобном) кашле у ребенка первых недель жизни необходимо обращать внимание на характер испражнений: они при этом обильные, зловонные, вязкие, блестящие, суточное количество их в 2–8 раз превышает норму. Бронхолегочная форма заболевания начинает прогрессировать после отнятия ребенка от груди (прекращается действие липазы женского молока).

У детей старше 1 года муковисцидоз проявляется в виде синдрома целиакии, имеющего прогрессирующее течение и, как правило, приводит к тяжелой дистрофии и гиповитаминозам. Изменения печени, обычно долго не имеющие клинических симптомов, зависят от тяжести и длительности заболевания.

Рентгенологическая картина легких весьма полиморфна. Исследование функции внешнего дыхания у большинства больных муковисцидозом обнаруживает комбинацию обструктивных и рестриктивных нарушений. КОС, как правило, резко нарушено с преобладанием респираторного ацидоза, что, по видимому, объясняется выраженной альвеолярной гиповентиляцией.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз муковисцидоза в манифестных случаях не вызывает затруднений. Необходима именно ранняя диагностика, что позволит избежать ненужных,

обременительных для ребенка и медицинского персонала, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий; обеспечивают своевременное включение родителей в лечебно-реабилитационный процесс; своевременно решают проблему пренатальной диагностики.

Диагноз базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома, случаев муковисцидоза у сибсов и положительном потовом тесте: содержание хлоридов 60 ммоль/л и выше, при этом разница между показателями хлора и натрия не должна превышать 10 ммоль/л. Потовый тест проводят не менее 3 раз методом пилокарпинового электрофореза, разработанного Гибсоном и Куком в 1959 г. Навеска пота должна быть не менее 100 мг. В настоящее время имеются аппараты («Макродакт», США; СМТ 10, Радиометр, Дания и др.), позволяющие при навеске пота 10–15 мг получить точное содержание электролитов в поте в течение 30 мин.

При получении пограничных значений хлоридов пота (40–60 ммоль/л) необходимо проводить ДНК-анализ. Пограничные показатели могут встречаться при надпочечниковой недостаточности, псевдоальдостеронизме, наследственной эктодермальной дисплазии, гипопаратиреозе, гипотиреозе, гликогенозе I типа, мукополисахаридозах, почечном диабете, синдроме Мориака, фукозидозах, наследственном холестатическом синдроме, а также при выраженной гипотрофии и панкреатите. Известно, что у 1–2% больных муковисцидоз может протекать с нормальными показателями электролитов пота.

Диагноз у подростков и взрослых базируется на повторных определениях высоких концентраций электролитов пота при наличии отдельных клинических признаков или их сочетаний: полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, рецидивирующий панкреатит, хронический бронхит, отставание в физическом развитии, «неясные» диспепсические нарушения, азооспермия, сниженная фертильность у женщин, цирроз печени и др.

Подозрение на муковисцидоз должно возникать при мекониевой непроходимости, длительном расстройстве стула (особенно при сохраненном аппетите), выпадении прямой кишки, хроническом панкреатите, затяжной пневмонии, протекающей с приступообразным кашлем и ателектазами, при хронических бронхолегочных заболеваниях, циррозе печени, юношеском сахарном диабете.

Лечение

Представляет трудную задачу и требует моральных и физических сил, а также времени и материальных затрат. Больные должны иметь возможность госпитализироваться в специализированный центр. Республиканский Центр располагается в Москве, региональные Центры представлены в Санкт-Петербурге, Архангельске, Воронеже, Екатеринбурге, Казани, Новосибирске, Омске, Самаре, Саратове. По расчетам Н. И. Капранова (1996), на медикаментозное обеспечение 1 больного требуется в год около 40 млн рублей (цены 1997 г.). Во время госпитализации в Центр специалисты производят коррекцию лечебно-реабилитационного режима конкретного больного после очередного

(1 раз в 3 мес) детального обследования. Оно включает антропометрию, определение функции внешнего дыхания, общий анализ крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на флору и ее чувствительность к антибиотикам, по показаниям — рентгенографию грудной клетки, биохимическое исследование крови, определение иммунного статуса, эхографию печени и сердца. В последние годы в стране развивают такие формы активного диспансерного наблюдения за больными муковисцидозом, как дневной стационар и помощь на дому.

Практически очень трудно разделить медикаментозное и немедикаментозное лечение больных муковисцидозом. В значительной мере терапия носит симптоматический характер и включает в себя четыре основные задачи:

- 1) очищение бронхиального дерева от вязкой гнойной мокроты;
- 2) борьба с бактериальной инфекцией дыхательных путей;
- 3) поддержание хорошего нутритивного статуса;
- 4) психоэмоциональная адаптация.

Общие принципы лечения муковисцидоза (по данным международных симпозиумов в 1994 г. и соглашению 1995 г.)

1. Ингаляционная терапия и физиотерапия. Способы и условия: оптимальная ингаляционная техника; регулярность упражнений; современные ингаляторы для обеспечения очищения всех отделов дыхательных путей.

Ингалируемые вещества: 0,9% раствор натрия хлорида; β -агонисты; 5% раствор ацетилцистеина; холинолитики; хромогликат натрия (при гиперреактивности и аллергии); кортикостероиды при аллергии и хронической обструкции; амилорид; ДНК-аза.

2. Превентивные меры. Вакцинация против коклюша и других респираторных инфекций. Гипоаллергизация быта, исключение пассивного курения.
3. Антибиотики. Внутрь (периодически или постоянно). Внутривенно (амбулаторно или в стационаре). Соответственно ступенчатому подходу к лечению.
4. Кортикостероиды. Преднизолон внутрь при: острых инфекциях с выраженным бронхообструктивным синдромом при невозможности купировать его другими способами; легочном аспергиллезе с отчетливыми аллергическими проявлениями; прогрессирующем течении заболевания у больных с хронической синегнойной инфекцией и неэффективностью обычной терапии; активности процесса в паренхиме печени у больных с циррозом печени; прогрессирующей гипотрофии (некорректируемой ферментами при достаточном калораже), некупируемом бронхолегочном процессе при сохраняющемся бронхообструктивном синдроме у детей первых месяцев жизни.

5. Длительная кислородотерапия. В течение сна, если Sat (сатурация) ниже 90% в течение 10 мин наблюдения (пульсоксиметрия). В течение физических упражнений (можно вместе с ингаляциями), если Sat ниже 90% или если p_aO_2 ниже 75 мм рт. ст. — в течение субмаксимальной нагрузки (ЧСС — 160–180 уд/мин). Постоянная (более 15 час в день), если Sat в покое ниже 92%.

Условия длительной кислородотерапии: удовлетворительная переносимость ее пациентом; отсутствие повышения p_aCO_2 в течение кислородотерапии более чем на 10 мм рт. ст.

6. Коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта. Диета с калоражем на 130–150% выше возрастной нормы и содержанием жира до 40% от общего калоража. Заместительные ферменты — микросферические с кислотоустойчивой оболочкой — панцитрат, креон, панкреаса, пролипаза и др. Диетические добавки — мороженое, сливки, сметана, мед, кумыс и др. Витамины — (поли-, А, Е, К) с минеральными добавками. Дополнительное количество поваренной соли (1–5 г).

При отсутствии положительной динамики нутритивного статуса (при гипотрофии): антагонисты H²-рецепторов (фармотидин, ранитидин), аналоги простагландина (мизопропростол), назначение специальных пищевых добавок.

За рубежом разработан и широко применяется большой ассортимент продуктов для больных муковисцидозом, включающих как заменители женского молока для детей 1-го года жизни, так и продукты для дополнительного питания более старших детей и взрослых («Dietta Extra», «Dietta Plus», Финляндия; «Portagen», США; «Humana Heilnahrung mit MST», Германия); маргарины со среднепочечными триглицеридами и др. Белковый компонент продуктов наиболее часто представлен молочными белками с высокой биологической ценностью. Особое внимание уделено формированию жирового компонента продуктов; его формируют в основном среднепочечными триглицеридами (60–70%) и растительными жирами. При формировании углеводного компонента предпочтение отдают полимерам глюкозы, глюкозе, фруктозе и сахарозе.

7. Теофиллин назначают по обычным показаниям (афонил-ретард и др.).
8. Диуретики. Необходимы у больных с циррозом печени (спиролактоны, так как имеется гиперальдостеронизм) — длительный или постоянный прием.
9. Санация носоглотки — полипэктомия и частичная этмоидэктомия при нарушениях носового дыхания.
10. Хроническая гепатопатия — гептрал (адеметионин) внутривенно или внутрь; урсодезоксихолевая кислота.
11. Сахарный диабет: диета, инсулин, другие лекарственные средства.

Безусловный интерес вызывают современные направления в лечении легочной патологии больных муковисцидозом. К ним относятся: генная терапия; применение лекарств, способных сопровождать белок до мембраны эпителиальных клеток; применение лекарств, повышающих активность других хлоридных каналов в эпителиальных клетках; кинезитерапия всех видов, назначение ДНК-азы и других препаратов для разжижения мокроты; применение антибиотиков для разрушения бактерий и антител для удаления бактерий; назначение препаратов, уменьшающих вредный эффект иммунных реакций (проходит испытания ибупрофен); пересадка здорового легкого.

Прогноз

Благодаря ранней диагностике и постоянному совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов средняя продолжительность жизни этих больных в странах Запада увеличилась с 15 лет в 1970 г. до 31 года в 1992 г., тогда как в России (по данным Республиканского Центра муковисцидоза) она составляет около 16 лет.

Важную роль в медико-социальной реабилитации больного играют члены семьи. Оба родителя должны быть полностью информированы о сути заболевания, его причине, характере и особенностях течения и лечения их ребенка, они должны быть обучены ряду лечебных и реабилитационных методов. Генетическое консультирование показано родителям и всем желающим членам семьи. ДНК-обследование необходимо не только для больного муковисцидозом, но также для его родителей, планирующих в будущем иметь ребенка (для пренатальной диагностики).

Несмотря на очевидные успехи в диагностике, лечении, реабилитации, медико-социальной адаптации больных муковисцидозом остается еще много вопросов, которые ждут своего решения.

Профилактика

В интересах повышения качества диагностики муковисцидоза необходимо проводить тщательное обследование семей пробандов, особенно родных и двоюродных сибсов, так как среди этого контингента встречается наибольшее число нераспознанных случаев болезни. Каждую последующую беременность матери больного муковисцидозом необходимо проводить под контролем центра пренатальной диагностики с целью ранней идентификации муковисцидоза плода. По данным О. П. Романенко, в Санкт-Петербурге (1996) из числа беременных, направленных на ДНК-диагностику, в 30% случаев мутация $\Delta F508$ у плода не была выявлена и беременность благополучно завершилась рождением здорового ребенка. В 39% случаев потребовалось повторное исследование генотипа плода в более поздние сроки. У 37% беременных, обследованных повторно, у плода не было выявлено мутаций гена муковисцидоза, и беременность была доношена. В 63% случаев беременность была прервана, так как диагноз муковисцидоза у плода был подтвержден. Согласно данным литературы, частота ложноотрицательных результатов

(рождение больного ребенка, несмотря на проведение пренатальной диагностики) составляет 1,3% [Баранов В. С., 1991].

Пренатальную диагностику муковисцидоза осуществляют прямой детекцией гена при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК или методом анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов. Необходимо отметить два момента. Во-первых, пренатальная диагностика, к сожалению, возможна только при повторных беременностях в семьях, где отмечены случаи рождения детей, больных муковисцидозом. Во-вторых, эти молекулярные методы выполняют лишь в отдельных Центрах: Российском Центре медицинской генетики РАМН (Москва), Всероссийском Центре по диагностике муковисцидоза и Федеральном Центре пренатальной диагностики — Институт акушерства и гинекологии РАМН (Санкт-Петербург), Институте экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург), Томском институте медицинской генетики (Томск).

Для ранней постнатальной диагностики муковисцидоза среди новорожденных и детей раннего возраста может быть рекомендован следующий алгоритм (рис.133).

Введение массового скрининга на муковисцидоз следует считать все же обоснованным. Однако существует целый ряд технических затруднений для его использования при массовых обследованиях новорожденных и детей раннего возраста.

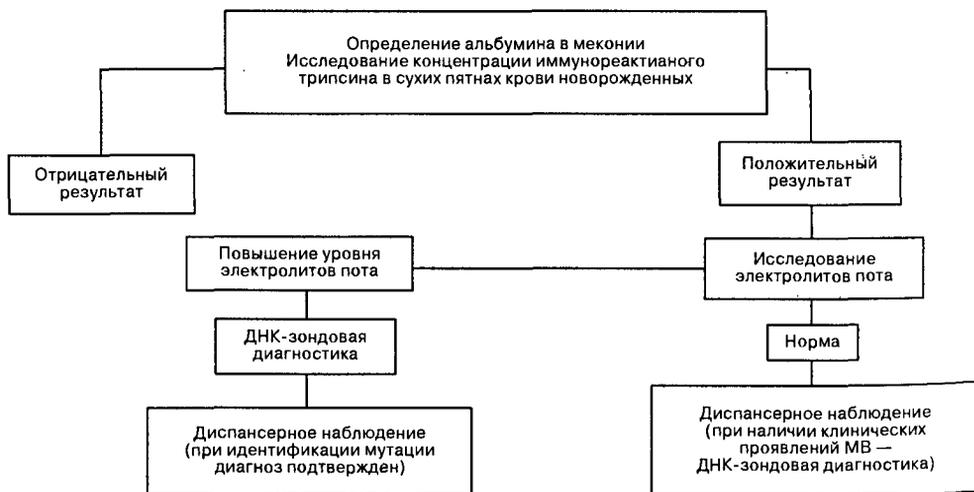


Рис. 133. Алгоритм ранней диагностики МВ новорожденных и детей раннего возраста.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

В структуре специализированной помощи детям, а также семьям с наследственной патологией медико-генетическая служба начинает занимать все возрастающее значение.

Значение медико-генетической службы определяется уже тем, что около 5% населения, по данным ВОЗ, имеет наследственную патологию. По обобщенным данным ряда авторов, 30–50 детей среди 1000 новорожденных страдают врожденными и наследственными болезнями, при этом на долю врожденных пороков развития приходится около 2%; на долю хромосомных болезней — 0,4–0,7%; моногенных — почти 1%.

В регионах, где показатель детской смертности не превышает 15 на 1000, структура смертности детей до 5 лет выглядит следующим образом: моногенные болезни — 8–10%, хромосомные — 2–3%, мультифакториальные с выраженным генетическим компонентом — 35–40%, негенетические причины — 50%.

У индивидов с наследственными заболеваниями нередко снижена социальная адаптация («качество жизни»), поскольку часто нарушено как физическое, так и интеллектуальное развитие. Так, по некоторым оценкам в 25% случаев моногенной патологии отмечается мягкая инвалидизация, в 67% — значительная и в 7% — неисправимая. Эти пациенты являются тяжелым экономическим бременем как для семьи, так и для общества.

За рубежом принято считать, что термин «генетическая консультация» и систему этой помощи впервые предложил S. Reed в 1947 г., определив ее как социальную (не медицинскую!) службу, предназначенную исключительно для оказания помощи наследственно отягощенным семьям без прямого влияния на общество и здравоохранение.

На самом деле первый кабинет по медико-генетическому консультированию был организован в 1941 г. J. Neel в Мичиганском Университете (США). Более того, еще в конце 20-х годов крупнейший генетик и невропатолог страны С. Н. Давиденков организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве. Он четко сформулировал задачи и методы медико-генетической консультации [Давиденков С. Н., 1929].

Следует различать медико-генетическую консультацию как врачебное заключение и как специализированное медицинское учреждение.

Формирование медико-генетической службы в России предусматривает ее многоуровневый характер. Первый уровень включает общепольничную сеть, второй — областные больницы и медико-генетические консультации, третий — межобластные медико-генетические центры и четвертый — федеральные центры наследственной патологии. Вся практическая деятельность медико-генетической службы РФ в настоящее время базируется на положениях основного приказа МЗ РФ № 316 от 30.12.93 г. «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения РФ».

На 1.01.94 г. в РФ функционировало 85 медико-генетических консультаций и 7 федеральных центров. С 1988 г. впервые в номенклатуру врачебных специальностей включены специальности: «врач-генетик» и «врач лаборант-генетик».

Принципиально выделяют 4 уровня профилактики врожденных и наследственных заболеваний:

- прегаметический (мероприятия, направленные на охрану окружающей среды и здоровья населения, в том числе репродуктивного возраста);
- презиготический (медико-генетическое консультирование, преконцепционная профилактика, методы вспомогательной репродукции);
- пренатальный (все виды пренатальной диагностики);
- постнатальный, то есть профилактика вторичных осложнений (раннее выявление с последующей диспансеризацией).

В настоящее время обоснованы и относительно удовлетворительно внедрены в медицинскую практику следующие подходы:

- медико-генетическое консультирование;
- вспомогательная репродукция; пренатальная диагностика (с предшествующим медико-генетическим консультированием);
- скринирующие (просеивающие) программы некоторых наследственных болезней обмена (с последующим медико-генетическим консультированием);
- диспансеризация.

Эти подходы в большей или меньшей степени специфичны для профилактики наследственной патологии, так как базируются на твердо установленных генетических закономерностях.

Главная цель генетического консультирования — предупреждение рождения больного ребенка. В соответствии с этой целью медико-генетическая консультация должна выполнять следующие задачи:

- определение прогноза здоровья для будущего потомства в семьях, где был, есть или предполагается больной с наследственной патологией;
- объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь им в принятии решения по поводу деторождения;
- помощь врачам в постановке диагноза наследственной болезни, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью;
- пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

В соответствии с этими задачами поводом для направления на консультацию являются следующие ситуации:

- диагноз наследственной болезни поставлен, и пробанд или его родственники хотят знать прогноз будущего или уже имеющегося потомства;
- наследственный дефект подозревают, и для его уточнения требуются генетические методы исследования;
- рождение больного ребенка в семье предполагают по тем или иным причинам (кровно-родственный брак, прием лекарственных препаратов и др.).

Кроме того, врач должен заподозрить наследственную патологию и направить семью в медико-генетическую консультацию при следующих показаниях:

- наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;
- отставание ребенка в умственном и физическом развитии;
- наличие диспластических черт развития в сочетании с другими патологическими признаками (низкий рост, судорожный синдром и др.);
- врожденные пороки развития;
- первичное бесплодие супругов;
- первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков (после обследования у эндокринолога);
- привычное невынашивание беременности;
- непереносимость лекарственных препаратов и пищевых продуктов;
- кровное родство родителей больного ребенка;
- беременные женщины старше 35 лет (без ограничения срока беременности);
- изменение уровня α -фетопротеина и хорионического гонадотропина крови у беременных при сроке 15–19 нед.

Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультации по прогнозу здоровья потомства можно разделить на две группы:

1. Проспективное консультирование.
2. Ретроспективное консультирование.

Проспективное консультирование — это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения ребенка определяют еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. Ретроспективное консультирование — это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей.

Главным условием при расчете генетического риска является точный диагноз. Существуют два основных принципа оценки генетического риска:

1. Эмпирические данные.
2. Теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях.

В некоторых случаях оба принципа комбинируются.

Консультирование должно состоять из нескольких этапов для того, чтобы врач-генетик мог дать обоснованную рекомендацию и подготовить супругов к правильному восприятию совета.

Первый этап консультирования начинается с уточнения диагноза болезни. Исходным моментом диагностики служит клинический диагноз. На втором этапе консультирования задача врача-генетика заключается в определении риска рождения больного ребенка. Исходным моментом служит родословная обследуемой семьи (моногоенно наследуемая патология, полигенно наследуемая патология, хромосомные болезни, спорадические случаи патологии). На третьем этапе консультирования врач-генетик должен прийти к заключению о риске возникновения болезни у детей консультирующихся супругов и дать им соответствующие рекомендации. В настоящее время считают, что низкий риск рождения больного ребенка находится в интервале 0–10%, средний – 11–20%, высокий – 21% и более. Пренебрежимо малым риском, при котором врач должен посоветовать иметь детей, считают риск в 2% (Стивенсон А., Девисон В.).

Заключительный этап консультирования – совет врача-генетика – требует самого внимательного отношения. Как отмечают некоторые авторы, многие консультируемые не подготовлены к восприятию генетической информации [Козлова С.И., 1984]. Консультант при заключительной беседе информирует не о «генетическом риске», а скорее дает «ситуационное» заключение (генетический риск с учетом тяжести течения болезни, продолжительности жизни, возможности лечения и внутриутробной диагностики).

Последующие ступени медико-генетического консультирования могут быть представлены в следующем виде: консультирующиеся понимают генетический риск; консультирующиеся принимают решение; они предпринимают шаги, чтобы воплотить решение в жизнь; они успешно выполняют решение [Мерфи Э., Чейз Г., 1979].

Исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании имеет **пренатальная диагностика**, поскольку она позволяет перейти от вероятностного к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с «отягощенной» наследственностью.

В настоящее время пренатальную диагностику осуществляют с помощью различных методов исследования в I и II триместрах беременности, то есть в периоды, когда в случае обнаружения патологии еще можно прервать беременность. На сегодняшний день возможна диагностика практически всех хромосомных синдромов и около 100 наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно.

Концепция пренатальной диагностики наследственных болезней была сформулирована в конце 60-х годов и очень быстро реализована на практике. Проведение пренатальной диагностики показано в следующих случаях:

- 1) возраст женщины старше 35 лет;
- 2) наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей;

- 3) гетерозиготное состояние обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях или только у матери по сцепленным с X-хромосомой генам;
- 4) наличие у родителей доминантного заболевания;
- 5) определенные случаи воздействия ионизирующей радиации, приема лекарств и влияния других патогенных факторов;
- 6) наличие в семье ребенка с хромосомной патологией и множественными врожденными пороками развития;
- 7) привычное невынашивание;
- 8) наличие биохимических и ультрасонографических маркеров хромосомных болезней.

Пренатальную диагностику осуществляют с помощью разных методов: ультразвукового сканирования, амнио- и фетоскопии, хорионбиопсии, амниоцентеза, кордоцентеза.

Ультразвуковое исследование (эхография) проводят при сроке беременности 15–16 нед в соответствии со скрининговой программой на α -фетопротеин и хорионический гонадотропин для уточнения срока беременности и выявления пороков развития у плода. Важным методом, позволяющим в ряде случаев практически безошибочно определять дефекты невральнoй трубки, с начала 70-х годов стал анализ белка α -фетопротеина в околоплодных водах. По своим физическим свойствам α -фетопротеин очень схож с альбумином, он оказывает нецитотоксическое иммуносупрессивное действие, угнетая некоторые функции Т-клеток. Ряд авторов считает вероятной роль α -фетопротеина в защите развивающегося мозга плода от материнских эстрогенов.

α -фетопротеин можно обнаружить в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности. При анэнцефалии и различных дефектах закрытия невральнoй трубки количество α -фетопротеина в околоплодных водах значительно возрастает. Допустимыми пределами значений для α -фетопротеина при сроке беременности 14 нед являются 11,5–46 нг/мл; для хорионического гонадотропина — 46–184 МЕ/мл.

Повторное ультразвуковое исследование выполняют при сроке беременности 22–24 нед. Наиболее надежные результаты получены при использовании этого метода в диагностике пороков развития ЦНС, грубых аномалий скелета, некоторых пороков развития сердца, желудочно-кишечного тракта, почек.

Фетоскопия (амниоскопия) — метод визуального наблюдения плода в полости матки через эластичный зонд, оснащенный оптической системой. Этот метод применяют для диагностики видимых врожденных пороков развития, для получения биопсии кожи плода и крови из пуповинных сосудов, что позволяет диагностировать иммунодефицитные состояния, гемоглобинопатии, энзимопатии. Следует, однако, заметить, что разрешающие возможности фетоскопии не слишком велики.

Методика получения жидкости из полости матки в целях установления фенотипа плода называется *амниоцентезом*. Известны два способа. Первый,

когда иглу вводят интравагинально. Другой метод применяют при беременности 12–14 нед, когда матка становится абдоминальным органом, и тогда иглу вводят через брюшину с помощью абсолютно стерильной хирургической техники. Состав амниотической жидкости главным образом соответствует моче, выделенной плодом. Однако она содержит также и клеточный материал, в основном слущенный кожный эпителий. Поэтому основными диагностическими методами, которые могут быть использованы при генетическом консультировании, являются следующие:

1. Кариотипирование клеток из жидкости после их культивирования в культуре тканей.
2. Химический анализ жидкости и клеток после культивирования.

Значительным достижением пренатальной диагностики явилось создание метода исследования биологических образцов ранее 16-й недели беременности (метод биопсии хориона). На основании изучения ворсинок хориона стала возможной диагностика ряда наследственных болезней уже в I триместре беременности. Для взятия ворсинок необходим визуальный контроль (УЗ-исследование). Ворсинки берут биопсийными щипцами с помощью пластикового катетера. Ворсинки имеют полиплоидный вид и на этой стадии беременности (8–10 нед) растут быстро. В дальнейшем их можно исследовать с помощью цитогенетических и биохимических методов. Однако следует помнить, что биопсия хориона в 3–6% случаев приводит к угрозе прерывания беременности.

В целях диагностики наследственных заболеваний в последнее время все более широко используют методы генной инженерии. Основное достоинство при этом состоит в определении конкретного нарушения структуры ДНК, то есть «обнаружении первичного гена, являющегося причиной заболевания».

Принципы ДНК-диагностики относительно просты для понимания. Первая из процедур (блоттинг) заключается в возможности с помощью специфических ферментов — рестрикционных эндонуклеаз — разделить исследуемую молекулу ДНК на многочисленные фрагменты, каждый из которых может содержать искомый патологический ген. На втором этапе этот ген выявляют с помощью специальных «зондов» ДНК — синтезированных последовательностей нуклеотидов, меченых радиоактивным изотопом. Этот зондаж может быть осуществлен различными путями.

МЕТОДЫ МАССОВОЙ (ПРОСЕИВАЮЩЕЙ) ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Широкое применение просеивающих программ в практике здравоохранения является одним из принципиальных отличительных признаков медицины XX века. Просеивание (скрининг, от англ. screen — просеивать, сор-

тировать, отбирать) означает предположительное выявление недиагностированной ранее болезни или дефекта с помощью тестов, обследований или процедур, дающих быстрый ответ. Просеивание есть приобретение информации, просеивающая программа — это не только приобретение информации, но и обязательное использование её в нуждах здравоохранения.

Для просеивания с использованием экспресс-методов как специфического направления в диагностике наследственных болезней характерно следующее:

1. «Слепой» (безотборный) подход к обследованию. Основанием для применения диагностических тестов служат не жалобы больного и не его клиническое состояние, а запланированное обследование всей группы.
2. Профилактический характер обследования. С помощью скрининга выявляют ранее не диагностированные заболевания, при этом скрининг-программы обеспечивают вторичную профилактику.
3. Массовый характер обследования. Просеивание осуществляют для всей популяции или ее части (новорожденные дети).
4. Двухэтапный характер обследования. Само просеивание не дает окончательного диагноза, а лишь предположительно выявляет больных, которые обязательно должны пройти повторное обследование для подтверждения диагноза.

Просеивающий метод широко применяется современной медициной для диагностики и профилактики двух классов генетических нарушений: наследственных дефектов обмена и хромосомных нарушений.

Основными условиями введения массового скрининга на наследственные болезни обмена являются:

- высокая частота заболевания в популяции;
- наличие лабораторного метода, адекватного для массового просеивания;
- высокая степень инвалидизации при отсутствии раннего выявления заболевания;
- наличие метода лечения заболевания.

В практике мирового здравоохранения используют следующие просеивающие программы: среди новорожденных — на аминокацидопатии, галактоземию, гипотиреоз, муковисцидоз, недостаточность α_1 -антитрипсина; среди определенных расовых и национальных групп — на гетерозиготное носительство болезни Тея—Сакса, серповидно-клеточной анемии, талассемических генов. Кроме того, разработаны, апробированы и в ряде случаев внедрены программы массового просеивания на семейную гиперлиппротеинемию, недостаточность аденозиндеаминазы, адреналовую гипоплазию и некоторые другие наследственные болезни.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ И МЕДИЦИНА XXI ВЕКА

Национальные институты здоровья в США (НИН) в 1995 г. израсходовали на генную терапию 181,5 млн долларов из 11,3-миллиардного бюджета, из них 50 млн израсходовано на фундаментальные исследования. Одобрено 136 клинических протоколов. 910 субъектов в США и 1024 – в мире подверглись переносу генов. Нужно сразу сказать, что пока нет однозначных результатов. Но тем не менее, это означает, что генная терапия стала реальностью. Генную терапию можно разделить на три крупных блока стратегий. Одну из них используют в тех случаях, когда клетки, которые нужно вылечить, потеряли функцию какого-либо гена и для лечения нужно эту функцию восстановить. Тогда в клетку организма, который страдает от этой потери функции, нужно доставить ген, способный обеспечивать недостающую функцию.

Наоборот, часто болезнь вызывается избыточной функцией, несвойственной нормальной клетке. Это происходит при инфекциях или опухолевых трансформациях. Тогда генному терапевту следует озаботиться тем, чтобы эту излишнюю функцию подавить. Эти две стратегии можно считать истинно генно-терапевтическими. Они нацелены на коррекцию дефекта клетки генными модификациями этой же клетки. Но к генно-терапевтическим подходам теперь относят и такие подходы, когда клетки модифицируют, чтобы усилить иммунный ответ организма на нежелательные явления, вызванные инфекцией или возникновением опухолей. Модификацию также осуществляют введением новой генетической информации либо в клетки, против которых хотят увеличить иммунный ответ, либо в клетки иммунной системы, с помощью которых хотят усилить этот эффект. Хотя, строго говоря, эта стратегия не совсем вписывается в классическое понятие генной терапии [Свердлов Е. Д., 1997].

Генную терапию можно применять и для монофакторных, и для полифакторных заболеваний. В целях генной терапии следует решить несколько практических задач: как доставить требуемый ген в организм; как обеспечить его экспрессию в нужных тканях; как обеспечить его нужную регуляцию; как добиться его пожизненного существования и экспрессии. Следует подчеркнуть, что речь идет о введении генетической информации только в соматические клетки.

В последние годы появились новые подходы к лечению наследственных заболеваний, включающие моноклональные антитела, цитокины, антисенсолигонуклеотиды, ген-направленные векторы и генетически реконструированные клетки. Однако клинические испытания на сегодняшний день не дали ожидаемых высоких результатов. Подтверждается старая и хорошо известная истина: человек биохимически и физиологически отличается от лучших экспериментальных моделей.

ГЛАВА 19

НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Нейроциркуляторная дисфункция (НЦД) — комплекс генерализованных нарушений, в основе которых лежит нейродистрофический процесс, обусловленный генетическими и приобретенными факторами, проявляющийся расстройством оптимального взаимодействия нервной системы и процессов циркуляции в организме и приводящий на определенных этапах индивидуального развития ребенка к изменению функции различных органов и систем с формированием обратимых или необратимых патологических изменений.

Понятие «циркуляция» следует рассматривать не только с точки зрения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и как совокупность всех процессов в организме, обеспечивающих его гомеостаз, то есть — адекватную циркуляцию продуктов обмена веществ, прежде всего в центральной нервной системе.

Терминология

В настоящее время для описания приблизительно одних и тех же нейроциркуляторных расстройств в отечественной медицинской литературе используют разнообразные термины. Чаще употребляют такие термины: вегетососудистая дистония, нейроциркуляторная дистония, синдром вегетативной дисфункции (дистонии), гипоталамический (диэнцефальный) синдром, астеновегетативный синдром, вегетоз, вегетоневроз, ангионевроз, ангиодистония и др. Зарубежные авторы также применяют различные термины: нейроциркуляторная астения, генерализованные автономные нарушения, идиопатическая периферическая автономная невропатия, семейная дизавтономия, неврогенная ортостатическая гипотензия, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (МКБ-10) и др.

Этот неполный, но внушительный перечень терминов, по сути дела, является перечнем «диагнозов-синонимов», отражающих один и тот же патологический процесс, протекающий с различными клиническими вариациями. Формулировка диагноза больного в настоящее время во многом зависит от специальности лечащего врача. Терапевты предпочитают нозологический подход к проблеме нейроциркуляторных расстройств («нейроциркуляторная дистония»), невропатологи — синдромальный подход («синдром вегетативной дисфункции»), психоневрологи — «психосоматический» подход («психосоматические расстройства», либо «болезни адаптации»).

С педиатрических позиций, из всего многообразия терминов, верифицирующих указанные состояния, наиболее предпочтительным можно считать понятие «нейроциркуляторная дисфункция», содержащее в себе упоминание о сущности патологического процесса (нейроциркуляторные расстройства, как следствие нейродистрофического процесса) и его функциональном характере (дисфункция). Неопределенный термин «дистония» приемлем для описания состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и сосудистой системы, но — совершенно не подходит для характеристики расстройств циркуляции продуктов обмена веществ.

Распространенность

По данным А. М. Вейна, частота расстройств ВНС у взрослых составляет 25–80%. Признаки НЦД диагностируют у 25–30% студентов и приблизительно у 20–30% школьников в популяции, а у детей младшего возраста — значительно реже.

По нашим данным, контингент больных соматических отделений детских стационаров включает приблизительно 30–60% детей с признаками НЦД. Среди больных с НЦД чаще встречаются дети в возрасте 7–11 лет (49,5%) и старше 11 лет (45,5%) с количественным преобладанием девочек. У детей в возрасте до 7 лет НЦД отмечают редко (5%) и преимущественно у мальчиков.

Этиология

Многочисленные этиологические факторы НЦД (эндогенные и экзогенные) можно объединить в несколько основных групп.

- *Семейно-генетическая отягощенность по НЦД* — наиболее часто встречающийся предрасполагающий фактор. Практически у всех детей с НЦД при тщательном сборе генетического анамнеза можно выявить родственников, страдающих различными заболеваниями, генез которых так или иначе связан с НЦД. В настоящее время следует говорить о мультифакториальном типе наследования НЦД.

Некоторые исследователи придают первостепенное значение генетически обусловленным (с приоритетом материнской линии) фенотипическим особенностям реактивности ВНС, которые, по их мнению, представляют наследственно-конституциональную предрасположенность к вегетативной дисфункции.

Наличие генетической детерминированности НЦД подтверждают и данные, полученные в ходе анализа частотного распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Выявлена зависимость между заболеванием НЦД и частотой встречаемости антигенов HLA — A2, B7, B35, Cw2, DR1, DR5. Кроме того, у больных с НЦД выявлена особенность обмена веществ — преимущественно «медленный» тип ацетилирования (низкая активность фермента N-ацетилтрансферазы), что является рецессивным генетически детерминированным при-

знаком и может свидетельствовать о склонности этих больных к развитию хронических патологических процессов.

- *Хронический стресс*, под которым понимают длительное воздействие на организм различных неблагоприятных влияний, приводящее к избыточному напряжению адаптационных систем, является весьма важной группой патогенных факторов НЦД. Из числа наиболее частых причин хронического стресса у детей можно отметить наличие очагов хронической инфекции, а также — рецидивирующие и хронические соматические и инфекционные заболевания. Определенную роль в этом процессе играют и дезадаптирующие факторы внешней среды, включающие неблагоприятные социально-экологические, климатические и семейно-бытовые условия. Образ жизни семьи, особенности питания оказывают существенное влияние на состояние здоровья ребенка.

В эту группу факторов целесообразно включить и характер воспитания ребенка в семье, что в значительной степени формирует личностные особенности человека. Негативное влияние на формирование личности оказывают патологические типы воспитания. При этом могут возникать различные крайности. С одной стороны, чрезмерное увлечение каким-либо видом деятельности (учеба, спорт, компьютер, музыка и т. д.) в ущерб другим часто приводит к невротизации ребенка и развитию нейрорегуляторных расстройств. С другой стороны, полное отсутствие родительского контроля толкает ребенка в среду «неустроенных подростков» с еще большим количеством факторов риска (токсикомания, инфекция, травма и т. д.).

- *«Дефицитное питание»* — неадекватное или несбалансированное содержание в рационе ребенка белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов может способствовать формированию нарушений обмена веществ и провоцировать НЦД. В этом процессе могут участвовать и эндогенные факторы — генетически детерминированные нарушения обмена веществ, синдром «нестабильности клеточных мембран» и другие состояния.
- *Резидуально-органические поражения центральной нервной системы (ЦНС)* представляют у детей большую группу этиологических факторов НЦД. Эти поражения могут иметь врожденный или приобретенный характер, возникать вследствие перенесенных травм, инфекций, токсикозов. У определенной части детей с НЦД в анамнезе можно выявить указания на наличие в раннем возрасте *перинатальной энцефалопатии* (следствие осложненного течения беременности, родовой травмы, асфиксии, гипербилирубинемии и т. д.). Данная группа факторов, как правило, обуславливает более манифестное течение НЦД.
- *Проблема «медленных» персистирующих инфекций* (прежде всего, вирусов из семейства *герпесвирусов*) в последние годы приобретает актуальность. Высказывают предположения о возможности первичного

инфекционного поражения структур лимбико-ретикулярного комплекса с развитием клинической картины НЦД.

- *Патологические изменения шейного отдела позвоночника* рассматривают как один из этиологических факторов НЦД. Получены данные, свидетельствующие о патогенной роли вертебрально-базиллярной недостаточности и нестабильности кровообращения в шейном отделе позвоночника вследствие родовой травмы или иного характера (на фоне врожденной или приобретенной *дисплазии соединительной ткани*).
- *Особенности личности и темперамента ребенка и его родителей* в не-малой степени формируют отношение больного к заболеванию и нередко являются причиной прогрессирующего течения НЦД.
- *Психоневротические изменения личности* ребенка часто приводят к формированию НЦД. Анализ этой группы факторов является сферой деятельности детского психоневролога.
- *Диспропорции развития* (как правило, в периоды активного роста) с опережающими весо-ростовыми прибавками по отношению к формированию внутренних органов, особенно в пубертатном периоде, также способствуют формированию нейроциркуляторных расстройств. Транзиторные нейроэндокринные сдвиги часто приводят к состоянию дизадаптации, и их расценивают у подростков, как НЦД.

Перечисленные группы факторов можно считать основными, но, вероятно, они не исчерпывают весь перечень причин НЦД у детей. Разнообразие провоцирующих факторов и их комбинаций в значительной степени затрудняет понимание этиологии и патогенеза нейроциркуляторных расстройств в каждом конкретном случае.

Патогенез

С точки зрения «соматического» подхода к проблеме НЦД у детей (в отличие от «неврологического» и «психосоматического» подходов) целесообразно выделять три основных уровня возможных нарушений: «надсегментарный», «сегментарный» (термины А. М. Вейна) и «подсегментарный».

«*Надсегментарный*» уровень включает в себя анатомо-функциональные образования, осуществляющие интеграцию психических, соматических, вегетативных реакций и формирование целенаправленных поведенческих реакций человека. К этим образованиям относят анатомические структуры ЦНС и, в первую очередь, лимбико-ретикулярный комплекс.

Роль «надсегментарных» образований в поддержании гомеостаза индивида сводится к эрготропным (греч. *ergon* — работа) и тропотропным (греч. *trophe* — питание) нейроэндокринным влияниям, обеспечивающим адекватную адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Поведенческие реакции (активность, адаптация, нападение, бегство и т. д.) стимулируют эрготропную функцию лимбико-ретикулярного комплекса. Состояние покоя

(поддержание гомеостаза, принятие среды, отказ от борьбы и т. д.) активизируют трофотропную функцию. Взаимосвязь коры головного мозга и лимбико-ретикулярного комплекса построена по принципу обратной связи.

«*Сегментарный*» уровень представлен ядрами, эфферентными и афферентными волокнами, рецепторами вегетативной (автономной) и соматической (анимальной) нервных систем. Основная роль «сегментарных» образований заключается в обеспечении прямой и обратной связи между «надсегментарным» и «подсегментарным» уровнями.

ВНС состоит из симпатического (эрготропное действие) и парасимпатического (трофотропное действие) отделов. В настоящее время выделяют еще и «метасимпатический» отдел ВНС, микроганглии которого расположены в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью (сердце, бронхи, пищеварительный тракт, мочеточники и т. д.). Предполагают, что функция метасимпатической системы заключается в передаче вегетативных влияний тканям и в формировании местных (автономных) рефлекторных дуг.

ВНС функционально связана со структурами «надсегментарного» уровня. Однако вегетативные сегментарные аппараты обладают известной автономией и автоматизмом, что позволяет некоторым исследователям рассматривать их в качестве основного патогенетического фактора нейроциркуляторных расстройств, часто в отрыве от остальных систем организма (с чем вряд ли можно согласиться). ВНС может осуществлять взаимодействие различных органов и систем (висцеро-висцеральные рефлексы) и способствовать периодическому возникновению процесса возбуждения в интрамуральных ганглиях на фоне текущих обменных процессов (например, спонтанная диастолическая деполяризация Р-клеток в синоатриальном узле сердца). Только следует отметить, что структуры ВНС тесно взаимодействуют и с соматической нервной системой (висцеросоматические и соматовисцеральные рефлексы), и со структурами «подсегментарного» уровня.

Синергизм симпатического и парасимпатического отделов ВНС заключается в том, что усиление функционирования одного отдела в нормальных физиологических условиях приводит к компенсаторному напряжению и в аппаратах другого отдела, возвращающих функциональную систему к гомеостатическим показателям. Так, характерная для детского возраста ваготония часто сопровождается гиперсимпатической вегетативной реактивностью, что не всегда следует рассматривать, как проявление дисфункции ВНС на фоне НЦД.

В основе вегетативных нарушений лежит дисбаланс симпатических (норадреналин и адреналин) и парасимпатических (ацетилхолин) влияний на основные функции организма. Ведущую роль в этом процессе играет гиперсимпатикотония. Действие парасимпатической системы осуществляется опосредовано, через снижение повышенной активности адренергических аппаратов. Иногда преобладание ваготонии может быть следствием гиперсимпатикотонии при быстром истощении адренергических механизмов.

Адекватное функционирование ВНС в определенной степени обеспечивает поддержание гомеостаза на тканевом уровне, однако не учитывать при этом

функциональное состояние других систем организма не следует. По мнению И. М. Воронцова (1997), самая распространенная патология детского возраста — макро- и микроальтерации в пластических процессах и тонких дифференцировках, приводящая к снижению вероятности достижения оптимального уровня развития и функциональных возможностей организма. ВНС не столько провоцирует формирование нейроциркуляторных расстройств, сколько реагирует на имеющиеся в организме нарушения. Сам же характер реактивности ВНС зависит от многочисленных факторов, в том числе и от конституциональных особенностей ребенка. Таким образом, нарушения автономной регуляции у детей во многих случаях можно рассматривать и как компенсаторное явление, и как маркер нейроциркуляторных расстройств.

«Подсегментарный» уровень — широкое понятие, включающее весь комплекс функциональных систем, ответственных за поддержание на должном уровне циркуляции продуктов обмена веществ в организме. В этот комплекс можно включить системы крово- и лимфообращения, характер циркуляции тканевой жидкости и внутриклеточных ингредиентов, функциональное состояние систем всасывания, транспортировки, регуляции уровня и выведения продуктов обмена веществ. Очевидно, что на процессы циркуляции определенное влияние оказывают такие факторы, как состояние клеточных мембран, реологические свойства крови, уровень транскапиллярного обмена, структурность межклеточной среды, адекватное функционирование ферментативных систем, внутриклеточных мессенджеров и биологически активных веществ, анатомо-функциональное состояние различных органов и систем, а также — многие другие. Некоторые исследователи придают большое значение биоритмам организма, влияющим на механические, биохимические и биофизические звенья биологического процесса.

Необходимо подчеркнуть, что все эти уровни, составляя единую физиологическую систему поддержания гомеостаза организма, в нормальных условиях функционируют как единое целое. Воздействие патологических факторов на любом уровне приводит к нарушению целостности этой системы (дизадаптации) и формированию нейроциркуляторных расстройств. Патологические влияния «надсегментарного» и «сегментарного» уровней — *влияния нервной системы* — могут приводить к нарушению циркуляции продуктов обмена веществ. В свою очередь, нарушения циркуляции — *дистрофический процесс* — оказывают отрицательное воздействие и на структуры самой нервной системы. Под действием различных патологических факторов могут возникать многочисленные «порочные круги» (на молекулярном, субклеточном, тканевом, органном уровнях), которые зачастую утяжеляют течение НЦД и обуславливают необратимые изменения в организме ребенка (рис. 134).

Анатомо-физиологические особенности детей накладывают определенный отпечаток на функционирование систем адаптации. Неравномерность роста и развития ребенка с периодами «округления» и «вытяжения» способствует периодической смене направлений деятельности адаптационных механизмов. В целом, для детского возраста характерно преобладание трофотропных влия-

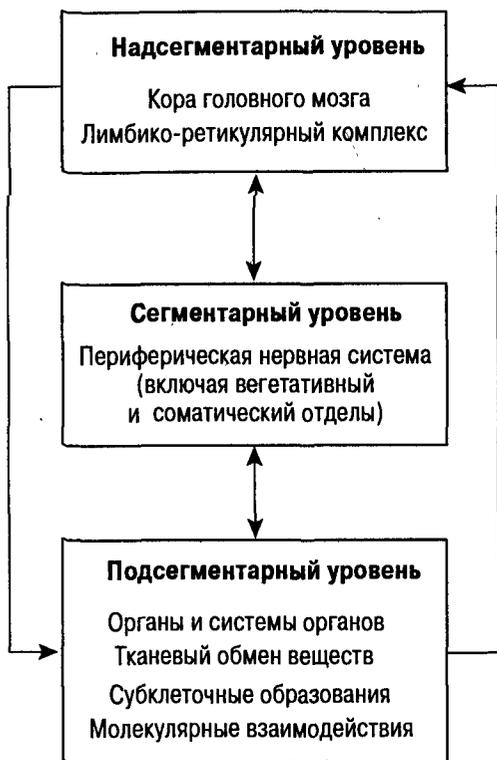


Рис. 134. Взаимодействие уровней функциональной системы адаптации организма (патогенетическая основа НЦД).

яний, обеспечивающих нормальное построение и развитие организма. Однако, в связи с недостатком резервных функциональных возможностей многих органов и систем ребенка, равновесие систем адаптации часто нарушается. Следует отметить, что дезадаптация у детей (в сравнении со взрослыми), как правило, протекает более благоприятно и обратимо, поскольку у них имеются значительные возможности регенерации в процессе дальнейшего развития. Кроме этого, дезадаптационные нарушения у детей носят генерализованный характер. Весь комплекс нейроциркуляторных расстройств обычно встречаются лишь у детей школьного возраста, когда близится к завершению процесс формирования высшей нервной деятельности и возникают устойчивые связи систем адаптации с корой головного мозга и психической сферой.

Основные элементы патогенеза НЦД можно сформулировать следующим образом:

- в основе патогенеза НЦД лежит *нейродистрофический процесс* (как первичный, так и вторичный), обусловленный рядом факторов;

- нейродистрофический процесс и связанные с ним нейроэндокринные расстройства, в свою очередь, способствуют *вторичному* нарушению *циркуляции* продуктов обмена веществ и *расстройству функции* наименее устойчивых органов и систем;
- преимущественное поражение той или иной системы (включая и нервную систему) обусловлено генетической предрасположенностью и функциональными особенностями этой системы;
- ВНС, осуществляя регулирующую и посредническую функции, играет в этом процессе важную, но не доминирующую роль.

Классификация

В настоящее время в педиатрии общепринятой классификации НЦД нет. Предлагаемая рабочая классификация НЦД (табл. 201) не является общепринятой, но — удобна в повседневной клинической практике.

Таблица 201

Рабочая классификация НЦД у детей

Форма	Вегетативный статус	Артериальное давление	Клинические проявления
<p>I. Первичная НЦД:</p> <p>НЦД на фоне генетической предрасположенности;</p> <p>НЦД на фоне резидуально-органического поражения ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> — перинатального генеза, — травматического генеза, — инфекционного генеза, — токсического генеза; <p>НЦД на фоне вертебральных нарушений;</p> <p>НЦД на фоне дисплазии соединительной ткани;</p> <p>НЦД на фоне транзиторной диспропорции развития;</p> <p>НЦД на фоне невротического изменения личности;</p> <p>НЦД смешанного генеза.</p> <p>II. Вторичная НЦД (синдром в рамках основного заболевания)</p>	<p>С преобладанием ваготонии.</p> <p>С преобладанием симпатикотонии.</p> <p>Со смешанным типом вегетативной дистонии</p>	<p>С артериальной гипотензией.</p> <p>С артериальной гипертензией.</p> <p>Без стойких изменений артериального давления</p>	<p>Клинические диагнозы нозологических форм и синдромов, обусловленных НЦД (вторичных по отношению к НЦД)</p>
<p>Варианты течения: эпизодическое, перманентное (без вегетативных кризов и синкопальных состояний), пароксизмальное (с вегетативными кризами ваго-инсулярного, симпатико-адреналового, смешанного типов или синкопальными состояниями).</p> <p>Период: обострение, ремиссия</p>			

Педиатру следует помнить, что правильная и развернутая формулировка диагноза должна способствовать выработке четкого представления о больном ребенке. Диагноз должен отражать причинно-следственные взаимоотношения симптомов и синдромов и быть удобным для проведения преемственного и адекватного лечения.

В настоящее время необходимо выделять две клинические формы НЦД:

- «первичную» (эссенциальную) НЦД, диагноз которой является основным;
- «вторичную» (симптоматическую) НЦД, обусловленную конкретным заболеванием.

Причины первичной НЦД часто бывает трудно выявить, что во многом связано с недостаточными возможностями современных методов диагностики. Во многих случаях выявленные в организме ребенка морфологические изменения нельзя достоверно связать с имеющимся у него комплексом нейроциркуляторных расстройств, а можно лишь предположить их участие в патогенезе — обозначить *фон*, на котором протекает заболевание.

Напротив, причины вторичной НЦД вполне реально определить при тщательном и целенаправленном обследовании больного ребенка. Этими причинами могут быть хронические соматические заболевания (включая аномалии развития органов и систем), рецидивирующие и хронические инфекционные заболевания, паразитозы, неврозы, психопатии и др. При выявлении нозологической формы, явившейся причиной НЦД, ее диагноз должен стоять на первом месте относительно диагноза НЦД. Сам же диагноз НЦД в этом случае устанавливают лишь тогда, когда клиническая картина, обусловленная нейроциркуляторными расстройствами, явно выделяется из симптоматики основного заболевания и вызывает необходимость дополнительных лечебных мероприятий.

В клиническом диагнозе целесообразно указывать характер реагирования ВНС и уровень артериального давления больного, поскольку данные показатели важны для проведения последующего лечения и наблюдения ребенка. Кроме этого, желательно отметить и весь спектр функциональных расстройств в организме больного, обусловленных НЦД.

Следует также указать вариант течения и период НЦД в момент обследования больного. Критерии степени тяжести НЦД у детей в настоящее время не разработаны, но представление о тяжести нейроциркуляторных расстройств можно получить, анализируя показатели выраженности и генерализованности спектра функциональных нарушений.

Представляем примеры возможных клинических диагнозов НЦД у детей.

Первичная НЦД. Нейроциркуляторная дисфункция на фоне резидуально-органического поражения ЦНС перинатального генеза, с преобладанием ваготонии и артериальной гипотензией, пароксизмальное течение, период ремиссии. Вазовагальные синкопе. Функциональное расстройство желудка с

повышенной кислотообразующей функцией и моторными нарушениями: дуоденогастральный рефлюкс II степени, ремиссия. Астеноневротический синдром.

Вторичная НЦД. Хронический декомпенсированный тонзиллит, ремиссия. Найроциркуляторная дисфункция со смешанным типом вегетативной дистонии, без стойких изменений артериального давления, перманентное течение, обострение. Функциональная предсердная экстрасистолия напряжения. Дискинезия желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу. Доброкачественная внутричерепная гипертензия. Нарушение терморегуляции.

Некоторая громоздкость диагноза не должна смущать педиатра. Родителям больного ребенка необходимо объяснить характер и взаимообусловленность выявленных нарушений. В то же время, подобные формулировки диагноза позволяют врачу разобраться в сложном комплексе расстройств у больного и назначить адекватную терапию.

Клиника

Клиническая картина НЦД у детей полиморфна и зависит от комбинации множества эндогенных и экзогенных этиологических факторов, а также — от степени функциональных нарушений в тех или иных органах и системах организма.

Количество жалоб, предъявляемых больными с НЦД, велико. Жалобы часто имеют «общий» (не конкретный) характер и свидетельствуют о нарушении общего состояния ребенка (*ухудшении «качества жизни»*). К таким жалобам можно отнести повышенную утомляемость, слабость, вялость, пониженную толерантность к нагрузкам, разнообразные болевые ощущения, общий дискомфорт и т. д.

Другие жалобы и клинические симптомы более конкретны и могут указывать на преимущественное поражение тех или иных систем.

Признаки неврологических расстройств при НЦД у детей отмечают достаточно часто. Детей беспокоят головные боли, головокружения, предобморочные (липотимии, парасинкопальные состояния) и обморочные (синкопальные) состояния, расстройства сна, раздражительность, психоэмоциональная лабильность и др.

Изменения нервной системы у детей с НЦД чаще всего включают симптомокомплекс астеноневротических расстройств. Относительно часто при НЦД выявляют признаки: умеренно выраженного повышения внутричерепного давления; дистонии сосудов головного мозга; гипоталамического синдрома; резидуально-органических поражений ЦНС (чаще — умеренную дилатацию желудочков головного мозга); умеренных нарушений кровотока в сосудах вертебрально-базилярного бассейна; дисфункции срединных структур головного мозга; дисфункции вегетативной нервной системы.

Удельный вес *резидуально-органических поражений ЦНС* у детей с проявлениями НЦД достаточно высок. При неврологическом осмотре у данной

группы больных можно выявить мелкоочаговую неврологическую симптоматику.

Синдром дисфункции ВНС различной степени выраженности выявляют практически у всех детей с НЦД. Следует отметить, что «классические» клинические варианты ваготонии и симпатикотонии (табл. 202) у детей с НЦД встречаются крайне редко. Обычно отмечают всевозможные смешанные варианты, однако определить *преобладание* функции того или иного отдела ВНС весьма важно для последующего лечения больного.

Для детей с *преобладанием ваготонии* характерны: ипохондричность, склонность к депрессии, плохая переносимость душных помещений, жалобы

Таблица 202

Исходный вегетативный тонус у детей

Критерии	Симпатикотония	Эйтония (норма)	Ваготония
1	2	3	4
Клинические симптомы			
Кожа (цвет)	Бледная	Нормального цвета	Склонность к покраснению
Сосудистый рисунок	Не выражен	Не выражен	Мраморность, цианоз конечностей
Сальность	Понижена	Нормальная	Повышена, угревая сыпь
Потоотделение	Понижено или вязкий пот	Нормальное	Повышено, локальный гипергидроз, жидкий пот
Дермографизм	Розовый, белый	Красный, нестойкий	Красный, стойкий
Склонность к отекам	Не характерна	Не характерна	Характерна
Обычная температура тела	Склонность к повышению	Нормальная	Склонность к понижению
Температура тела при инфекциях	Высокая	Высокая, субфебрильная	Субфебрильная, длительный субфебрилитет
Зябкость	Не характерна	Не характерна	Характерна
Переносимость душных помещений	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Плохая
Масса тела	Склонность к понижению	Нормальная	Склонность к повышению
Аппетит	Повышен	Нормальный	Понижен
Жажда	Повышена	Нормальная	Понижена
Частота сердечных сокращений	Увеличена	Нормальная	Уменьшена, дыхательная аритмия
Артериальное давление	Тенденция к повышению	Нормальное	Тенденция к понижению
Ощущение сердцебиения	Характерно	Не характерно	Не характерно
Кардиалгии	Не характерны	»	Характерны
Обмороки	»	»	»
III тон на верхушке сердца в положении лежа	»	»	»
Частота дыхания	Тенденция к повышению	Нормальная	Тенденция к понижению
Жалобы на одышку, «вздохи», затруднения дыхания	Не характерны	Не характерны	Характерны

Окончание табл. 202

1	2	3	4
Моторика кишечника	Слабая, возможны атонические запоры	Нормальная	Спастические запоры, метеоризм, дискинезии
Мочеиспускания	Редкие, обильные	Нормальное	Частые, необильные
Энурез	Не характерен	Не характерен	Характерен
Аллергические реакции	Не характерны	Не характерны	Характерны
Увеличение лимфоидных образований	Не характерно	Не характерно	Характерно
Боли в ногах по вечерам и ночью	Не характерны	Не характерны	Характерны
Диаметр зрачка	Увеличен	Нормальный	Уменьшен
Головные боли	Характерны	Не характерны	Характерны, мигреноподобные
Головокружения	Не характерны	»	Характерны
Темперамент	Увлекающийся, вспыльчивый, настроение изменчивое	Уравновешенный	Апатичный, склонный к депрессии, ипохондрии
Физическая активность	Повышена по утрам	Достаточная	Понижена
Психическая активность	Рассеянность, отвлекаемость, активность выше вечером	Нормальная	Способность к концентрации хорошая, внимание удовлетворительное, наибольшая активность до обеда
Сон	Беспокойный, короткий	Хороший, спокойный	Глубокий, продолжительный

на чувство нехватки воздуха, сонливость, пониженная физическая активность, избыток массы тела, «мраморность» кожи, цианоз конечностей, зябкость, потливость, повышенная сальность кожи, пониженный аппетит, вестибулопатии, склонность к коллаптоидным и аллергическим реакциям. При объективном исследовании у таких детей обычно выявляют тенденцию к брадикардии, дыхательную аритмию, тахикардию при минимальных нагрузочных пробах, тенденцию к снижению артериального давления.

Преобладание симпатикотонии у детей проявляется повышенной возбудимостью, вспыльчивостью, раздражительностью, рассеянностью, повышенной физической активностью, расстройствами сна, склонностью к похуданию, бледностью и сухостью кожи, склонностью к повышению температуры тела, повышенным аппетитом. Объективно можно определить наличие тахикардии и тенденции к повышению артериального давления.

Нередко родителей больных детей сильно беспокоит длительно сохраняющийся у ребенка *субфебрилитет*. При исключении инфекционного генеза подъемов температуры тела до субфебрильных цифр (отсутствие признаков интоксикации, отрицательная проба с аспирином, отсутствие активности воспалительного процесса и т. д.) данное состояние обычно объясняют нарушениями терморегуляции «центрального» характера, связанными с гипоталамическими расстройствами на фоне НЦД.

Изменения в ЦНС могут усугубляться у больных с НЦД при *нестабильности в шейном отделе позвоночника*, осложняющей процесс кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне. Признаки функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника выявляют при рентгенологическом исследовании (с пробами на сгибание и разгибание головы) у многих детей с НЦД. Формирование феномена нестабильности может иметь различные механизмы. А. Ю. Ратнер считал, что основным механизмом формирования данного состояния является родовая травма, в дальнейшем приводящая к раннему развитию шейного остеохондроза. С позиций широкого понимания НЦД можно предположить, что в генезе нестабильности шейного отдела позвоночника определенную роль играют и приобретенные на более поздних этапах развития изменения соединительной ткани.

Признаки дисфункции пищеварительной системы у детей с НЦД отмечают часто. У значительной части детей возникают жалобы на рецидивирующие боли в животе, тошноту, рвоту, изжогу и отрыжку, склонность к запорам, нарушения аппетита и др. Изменения пищеварительной системы у детей с НЦД обычно представлены комплексом функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: дискинезией желчевыводящих путей; функциональным расстройством желудка, нередко протекающим с гастроэзофагеальным и дуоденогастральным рефлюксами; хроническим поверхностным антральным гастритом (гастродуоденитом); диспанкреатизмом и некоторыми другими нарушениями. Довольно часто при НЦД патологических изменений в органах пищеварительной системы не выявляют, а «гастроэнтерологические» жалобы рассматривают как проявления вегетативной дисфункции (чаще ваготонии).

Признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы — боли в области сердца, шумы в сердце, ощущения «перебоев» сердца, изменения артериального давления и др. у детей с НЦД отмечают часто, но далеко не всегда их можно назвать основными проявлениями заболевания. Среди выявляемых при НЦД нарушений следует отметить: функциональные нарушения ритма и проводимости сердца, нарушения кардиотрофической и кардиотонической функции (гипо- или гиперкинезия миокарда, функциональный шум в сердце), приобретенный пролапс митрального клапана или других клапанов. Весьма характерны для детей с НЦД изменения уровня артериального давления (артериальная гипо- или гипертензия), которые нельзя отождествлять с гипертонической или гипотонической болезнью у взрослых больных, поскольку обычно эти изменения у детей являются транзиторными и могут бесследно исчезнуть на фоне адекватного лечения.

Признаки дисфункции дыхательной системы у детей с НЦД возникают редко. Обычно отмечают затруднения дыхания, одышку при нагрузке, эпизоды бронхообструктивного синдрома и др. Изменения дыхательной системы при НЦД иногда трудно дифференцировать от умеренно выраженных проявлений неатопической бронхиальной астмы. Эпизоды бронхиальной обструкции могут возникать при физической или психоэмоциональной нагрузке, быть

метеозависимыми. Показатели пикфлоуметрии при этих состояниях отличаются лабильностью. При исследовании функции внешнего дыхания (пробы с бронхолитиками) обычно выявляют признаки гиперреактивности бронхов. Нередко у детей с НЦД развивается синдром гипервентиляции. Такие дети жалуются на нехватку воздуха, неудовлетворенность вдохом, часто делают шумные глубокие вздохи.

Признаки дисфункции мочевыделительной системы у детей традиционно в меньшей степени ассоциируют с НЦД. Однако изменения мочевыделительной системы отмечают у многих детей с НЦД (чаще — дисметаболическую нефропатию, доброкачественную микрогематурию, невротическую форму энуреза, стабильную никтурию).

Изменения в системе гемостаза, выявляемые в клинической картине НЦД в виде признаков умеренно выраженного геморрагического синдрома (носовые кровотечения, экхимозы и др.), обычно обусловлены наличием функциональной тромбоцитопатии.

Изменения функции эндокринной системы у больных с НЦД настолько разнообразны, что сегодня говорить о характерных для этого состояния расстройствах еще преждевременно. Выявляемые при НЦД нарушения индивидуальны и зависят от конституциональных особенностей реактивности рассматриваемых систем. У некоторых больных с НЦД отмечают изменения показателей нейрогуморальной регуляции (увеличение содержания адренокортикотропного гормона, вазопрессина, ренина, альдостерона), ухудшение стресс-защитной системы организма (снижение уровня β -эндорфина при астеническом синдроме); у других больных — нарушения функции тиреоидной системы (снижение уровня тироксина у больных с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией) и т. д. Гормоны реализуют свои эффекты на «подсегментарном» уровне и во взаимодействии с медиаторными системами существенно влияют на состояние микроциркуляции.

Перечисленные нозологические формы, синдромы и симптомы не охватывают всего многообразия изменений, характерных для детей с НЦД. Особенностью детей с НЦД является наличие выраженной *полисиндромности* клинической симптоматики, свидетельствующей об одномоментном вовлечении в патологический процесс многих органов и систем. Чем многообразнее клинические проявления НЦД, тем в большей степени они обусловлены «системностью» поражения и влиянием неврологических расстройств.

По нашим данным, в целом, у детей с НЦД преобладают жалобы, указывающие на поражение пищеварительной системы (41,8%). Затем, по частоте встречаемости, следуют жалобы, свидетельствующие о возможном поражении нервной (35,8%), сердечно-сосудистой (10,9%), дыхательной (6,6%) и мочевыделительной систем (4,9%). При комплексном обследовании в данной группе детей устанавливают большое количество диагнозов, отражающих заболевания различного генеза (функционального, инфекционного, органического). При этом сохраняется тенденция количественного преобладания изменений пищеварительной системы (56,8%) над частотой поражений

остальных систем: нервной (24,2%), сердечно-сосудистой (6,2%), дыхательной (6,2%) и мочевыделительной (6,7%). У 54,5% детей выявляют различные очаги хронической инфекции. Лишь у 38,6% детей диагноз НЦД расценивают как основной, когда не удается выявить «морфологический субстрат», который позволил бы достоверно связать клиническую симптоматику с конкретными морфологическими изменениями в организме.

Течение НЦД может быть:

- *эпизодическим* — с периодически возникающей клинической симптоматикой, без вегетативных кризов и синкопальных состояний;
- *перманентным* — с постоянной клинической симптоматикой различной степени выраженности, без вегетативных кризов и синкопальных состояний;
- *пароксизмальным* — с периодически возникающими вегетативными кризами (ваго-инсулярными, симпатико-адреналовыми или смешанного типа), либо с эпизодами синкопальных состояний.

Ваго-инсулярные кризы чаще возникают у детей младшего возраста. Предвестниками криза являются ухудшение самочувствия, настроения ребенка, появление дурноты. Дети жалуются на сильные схваткообразные боли в животе, головные боли, нехватку воздуха. Отмечают вздутие живота, повторные позывы на дефекацию, рвоту, брадикардию, экстрасистолию, снижение артериального давления и температуры тела. Приступ может длиться несколько часов.

Симпатико-адреналовые кризы чаще возникают у детей старшего возраста и характеризуются сильной головной болью, сердцебиением, бледностью кожных покровов, повышением артериального давления, появлением страха смерти. Приступ обычно длится недолго, заканчивается обильным мочеиспусканием и сном.

Ваго-инсулярные и симпатико-адреналовые кризы у детей могут возникать поочередно или носить *смешанный* характер.

Часто у детей с НЦД отмечают *обмороки (синкопе, синкопальные состояния)*. В настоящее время описаны семь патогенетических вариантов синкопальных состояний:

- *рефлекторные* (обусловленные невrogenными влияниями — вазовагальные, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, болевые, ситуационные);
- *кардиогенные* (структурные изменения сердца, расстройства сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца);
- *при ортостатической гипотензии*;
- обусловленные *недостаточностью мозгового кровообращения* в вертебрально-базилярном бассейне (ишемия ствола мозга, вертебрально-базилярная недостаточность, подключичный синдром обкрадывания, базилярная мигрень, синдром Унтерхарншейдта);

- *дисметаболические* (гипогликемия, гипоксия, анемия, гипокапния при гипервентиляционном синдроме);
- *психогенные* (истерия, панические атаки, эмоционально-стрессовые реакции);
- обусловленные *воздействием экстремальных факторов* (гипоксические, статокINETические, гиповолемические, гипербарические, интоксикационные, гравитационные, гипертермические, гиперкапнические, после физических нагрузок).

Обмороки при НЦД могут быть обусловлены любым из перечисленных патогенетических вариантов. Однако у детей они чаще рефлекторные и связаны с острой ишемией в области ствола головного мозга на фоне повышения холинергической активности. При этом состоянии внезапно нарушается сознание ребенка, появляются холодный пот, мышечная гипотония, бледность кожных покровов. Обмороки могут развиваться на фоне нормального артериального давления при резком замедлении частоты сердечных сокращений (*вагальный тип*) и на фоне снижения артериального давления при нормальной или даже увеличенной частоте сердечных сокращений (*вазовагальный тип*). Иногда на фоне обморока у детей развивается судорожный синдром.

Диагноз

Наличие у ребенка признаков вегетативной дисфункции не может являться основным критерием НЦД. Преобладание «тонуса» того или иного отдела ВНС нельзя рассматривать в отрыве от конституционально-возрастных особенностей реактивности ребенка. Кроме того, дисфункция ВНС может носить и транзиторный характер после перенесенного острого заболевания (*астено-вегетативный синдром*). Важную роль в постановке правильного диагноза играют длительное наблюдение за больным в динамике и оценка эффективности назначенных лечебных мероприятий.

Основной диагностический критерий НЦД — наличие жалоб и признаков, свидетельствующих о длительно сохраняющемся нарушении общего состояния ребенка (дизадаптации) в определенных условиях окружающей среды и о вовлечении в патологический процесс нервной и других систем.

У детей с НЦД резко снижено «качество жизни». Эти дети бесконечно посещают врачей, формируя психологическую зависимость от системы здравоохранения и от своей «болезни», характеризующейся полисимптомностью и полиморфизмом.

Уточняющими диагностическими критериями являются:

- наличие семейно-генетической предрасположенности к НЦД;
- наличие длительно протекающего патологического процесса (функционального характера), затрагивающего, как правило, несколько систем органов и характеризующегося относительно благоприятным течением с периодами обострений и ремиссий;

- наличие признаков вегетативной дисфункции;
- наличие лабильности артериального давления с тенденцией к формированию артериальной гипо- или гипертензии;
- наличие полиморфности клинической симптоматики;
- наличие функциональных расстройств различных органов и систем, выявляемых лабораторно-инструментальными методами исследования в покое и (или) при нагрузочных пробах;
- отсутствие органической патологии, протекающей со сходной клинической симптоматикой (для первичной НЦД).

Исходя из представленных критериев, понятно, что процесс постановки диагноза НЦД требует целого комплекса клинико-лабораторного обследования. При этом самые разнообразные симптомы и синдромы пытаются увязать в единую цепь патологических процессов и проявлений.

При постановке диагноза НЦД необходимо применять четкий алгоритм действий.

I. Всех детей с НЦД необходимо проконсультировать с *детским психоневрологом*. Целесообразно использовать метод семейного подхода к диагностике психоневротических расстройств, заключающийся в обследовании не только ребенка, но и всех оказывающих на него влияние членов семьи.

II. Дети с НЦД должны быть осмотрены и обследованы *детским невропатологом* с целью выявления наличия возможных неврологических расстройств. В рамках данного обследования существенную помощь могут оказать:

- *нейрофизиологические исследования* и, в первую очередь, *электроэнцефалография* для выявления изменений функции головного мозга (по функциональному или органическому типу), признаков дисфункции срединных структур головного мозга, пароксизмальной или эпилептической активности и др.;
- *нейросонография* для выявления нарушений архитектоники головного мозга (дилатации желудочков, смещения срединных структур, признаков внутричерепной гипертензии и др.);
- *доплерография сосудов головного мозга и шеи* для выявления аномалий сосудов, расстройств (ассиметрий) кровотока, признаков вертебрально-базиллярной недостаточности и др.;
- *рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника* для выявления изменений в области турецкого седла, признаков внутричерепной гипертензии, признаков ювенильного остеохондроза, дисплазии шейных позвонков, функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника (смещение позвонков при функциональных пробах на сгибание и разгибание головы) и др.;
- *магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга* (по показаниям) для выявления морфологических изменений ЦНС, исключения объемных образований (опухолей, кист, аневризм) и др.;

— *осмотр офтальмолога* (исследование глазного дна, определение остроты и полей зрения и др.).

III. Детям с НЦД необходимо провести тщательное и комплексное *соматическое обследование* в условиях педиатрического стационара для решения вопроса о наличии у них хронических заболеваний, способных провоцировать нейроциркуляторные расстройства, для уточнения диагноза НЦД, характера реактивности ВНС и выраженности функциональных нарушений. Принципы соматического обследования и диагностические методики описаны в соответствующих главах учебника.

Методика исследования *функции ВНС* включает изучение трех основных ее параметров: исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) — более или менее стабильное состояние вегетативных показателей в период «относительного покоя» (расслабленного бодрствования). Оценку ИВТ проводят на основании данных анамнеза и клинико-лабораторного исследования. Полезную информацию можно также получить при использовании специальных анкет, диагностических таблиц (см. табл. 202) и расчете различных коэффициентов. ИВТ описывают как симпатический (симпатикотония), парасимпатический (ваготония) или смешанный (эйтония).

Вегетативная реактивность (ВР) — вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения. При оценке ВР необходимо учитывать «закон исходного уровня» — чем выше исходный вегетативный тонус (чем более выражена тенденция к симпатикотонии), тем в более деятельном и напряженном состоянии находится система или орган, тем меньший ответ возможен при действии возмущающих стимулов. Если исходный уровень резко изменен, то возмущающий агент может вызвать «парадоксальную» (антагонистическую) реакцию. Методами исследования ВР являются: физические пробы (холодовая и тепловая пробы, воздействие на рефлексогенные зоны, оценка клиностатического и ортостатического рефлексов и др.); фармакологические пробы (адреналин, атропин, гистамин, инсулин и др.). ВР может быть нормальной, гиперсимпатической, асимпатической.

Вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) — поддержание оптимального уровня функционирования ВНС, обуславливающего адекватную нагрузку деятельность органов, систем и организма в целом. Характер ВОД позволяет судить об адаптивных возможностях организма. Для оценки ВОД используют пробы с дозированной физической нагрузкой, клиноортостатическую пробу, моделирование умственных и эмоциональных напряжений. Полученные данные интерпретируют как нормальное ВОД (сдвиги такие же, как в контрольной группе), избыточное ВОД (сдвиги интенсивнее, чем в контрольной группе), недостаточное ВОД (сдвиги менее выражены, чем в контрольной группе).

В настоящее время существует большое количество методик исследования ИВТ, ВР и ВОД (включая и компьютерные программы). В клинической

практике наиболее широкое распространение получили кардиоинтервалография и клиноортостатическая проба, позволяющие с определенной долей достоверности судить о состоянии ВНС.

Кардиоинтервалография (КИГ) — это метод регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его variability, как индикатора адаптационно-компенсаторной деятельности целостного организма. КИГ представляет собой непрерывную запись не менее 200 кардиоциклов (интервалов R-R) в одном из отведений ЭКГ (желательно — в отведении aVF).

Комплексным показателем, отражающим степень централизации управления сердечным ритмом, является *индекс напряжения* (Р. М. Баевский), который рассчитывают по формуле:

$$\text{ИН (индекс напряжения)} = \frac{A M_o}{2 \times \Delta X \times M_o},$$

где M_o (мода) — значение наиболее часто встречающегося интервала R-R (с);
 $A M_o$ (амплитуда моды) — количество интервалов R-R, соответствующих значению M_o (%);

ΔX (вариационный размах) — диапазон колебаний значений интервала R-R (с).

При стандартном проведении КИГ (100 кардиоциклов лежа после 15-минутного отдыха и 100 кардиоциклов стоя после перехода в вертикальное положение), имеют возможность рассчитать соответствующие ИН и их соотношение. ИН в горизонтальном положении (в покое) характеризует ИВТ, а отношение ИН в вертикальном положении к ИН в горизонтальном положении отражает ВР (табл. 203 и 204).

Клиноортостатическая проба (КОП) позволяет оценить ВОД, а также — судить о ВР. В положении ребенка лежа определяют частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление. Эти параметры у ребенка определяют:

Таблица 203

Оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии

ИН в покое (ИВТ)	Вегетативная реактивность		
	Асимпатическая	Нормальная	Гиперсимпатическая
Менее 30 (ваготония)	< 1	1 – 3	> 3
30 – 60	< 1	1 – 2,5	> 2,5
61 – 90	< 0,9	0,9 – 1,8	> 1,8
Более 90 (симпатикотония)	< 0,7	0,7 – 1,5	> 1,5

Таблица 204

Индексы напряжения у здоровых детей ($M \pm m$)

(Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер, 1987)

Возраст (годы)	1–3	4–7	8–10	11–13	14–15
ИН в покое	134 ± 17,7	94 ± 15,0	57 ± 11,0	82 ± 10,0	39 ± 6,6

Таблица 205

Показатели нормальной клиноортостатической пробы

(Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер, 1987)

Показатели	Исходные значения	Динамика
Частота сердечных сокращений – ЧСС (в мин)	Менее 75	Не более 40%
	75–90	Не более 30%
	Более 90	Не более 20%
Систолическое артериальное давление – САД (мм рт. ст.)	Менее 90	От +5 до +20
	90–115	От 0 до +15
	Более 115	От 0 до +10
Диастолическое артериальное давление – ДАД (мм рт. ст.)	Менее 60	От +5 до +20
	60–75	От 0 до +15
	Более 75	От 0 до +10

- при переходе в вертикальное положение;
- ежеминутно в течение 10 мин ортостаза;
- при возвращении в горизонтальное положение;
- ежеминутно в течение 4 мин клиностаза (либо до тех пор, пока показатели не нормализуются).

Показатели, соответствующие нормальной КОП, представлены в табл. 205.

Н. А. Белоконь и М. Б. Кубергер (1987) выделяли 5 патологических вариантов КОП: с избыточным включением симпатико-адреналовой системы (гиперсимпатикотонический), с недостаточным включением симпатико-адреналовой системы (асимпатикотонический, гипердиастолический), смешанные варианты (симпатикоастенический, астеносимпатический).

1. *Гиперсимпатикотонический вариант* — более резкое повышение САД, ДАД и ЧСС (гиперадаптация).
2. *Гипердиастолический вариант* — изолированный избыточный подъем ДАД при неизменном или даже уменьшающемся САД, увеличение ЧСС (дезадаптивный тип реакции).
3. *Асимпатикотонический вариант* — САД и ДАД не изменяются или даже падают, ЧСС нормальная или увеличивается (гипоадаптация).
4. *Симпатикоастенический вариант* — после перехода в вертикальное положение признаки гиперадаптации, на 3–6-й минуте признаки гипоадаптации.

5. *Астеносимпатический вариант* — после перехода в вертикальное положение признаки гипoadаптации, а затем — гиперadaптация.

Комбинированное проведение КИГ и КОП дает возможность одновременно получить информацию о всех основных параметрах состояния ВНС. Однако необходимо особо подчеркнуть, что на результаты этих проб существенное влияние могут оказывать эндогенные и экзогенные факторы (психоэмоциональный статус ребенка, метеорологические условия, правильность соблюдения протокола исследования и др.). Адекватная оценка состояния ВНС возможна лишь при анализе всего комплекса клинико-функциональных данных.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику при НЦД проводят с любым заболеванием (соматическим, инфекционным или неврологическим), которое может скрываться под маской генерализованных функциональных расстройств. Для этого по показаниям используют весь спектр диагностических возможностей, имеющихся в наличии. Следует подчеркнуть, что основной смысл диагностического поиска при НЦД должен состоять в том, чтобы превратить «первичную» НЦД во «вторичную» (то есть — найти причину данного состояния).

- Решение вопроса о *первичности-вторичности НЦД* представляет значительные трудности. Далеко не всегда бывает возможным четко определить, является ли НЦД следствием конкретного патологического процесса. В этих случаях помощь врачу могут оказать длительное наблюдение за больным, анализ эффективности проводимой терапии, оценка выраженности доминирующей клинической симптоматики и ее динамика.
- *Астеновегетативный синдром* в момент обследования больного по клинической симптоматике трудно отличить от НЦД. В отличие от последних, астеновегетативные расстройства возникают после перенесенного острого заболевания и имеют транзиторный характер. Длительное течение у ребенка астеновегетативного синдрома (более 2–3 мес) позволяет заподозрить у него наличие НЦД.
- *Неврозы* у детей относят к функциональным расстройствам нервной системы. Для них характерна психогенная природа возникновения, обратимость патологических симптомов, преобладание в клинической картине эмоционально-аффективных расстройств.
- *Неврастению* встречают у соматически ослабленных и перегруженных дополнительными занятиями детей школьного возраста. Для этого состояния характерны повышенная раздражительность, несдержанность, гневливость, различные расстройства сна, неусидчивость, двигательная расторможенность.
- Для *истерии* характерны не только соматовегетативные и моторные, но и сенсорно-аффективные расстройства. В их возникновении ведущая роль принадлежит механизму «условной приятности» или желательности

сти для больного данных расстройств. Клинические проявления при этом состоянии многообразны — от гиперестезии, парезов, параличей, афонии до развернутых припадков с выразительными движениями.

- *Невроз навязчивых состояний* проявляется разнообразными навязчивыми явлениями — в виде движений, действий, страхов, мыслей и т. д.

Диагноз при всех вариантах невротического изменения личности ребенка, как и его лечение, является прерогативой детского психоневролога.

Лечение и профилактика

Лечение и профилактика НЦД у детей — проблема не только медицинская, но и социальная. Без создания оптимальной среды обитания ребенка, нормализации его «стиля жизни», когда бы воздействие дезадаптирующих факторов свелось к минимуму, трудно ожидать полного излечения от нейроциркуляторных расстройств. Родители, педиатр, детский психоневролог, социальный работник — вот та минимальная бригада, которая могла бы обеспечить адекватное наблюдение и лечение ребенка с НЦД.

Существуют разнообразные методы лечения НЦД, и подбирают их с учетом *индивидуальных особенностей* течения заболевания у каждого конкретного ребенка. Во многом терапия зависит от характера сформированного «порочного круга» и должна быть направлена на восстановление нарушенных функциональных связей.

Основные принципы и подходы к терапии и профилактике НЦД у детей можно сформулировать следующим образом.

1. Использование минимального набора медикаментозных средств и перенос акцента на немедикаментозные естественные методы терапии — основной принцип лечения НЦД у детей.

К немедикаментозным методам лечения можно отнести налаживание оптимальной среды обитания, включающее нормализацию семейно-бытовых условий (образа жизни семьи), режима, диеты, оптимализацию физических и психоэмоциональных нагрузок. Эти действия одновременно способны и профилактировать некоторые формы НЦД.

- *Охранительный режим.* Распорядок дня (в соответствии с индивидуальными и возрастными особенностями ребенка) необходимо сбалансировать адекватными затратами на труд и отдых. Важно строго соблюдать правильное соотношение сна и бодрствования. Целесообразно избегать гиподинамии, психоэмоциональных и физических перегрузок, стресса, вредных привычек (курение, токсикомания и др.). Полезна дозированная физическая нагрузка (без соревнований) в виде ходьбы, плавания; прогулок на велосипеде, на лыжах и коньках; настольного тенниса, бадминтона и т. п.
- *Диета* при НЦД должна быть индивидуальной и включать соответствующий возрасту набор основных пищевых ингредиентов: белков, жиров,

углеводов, минеральных веществ, витаминов и т. д. Ребенок не должен переедать. Пищу необходимо давать чаще и более мелкими порциями. Желательно исключить кофе, крепкий чай, шоколад, копчености, острые блюда (особенно у детей с преобладанием симпатикотонии), консервированные продукты (промышленного консервирования); умеренно ограничить потребление жидкости и соли, жирных сортов мяса, мучных изделий, сладкого; увеличить поступление в организм солей калия и магния (свежие фрукты и овощи, изюм, курага, чернослив; гречневая, овсяная и пшеничная каши) и ненасыщенных жирных кислот (растительное масло).

- *Психологический климат в семье* играет чрезвычайно важную роль в успехе проводимых лечебных мероприятий. Часто родители потенцируют заболевание ребенка, прислушиваясь к его жалобам и неадекватно реагируя на обстоятельства. Ипохондрический склад характера матери довольно быстро формирует психологический тип «юного инвалида». В этом случае показан курс *семейной психотерапии*.
- *Психотерапевтическое воздействие на ребенка*. Ребенка с НЦД необходимо отвлечь от его «болезни», не дать ему возможности замкнуться в тесном круге своей неполноценности и болевых ощущений. Тактичная и правильно построенная беседа врача с ребенком должна преследовать цели разъяснения ему основных механизмов его заболевания, доказательства благоприятности прогноза. Внушение мысли, что временные трудности в жизни переживает каждый человек, может оказать определенную пользу. Следует подчеркнуть, что НЦД является тем заболеванием, при котором, как ни при какой другой болезни, важно завоевать доверие ребенка, чтобы действительно ему помочь. Поиск подходящего хобби для больного с НЦД также должен стать задачей не только для родителей, но и для лечащего врача.
- *Лечебный массаж* (курсами по 15–20 сеансов) желателен всем детям с НЦД. При выраженном синдроме вегетативной дисфункции назначают сегментарный массаж области позвоночника и шейно-воротниковой зоны; при артериальной гипотензии — массаж нижних конечностей и живота.
- *Лечебная физкультура*. Применяют комплексы общеоздоровительного характера в сочетании с закаливающими процедурами.
- *Рефлексотерапию* (электропунктура или прессация активных точек, точечный массаж с помощью гелий-неонового лазерного луча и др.) проводят ежедневно или с промежутком в 1–2 дня тремя курсами с интервалом в 1 мес.
- *Физиотерапевтические процедуры*. Применяют электросон. При НЦД с преобладанием ваготонии рекомендуют электрофорез 5% раствора кальция хлорида, 1% раствор кофеина натрия-бензоата, эфедрина гидрохлорида или мезатона по воротниковой методике или по методике ионных

рефлексов по Щербаку. Показано общее УФО в постепенно возрастающих дозах (от $1/4$ до 2 биодоз) курсом 15–20 сеансов в сочетании с аэроионотерапией. При *НЦД с преобладанием симпатикотонии* используют гальванизацию по рефлекторно-сегментарной методике или диатермию синокаротидной зоны, электрофорез по Вермилю или на воротниковую зону 5% раствора натрия бромида, 4% раствора магния сульфата, 2% раствора эуфиллина, 1% раствора папаверина гидрохлорида. При *НЦД со смешанным типом вегетодистонии* назначают электрофорез 1% раствора новокаина и 0,2% раствора йодистого калия по глазнично-затылочной методике, а также эндоназальный электрофорез 2% раствора новокаина. Кроме этого, применяют переменное магнитное поле на воротниковую зону, бегущее импульсное магнитное поле на область сердца и симпатических ганглиев грудного отдела позвоночника, водные процедуры (ванны с добавками, душ Шарко, веерный и циркулярный души и др.), термоконтрастные процедуры (контрастный душ, сауна и др.).

Весь комплекс немедикаментозных методов лечения необходимо проводить под контролем соответствующих специалистов.

II. Лечение должно быть комплексным: по возможности этиологическим, патогенетическим и, при необходимости, симптоматическим.

Этиологическое лечение при НЦД направлено на предотвращение действия дезадаптирующих факторов. Очевидно, что изменить, например, генетическую предропределенность или затормозить развитие ребенка в настоящее время невозможно. В этих случаях в большей степени используют профилактические мероприятия. При выявлении у ребенка, например, причины хронического стресса, врачу открывается возможность для этиотропного лечения НЦД. Часто санирование очага инфекции или успешная терапия основного соматического (инфекционного) заболевания приводит к стиханию клинической симптоматики НЦД, причем, иногда даже без лечения самой НЦД.

Патогенетическое лечение, наряду с комплексом немедикаментозных лечебных мероприятий, может включать и *медикаментозную терапию*. Арсенал лекарственных средств, используемых при лечении НЦД, огромен. Поэтому следует остановиться лишь на тех препаратах и направлениях лечения, которые чаще применяют у детей.

Фитотерапию назначают: 1) с целью достижения седативного эффекта (валериана, пустырник, пион, полевой хвощ и др.); 2) спазмолитического эффекта (мята, фенхель и др.); 3) общеукрепляющего эффекта (черная смородина, крапива двудомная, земляника лесная, черника, брусника, рябина, малина, шиповник и др.); 4) тонизирующего эффекта (адаптогены — женьшень, левзея, заманиха, аралия, элеутерококк, лимонник, золотой корень, солодка и др.); 5) эффекта укрепления стенки сосуда (рута, тысячелистник, рябина черноплодная и др.). Растения дают в виде настоев, отваров, но чаще — официальных настоев в дозе 1 капля на 1 год жизни. У детей с выраженной ваготонией хорошо себя зарекомендовали желудочные капли (настойка валерианы

— 4 части, мяты — 3 части, полыни — 2 части, красавки — 1 часть) по 1 капле на 1 год жизни в сочетании с экстрактом элеутерококка по 1 капле на 1 год жизни, курсом 2–3 мес весной и осенью. Общая продолжительность курса фитотерапии должна составлять не менее 4+6 мес с перерывами через каждые 1–1,5 мес на 7–10 дней (прерывистые курсы).

Витаминотерапия показана всем детям с НЦД. Обычно используют витаминно-минеральные комплексы с широким спектром составляющих их компонентов (см. табл. 29).

Транквилизаторы назначают при неэффективности фито- и витаминотерапии и при НЦД с выраженным преобладанием симпатикотонии. При «гиперстенической симптоматике» с артериальной гипертензией целесообразны «малые транквилизаторы»: мепробамат (мепротан) в дозе в возрасте 3–8 лет по 0,1–0,2 г, 8–14 лет — 0,2 г, 2–3 раза в день после еды внутрь; седуксен 0,002–0,005 г, 1–2 раза в день внутрь; тазепам (нозепам), феназепам. При «гипостенических состояниях» с артериальной гипотензией используют грандаксин, седуксен (в малых дозах), мезапам (рудотель) 1–2 мг/кг/сут в два приема (утром и днем). Курсы лечения транквилизаторами обычно не превышают 1 мес.

Нейролептики используют при неэффективности транквилизаторов у детей с преобладанием симпатикотонии и для лечения стойких кардиалгий. Применяют френолол по 5–15 мг/сут, соннапакс детям дошкольного возраста по 10–20 мг/сут, школьного возраста — по 20–30 мг/сут. Препараты назначают утром и днем, курсом 1–2 мес.

Антидепрессанты и психостимуляторы (при ваготонии) назначают редко и только по строгим показаниям после консультации с психоневрологом.

Симпатолитики можно использовать при выраженной симпатикотонии. Иногда назначают пирроксан по 0,007–0,015 г внутрь, 2–3 раза в день.

Вегетотропные средства применяют у детей со смешанным типом вегетативной дистонии. Рекомендуют беллоид, беллатаминал (белласпон) по $\frac{1}{2}$ –1 таблетке, 2–3 раза в день курсом 1 мес.

Ноотропные препараты обычно используют у детей с НЦД на фоне резидуально-органического поражения ЦНС. Пирацетам (ноотропил) назначают внутрь из расчета 20–40 мг/кг в сутки, в 2–3 приема, курсом 14–30 дней и повторными курсами через 1–3 мес. Аминалон (гаммалон) назначают внутрь в суточной дозе детям 1–3 лет — 0,25–1 г, 4–6 лет — 0,5–2 г, старше 5 лет — 1–3 г. Суточную дозу делят на 3 приема. Курс лечения — от 2 нед до 4 мес. Пикамилон назначают внутрь 2–3 раза в день, в разовых дозах детям до 1-го года — по 0,01 г, до 3 лет — по 0,015 г, 3–5 лет — по 0,025 г, после 5 лет — по 0,025–0,2 г., курсом 1–3 мес. Пантогам и фенибут назначают внутрь 2–3 раза в день в разовых дозах детям до 1 года — по 0,01 г, до 3 лет — по 0,015 г, 3–5 лет — по 0,025 г, после 5 лет — по 0,025–0,2 г., курсом 1–3 мес.

Вазоактивные препараты используют для улучшения микроциркуляции и часто сочетают с ноотропами. В педиатрической практике обычно назначают внутрь циннаризин (стугерон) по 0,012–0,025 г, трентал по 0,03–0,1 г, кавинтон по 0,0015–0,005 г, 2–3 раза в сутки, курсами 1–2 мес.

В последние годы появились комбинированные препараты, примером которых может служить инстенон, оказывающие положительное действие одновременно на лимбико-ретикулярный комплекс, систему циркуляции и трофику головного мозга у взрослых с различными формами энцефалопатий. Имеются сообщения об успешном использовании этих препаратов и у детей.

Медикаментозная терапия при НЦД включает широкий комплекс препаратов, обеспечивающих нормализацию функции систем, пораженных патологическим процессом. В рамках этой терапии применяют самые разнообразные средства в зависимости от особенностей клинического течения НЦД (дегидратационная терапия, кардиотрофическая терапия, антацидные средства, спазмолитические препараты и т. д.).

Следует отметить, что использование в терапии НЦД только вегетотропных средств, действие которых направлено на коррекцию функции ВНС, не всегда оправдано, поскольку вегетативные расстройства часто являются лишь отражением нейроциркуляторных нарушений и не имеют самостоятельного патологического значения.

Симптоматическое лечение при НЦД преследует цель облегчить течение заболевания и купировать неприятные ощущения ребенка, главным образом — болевые. Лечение это — эпизодическое, оно не должно становиться систематическим.

Для купирования *симпатико-адреналового криза* используют седуксен, анаприлин, пирроксан в возрастных дозировках. При *ваго-инсулярном кризе* показано введение небольших доз атропина.

При *обмороке* больного укладывают горизонтально с опущенным головным концом кровати, освобождают от стесняющей одежды, обеспечивают свободный доступ свежего воздуха, согревают грелками, к носу подносят ватку, смоченную нашатырным спиртом, обрызгивают лицо холодной водой. При стойком обмороке подкожно вводят 10% раствор кофеина, кордиамин, 5% раствор эфедрина.

III. Комплексное лечение должно быть систематическим и длительным. Это не означает, что ребенок должен длительно получать лекарственные препараты (см. основной принцип). Курсы медикаментозной терапии, при необходимости, можно чередовать, но в промежутках между ними целесообразно использовать весь набор немедикаментозных средств. Лечение НЦД в стационаре без соответствующих мероприятий после выписки не может привести к положительным результатам.

IV. Необходимо обеспечить максимально возможную профилактику обострений НЦД. Следует учитывать индивидуальную сезонность обострений, индивидуальную реакцию на воздействие факторов внешней среды, возможность обострения НЦД на фоне острого заболевания и т. д. Интенсификация терапии в «периоды риска» может уменьшить частоту обострений НЦД, что положительно скажется на психологическом фоне ребенка и улучшит течение заболевания.

Успешное лечение больного человека зависит от искусства врача. Особенно это относится к лечению ребенка с НЦД. Основная задача врача при лечении детей с НЦД состоит в том, чтобы найти адекватный баланс между лечебными «словом и делом». Следует признать, что задача эта непростая...

Прогноз

Подводя итог, необходимо еще раз отметить, что НЦД — это обобщающий термин, который в настоящее время объединяет группу состояний, синдромов и заболеваний, протекающих с клиническими комплексами генерализованных функциональных расстройств.

В большинстве случаев НЦД у детей можно рассматривать как *состояние*, отражающее особенности этапов развития ребенка в условиях современной окружающей среды, то есть НЦД — «болезнь развития», транзиторное состояние дизадаптации.

Если симптомокомплекс НЦД развивается на фоне конкретного заболевания, то есть НЦД вторична, ее можно интерпретировать как *синдром*.

И, наконец, первичную НЦД по клиническому статусу можно считать *заболеванием* и применять к ней такие же подходы, как и к большинству нозологических форм.

Прогноз для жизни при НЦД, как правило, благоприятный. Однако прогнозировать полное излечение достаточно трудно, поскольку течение НЦД во многом зависит от характера и выраженности патологических изменений, масштаба функциональных нарушений, адекватности назначенной терапии. У большинства больных детей клиническая симптоматика нейроциркуляторных расстройств стихает по мере выхода их из «критических» периодов развития. У части детей формируются хронические функционально-воспалительные заболевания различных органов и систем.

На основании катамнестических наблюдений получены данные, свидетельствующие о том, что НЦД у детей существенно повышает риск развития таких заболеваний взрослого возраста, как гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца и сосудистые заболевания головного мозга.

Глава 20

НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ

Сон — это естественное, регулярное, периодическое состояние отдыха сознания и тела, при котором глаза, как правило, закрыты, отсутствуют или незначительно присутствуют сознание и произвольные движения и возникают преходящие сновидения. Необходимо отметить, что в русском языке слово «сон» употребляют для описания как собственно состояния сна, так и сновидения, поэтому в дальнейшем эти два понятия будут рассматриваться отдельно. В большинстве источников сон рассматривают как составную часть биоритма «сон-бодрствование». Ритм «сон-бодрствование» относится к циркадным (суточным) ритмам и имеет диапазон от 22 до 26 ч. С точки зрения биоритмологии сон и бодрствование являются взаимосвязанными процессами одного биоритма и снижение уровня бодрствования закономерно ведет к более поверхностному и беспокойному сну.

Классификация стадий сна

Стадия I соответствует периоду засыпания и характеризуется низковольтной нерегулярной активностью на электроэнцефалограмме. Стадия II соответствует легкому, поверхностному сну, проявляется «сонными» веретенами и K-комплексами на ЭЭГ. Для стадии III характерно наличие веретен сна и появление высокоамплитудных медленных волн; для стадии IV, соответствующей глубокому сну — преобладание высокоамплитудных медленных волн. Последние 2 стадии называют *медленным, спокойным, синхронизированным, ортодоксальным сном*. Наконец, выделяют особую, *быструю, активную, десинхронизированную, парадоксальную* стадию сна, которая характеризуется низковольтной нерегулярной активностью на ЭЭГ и быстрыми движениями глазных яблок (*rapid eyes' movements — REM-фаза*). Особенности ортодоксального и парадоксального сна представлены в табл. 206.

Онтогенез сна у детей в соответствии с представленными выше ЭЭГ-стадиями сна по А. Н. Шеповальникову (1971) показан на рис. 135.

Отличия сна грудных детей и взрослых представлены в табл. 207.

Различия ЭЭГ сна и бодрствования обычно возникают на 36-й неделе гестации, дальнейшее созревание ЭЭГ сна идет быстрее, чем ЭЭГ бодрствования. Из-за отсутствия «веретен сна» до 15 мес постнатальной жизни у грудных детей трудно дифференцировать переход от дремоты к глубокому сну.

Сон — это *активный ритмический нейронный процесс*. Представления о сне как «разлитом торможении коры головного мозга» в настоящее время несо-

Таблица 206

Признаки ортодоксального и парадоксального сна человека

(по А. Ц. Гольбину, 1979; с изменениями и сокращениями)

Показатели	Ортодоксальный сон	Парадоксальный сон
ЭЭГ	Медленные волны	Пилообразные волны амплитудой 6–8 мкВ
Моносинаптический рефлекс (Н-рефлекс)	Нормальный	Снижен*
ЭМГ мышц шеи и подбородка	Нормальная	Снижена
Движения глаз	Медленные маятникообразные	Быстрые
Зрачки	Средней величины	Сужены
Сердцебиения	Дыхательная аритмия	Резкая аритмия, экстрасистолии
Дыхание	Брадикапноз, апноэ	Тахипноз, аритмичное апноэ, синхронизированное с быстрым движением глаз
Потребность в O ₂	Минимальная	Максимальная
Содержание СО ₂ в крови	Максимальное	Минимальное
Мозговой кровоток	Снижен	Увеличен
Ректальная температура	Снижена	Повышена
Общее потоотделение	Максимальное	Непостоянно уменьшено
Потоотделение ладоней	Отсутствует	Усилено
Кожно-гальваническая реакция (КГР)	Усилена	Отсутствует
Эрекция	Отсутствует	Отмечается
Внутричерепное давление	Снижено	Повышено
Симптом Бабинского	Отмечается	Отсутствует
Порог пробуждения	Высокий	Низкий
Сновидения	Редкие	Частые
Движения тела	Характерны	Малохарактерны
Сногворения	То же	То же
Судорожная активность, озноб, одышка	Усиливаются	Подавляются

* Уменьшение или увеличение показателя рассматривают относительно бодрствования.

Таблица 207

Отличия сна грудных детей и взрослых

(по Anders T. F. с соавт., 1992, с изменениями)

Параметр сна	Грудные дети	Взрослые
Отношение ПС:ОС*	1 : 1	1 : 4
Периодичность фаз сна	50–60 мин ПС — цикл ОС	90–100 мин ПС — цикл ОС
Начало сна	ПС	ОС
Временная организация фаз сна	ПС–ОС примерно равномерно распределен через весь сон	III–IV фазы ОС преобладают в первой трети ночного сна; ПС — в последней трети

* ПС — парадоксальный сон; ОС — ортодоксальный сон.

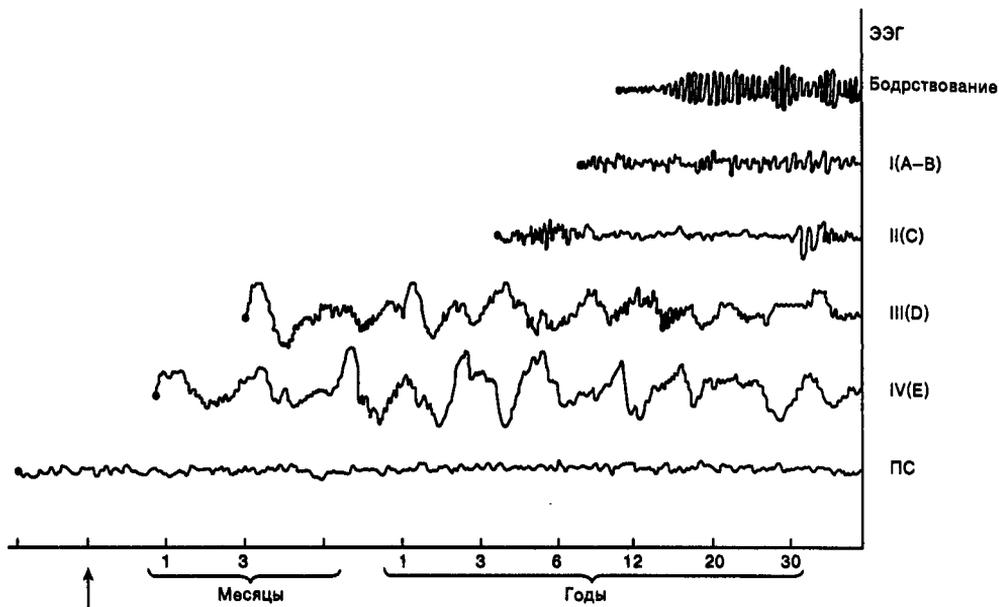


Рис. 135. Формирование электроэнцефалографических стадий сна в онтогенезе [Шеповальников А.Н., 1971].

стоятельны, и процессы, происходящие в различных отделах головного мозга, достаточно противоречивы.

Так, в соответствии со схемой D. J. McGinty и соавт. (1974) в фазу медленного сна частота импульсной активности нейронов снижается (по сравнению с бодрствованием) в различных отделах коры (зрительной, двигательной, ассоциативной), ряде отделов лимбико-гипоталамических структур (передний гипоталамус, гиппокамп) и ствола мозга (дорсальное ядро шва, медиальная ретикулярная формация), однако повышается в миндалине, вентромедиальном ядре гипоталамуса. В фазу парадоксального сна частота импульсной активности повышается в большинстве корковых структур, переднем гипоталамусе, гиппокампе, дорсальном ядре шва и голубом пятне, однако снижается в миндалине и вентромедиальном ядре гипоталамуса. Согласно концепции O. Pompeiano (1976), эволюционно сон возник с целью ограничения двигательной активности, «отдыха» от движений животного. Ограничению двигательной активности во время сна способствует депрессия спинальной моторной активности посредством реципрокного взаимодействия гигантоклеточного поля с каудальной частью голубого пятна (осцилляторная система O. Pompeiano), которое реализуется по ретикуло- и вестибуло-спинальной медиальной системе. Между тем, во сне человека отмечается большое количество феноменов, которые свидетельствуют об относительности этого ограничения. Эти феномены имеют определенную предпочтительность

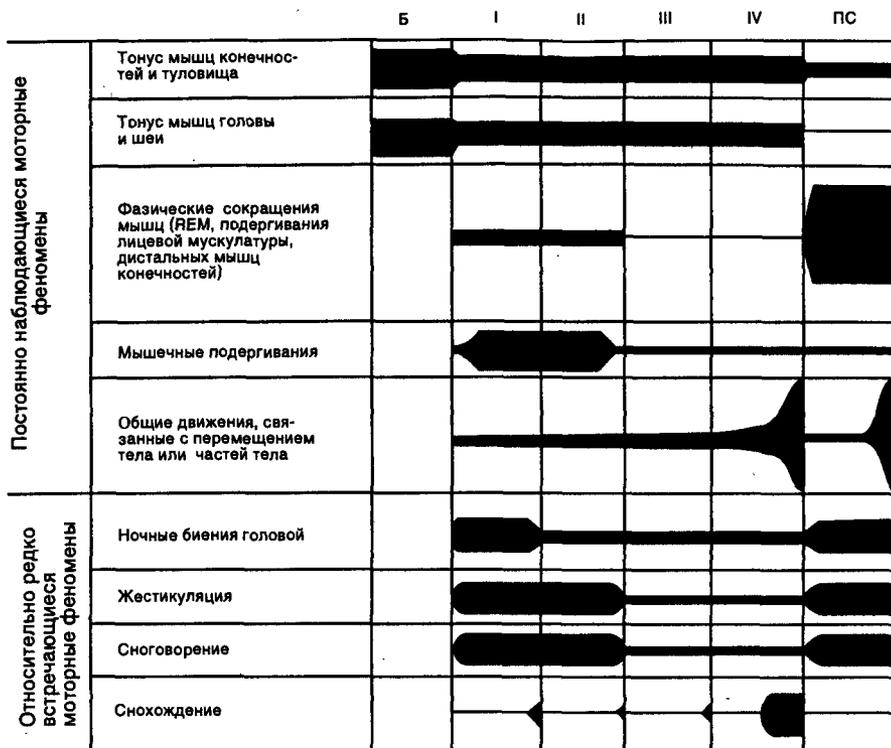


Рис. 136. Распределение моторных феноменов в континууме сна у взрослых [Вахромеева И. А., 1980].

Б — бодрствование; I — IV — стадии ортодоксального сна; ПС — парадоксальный сон.

возникновения в отдельные фазы сна. А. Ц. Гольбин и Ю. А. Ступницкий (1976) разделяют реакции во сне здорового человека на сравнительно простые двигательные реакции; двигательные акты с элементами адаптивного поведения; соматовегетативные реакции во сне; феномены, сопровождающиеся активацией речедвигательного аппарата.

К *сравнительно простым двигательным феноменам* относят общие движения тела и конечностей без изменения позы, относительно изолированные движения (только головой или конечностями), локальные одиночные движения (мимические, пальцев рук и ног), одиночные пароксизмальные движения (вздрагивания, подергивания), ритмические движения («дирижирование», сосательные), изометрическое напряжение мышц.

К *двигательным актам с элементами адаптивного поведения* можно отнести укрывание одеялом, манипуляции с одеждой, потягивания, группу движений, направленных на принятие удобной позы.

Среди *соматовегетативных реакций* выделяют сопение, храп, шумные выдохи и вздохи, аритмию дыхания, кашель, глотание, икание, активизацию перистальтики кишечника, эрекцию и т. д.

К феноменам, сопровождающимся активацией речедвигательного аппарата, относят стон, нечленораздельное бормотание, членораздельную речь.

Преимущественное распределение различных двигательных феноменов по фазам сна по И. А. Вахрамеевой (1980) представлено на рис. 136.

В настоящее время известна роль различных нейромедиаторов в регуляции сна. Так, снижение уровня серотонина приводит к уменьшению или исчезновению ортодоксального сна, а ингибиторы моноаминоксидазы I, способствующие повышению уровня серотонина, приводят к увеличению ортодоксального сна и уменьшению парадоксального сна. Снижение уровня норадреналина ведет к редукции парадоксального сна. Повышение уровня ДОФА вызывает как парадоксальный, так и ортодоксальный сон. Ацетилхолин, по-видимому, не играет самостоятельной роли в регуляции сна, но, предотвращая распад и усиливая синтез ГАМК, через последний медиатор способствует наступлению сна. К гипногенным факторам относят Desacetyl — MSH, дипептид мураamil, CLIP (Corticotropin-like intermediate lobe peptide), DSIP (-sleep inducing peptide), дез-АКТГ1-13, АКТГ 18–39.

Примерная длительность сна в сутки составляет у новорожденного 16 ч, у ребенка 6 мес — 14,5 ч, у ребенка 1 года — 13,5 ч, 2 лет — 13 ч, 4 лет — 11,5 ч, 6 лет — 9,5 ч, 12 лет — 8,5 ч; однако количественная потребность во сне ребенка очень индивидуальна. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, быстрее засыпают, но чаще просыпаются из-за более быстрого опорожнения желудка.

Классификация, клиническая манифестация и некоторые механизмы нарушений сна у детей

20–30% родителей жалуются на расстройства сна у своих детей.

Международная классификация нарушений сна описывает 84 различных нарушений сна. Ряд из них приведен в табл. 208.

А. Ц. Гольбин (1979) разделяет феномены патологического сна у детей на *стереотипии, связанные со сном; пароксизмальные явления во сне; статические феномены сна; сложные поведенческие и психические феномены; нарушения «переключений» в цикле сон-бодрствование.*

Автор отмечает, что большинство форм нарушений сна находятся на границе нормы и патологии, их необходимо рассматривать как возможный признак болезни, особенно при частом появлении или длительном течении.

К **стереотипиям, связанным со сном**, относятся качания, бienia, складывания, феномен «челнока», сосание пальцев во сне, мастурбация и другие стереотипии.

Качания представляют собой ритмические маятникообразные движения головой и туловищем различной амплитуды из стороны в сторону с частотой 0,5–2 в 1 сек. Длительность колебаний зависит от тяжести расстройства (от нескольких минут до нескольких часов), с нарастанием тяжести состояния возникает асимметрия качаний. Качания, как правило, возникают до 1 года

Некоторые виды нарушений сна и их полисомнографическая характеристика

Нарушение сна	Определение	Полисомнографические особенности
Синдром апноэ во сне obstructивного генеза	Повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, связанные обычно с уменьшением содержания O_2 в крови и пробуждениями	1) прерывание воздушного потока > 10 с при наличии попыток вдоха 2) $RD_i > 5$ 3) десатурация > 3% 4) пробуждения 5) ухудшение во время REM-фазы в положении на спине 6) громкий храп 7) бради- или тахикардия
Синдром апноэ во сне центрального генеза	Прерывание или ослабление дыхания во время сна, связанные обычно с уменьшением содержания O_2 в крови и пробуждениями	1) прерывание воздушного потока > 10 с при отсутствии попыток вдоха 2) $RD_i > 5$ 3) десатурация > 3% 4) пробуждения 5) ухудшение во время перехода от периода бодрствования в фазу сна и в положении на спине 6) бради- или тахикардия
Синдром альвеолярной гиповентиляции центрального генеза	Ухудшение вентиляции, в результате чего наблюдается постоянное снижение сатурации, которое еще больше усугубляется во время сна. Наблюдается у пациентов с нормальной механической функцией легких	1) уменьшение («слабое») дыхания продолжительностью > 10 с 2) постоянная десатурация 3) пробуждения 4) бради- или тахикардия
Синдром PLM (синдром периодических движений конечностей)	Периодические эпизоды повторяющихся и стереотипных движений конечностей во время сна	1) повторяющиеся эпизоды сокращения мышц (продолжительностью 0,5–5 с) с перерывом 20–40 с 2) пробуждения, которые могут быть связаны с движениями
Синдром беспокойных ног	Неприятные ощущения в ногах, которые обычно наблюдаются перед началом сна, что вызывает почти непреодолимое стремление двигать ногами	Движения ногами осуществляются попеременно
Нарколепсия	Повышенная сонливость, обычно связанная с катаlepsией	Тест MLST (5 × 20 мин дневного сна) 1) среднее время засыпания < 5 мин 2) время появления REM-фазы < 20 мин 3) 2 или более эпизода начала сна с REM-фазы
Бессонница	Неспособность поддерживать адекватный сон	1) увеличение времени засыпания 2) ускорение периода пробуждения после начала сна 3) снижение эффективности сна
Гиперсомния	Нормальный или пролонгированный эпизод сна и повышенная сонливость, состоящие из пролонгированного ОС	1) нормальная продолжительность ночного сна 2) период засыпания < 10 мин 3) нормальный период появления REM-фазы сна 4) отрицательный результат теста MLST
Неправильное понимание состояния сна	Жалобы на бессонницу или повышенную сонливость, встречающиеся при отсутствии объективных доказательств нарушений сна	Нормальный сон 1) период засыпания < 20 мин 2) продолжительность сна > 6,5 ч
Ночная эпилепсия	Приступы эпилепсии во время сна	Наличие спайков и высокочастотной, высокоамплитудной активности на ЭЭГ

(иногда внутриутробно) с пиком манифестации в 6 мес и могут исчезнуть в любом возрасте. Качания обычно появляются в дремоте и исчезают в IV стадии сна. Более предпочтительным для возникновения качаний являются переходные фазы сна.

Определенной связи качаний с какими-то конкретными медицинскими или социальными факторами не выявлено. Имеются данные о возможной наследственной предрасположенности к качаниям и о возникновении их (собственно как и об исчезновении) после заметного для ребенка события (заболевание, разлучение с родителями, переезд и т. д.). На ЭЭГ у детей с качаниями изменения (дизритмия, снижения амплитуды волн) обнаруживают, как правило, только при тяжелых формах стереотипий.

Под **биениями** понимают стереотипии, при которых ребенок бьется головой о подушку, приподнимаясь на вытянутых руках. Подобные движения группируются в серии до 15 биений с промежутками в несколько секунд. Биения исчезают при повороте ребенка на спину. Чаще биения возникают у детей в возрасте около 1 года с периода предвестников. Эти стереотипии более четко связаны с органическими заболеваниями нервной системы (в частности, перинатальными) и, возможно, обусловлены диссинхронией развития или поражением вестибулярной системы и мозжечка. На ЭЭГ обнаруживают пароксизмальную высокоамплитудную медленноволновую активность, острые волны. Отмечена неустойчивость III стадии сна.

Движения типа «челюка» заключаются в раскачивании ребенка в переднезаднем направлении в положении «на четвереньках». Эти движения возникают у детей 1,5–3 лет без видимой причины, иногда после перенесенных соматических заболеваний. Предполагают значение наследственного фактора в развитии данных стереотипий. ЭЭГ у детей, страдающих данными стереотипиями, как правило, соответствуют возрастной норме. В структуре сна отмечают увеличение дремоты и уменьшение длительности парадоксальной стадии сна.

Под **феноменом «складывания»** понимают ритмическое приподнимание и опускание туловища и головы из положения «лежа на спине» в положение «сидя», имеющее тенденцию к увеличению амплитуды и частоты движений. Это явление возникает чаще в просоночном состоянии и стадии I сна и исчезает при переходе в стадию IV. Это редкое, оригинальное стереотипное расстройство сна, описанное А. Ц. Гольбиным (1979), выявлено у детей, страдающих соматическими (как правило аллергическими) заболеваниями, гиперактивностью, эмоциональной лабильностью и имеющими отягощенный перинатальный анамнез с явлениями угнетения и мышечной гипотонией в первые месяцы жизни.

Сосание пальца встречается у 80% детей, при этом у 78% оно ассоциировано с расстройствами сна. Это явление замечено даже у плодов 18 нед гестации, наиболее часто возникает у грудных детей до 9 мес в фазу засыпания.

широко распространенное в быту мнение о связи бруксизма с глистной инвазией в настоящее время не подтверждается. Негативным, но редким следствием бруксизма может быть разрушение эмали зубов. Среди факторов, лежащих в генезе этого явления, наиболее часто упоминают наследственную предрасположенность. Бруксизм сопровождается рядом вегетативных феноменов (изменение ритма дыхания, сердцебиений, а также уровня артериального давления), специфическим К-комплексом и снижением представленности α -активности на ЭЭГ. Бруксизм возникает во время перехода из ортодоксального в парадоксальный сон и при пробуждении.

Астматические приступы во сне у детей описаны еще в XVIII веке. Их пик приходится на несколько возрастных отрезков (2 года, 6–7 лет, 10–13 лет). Особенностью астматических приступов во сне является исчезновение приступов при бодрствовании, в частности, даже при бодрствовании ночью. Эти астматические приступы обусловлены глубокими изменениями биоритма «сон-бодрствование»: дети, имеющие указанные приступы, страдают сонливостью днем, неравномерной общей активностью в течение дня (наиболее характерны вялость утром и расторможенность к вечеру), а также другими пароксизмальными расстройствами сна (вздрагивания, бруксизм и т. д.). Предвестниками астматических приступов во сне могут служить другие расстройства сна, которые резко ослабевают при возникновении астмы. Для рассматриваемого расстройства характерно тяжелое засыпание, возникновение приступов во II–III стадиях сна. Полиграфическая картина сна в ночь приступов свидетельствует об удлинении I и III стадий сна и укорочении II и IV стадий. Астматические приступы во сне характерны для атопической бронхиальной астмы [Юренев П. М. и соавт., 1976], однако характерологические особенности детей позволяют предполагать роль конверсионных (истерических) механизмов в развитии астматического приступа.

Нарушения дыхания во сне встречаются у 1,6–9,7% детей. Респираторные паузы (*апноэ*) во сне отмечают у детей в любом возрасте и считают патологическими при длительности более 20 сек или менее 20 сек, если они сопровождаются одним из следующих симптомов: брадикардией, цианозом, бледностью, выраженной мышечной гипотонией [Кельмансон И. А., 1997]. Различают *центральное апноэ* (отсутствие дыхательных движений и потока воздуха в конце выдоха), *обструктивное апноэ* (нарушение проходимости дыхательных путей на вдохе при сохранении движений грудной клетки) и *смешанное апноэ*.

У детей старшего возраста апноэ более 10 сек регистрируют до нескольких сотен раз за цикл сна и сопровождаются изменениями уровня бодрствования (сонливость днем, колебания настроения, проблемы в обучении и т. д.), на ЭЭГ отмечается значительное укорочение III, IV стадий сна и парадоксального сна. Как правило, апноэ встречаются в фазу парадоксального сна. В неопубликованных исследованиях И. А. Вахрамеевой и соавт. показано, что у

Отмечено незначительное преобладание сосания пальца у девочек и у детей из семей относительно высокого социально-экономического уровня. Среди причин возникновения этого явления упоминают нарушения грудного вскармливания, тревогу или другие переживания ребенка; психоаналитическая школа расценивает сосание пальца как проявление ранней оральной сексуальности. Чрезмерное сосание пальца в возрасте до 4 лет имеет серьезные стоматологические последствия (нарушение формирования зубов, деформация челюстных костей, повреждение слизистой оболочки рта), а также может привести к деформации пальцев и кожным заболеваниям (экзема, паронихий, герпетическая инфекция), может вызвать случайные отравления (в частности, свинцовые). Среди психологических последствий для ребенка, ассоциированных с сосанием пальца, выделяют нарушения внутрисемейных отношений и отношений со сверстниками; формирования самосознания.

Мастурбация как осознанная самостимуляция для получения сексуального возбуждения является, по мнению U. J. Jovanovic (1972), естественным этапом развития ребенка. Это явление отмечается почти у всех мальчиков и 25% девочек. Максимальная активность падает на возраст 15 лет. Возникая иногда даже у грудных детей, мастурбация отмечается чаще при засыпании и проявляется напряжением мышц бедер, касанием руками гениталий, принятием различных поз, вращением и т. д. и сопровождается учащением дыхания, потоотделением, вскрикиванием и т. п. В выраженной форме мастурбация из эволюционного феномена трансформируется в патологическое явление и может приводить к длительному возбуждению, нарушению поведения ребенка, нарушению внутрисемейных отношений, отношений со сверстниками и формирования самосознания, возникновению сексуальных перверзий.

Среди пароксизмальных явлений во сне выделяют *судороги, вздрагивания, ночные страхи, ночной энурез, бруксизм, ночную астму, никталгии, пароксизмальные ночные носовые кровотечения, ночные рвоты, приапизм, другие пароксизмы во сне.*

Вздрагивания являются условно-патологическим феноменом сна, тогда как вздрагивания в период засыпания относят к физиологическим движениям, которые особенно часто встречаются в подростковом возрасте. На ЭЭГ в таком случае отмечаются пики в I фазу сна. Наличие повторных вздрагиваний миоклонического характера в любую фазу сна с увеличивающейся частотой в сочетании с другими пароксизмальными феноменами у детей раннего возраста с отягощенным перинатальным анамнезом требует исключения эпилептического характера заболевания или хореи у детей более старшего возраста.

Бруксизм — это скрежетание зубами во сне, встречается в любом возрасте с максимумом манифестации в 10–13 лет. Бруксизмом страдает до 15% детей,

новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы возникновение апноэ в стадиях ортодоксального сна может быть плохим прогностическим признаком в отношении развития синдрома внезапной смерти вследствие остановки дыхания во сне. Поза ребенка на спине во время сна уменьшает частоту синдрома внезапной смерти, так как в позе на животе вероятнее обструкция верхних дыхательных путей, повышается содержание углекислоты во вдыхаемом воздухе; с другой стороны, при сне на животе увеличивается его продолжительность, реже пробуждения.

К *никталгиям* относят приступы боли различной локализации во время сна. Головные боли (цефалалгии) ночью чаще обусловлены повышением внутричерепного давления вследствие органических поражений нервной системы. Биоритм ликворопродукции таков, что пик образования спинно-мозговой жидкости приходится на ранние утренние часы (3–6 ч утра), а также на стадию ортодоксального сна. Для многих соматических заболеваний характерно обострение болевого синдрома ночью (печеночные, кишечные, почечные колики и т. д.), что обусловлено изменением центрального (супраспинального) контроля боли в различные фазы сна. В таких случаях необходима диагностика и лечение основного заболевания.

В возрасте от 2 нед до 3 мес 10–20% детей страдают коликами с криком, что чаще обусловлено незрелостью желудочно-кишечного тракта, непереносимостью белков коровьего молока или лактозы, метеоризмом, что требует коррекции техники кормления.

Ночные страхи представляют собой внезапное психомоторное возбуждение с аффектом страха, при котором ребенок не вступает в контакт с окружающими и при пробуждении не помнит о случившемся. Длительность приступа составляет от полуминуты до 5 мин. Ночные страхи встречаются у 4,4% всех детей и у 8,2% детей, страдающих эпилепсией. Отнесение ночных страхов к проявлениям эпилепсии корректно лишь при наличии стереотипности приступов, других пароксизмов, грубой, специфической пароксизмальной активности на ЭЭГ. Функциональные ночные страхи возникают у детей младшего возраста в III и IV стадиях сна, проявляются плачем, во время приступа на ЭЭГ выражена дельта-активность; для них характерна резистентность к терапии и самостоятельное исчезновение в подростковом возрасте.

Носовые кровотечения во сне отмечают преимущественно у девочек в возрасте 3–6 и 12–14 лет, имеющих изменения со стороны ЛОР-органов (в частности, гипертрофию сплетения Киссельбаха, атрофию слизистой оболочки носа, аденоиды и т. д.), а также при нарушениях гемостаза (обычно наследственные тромбоцитопатии). Чаще носовые кровотечения во сне возникают у детей, спящих на животе, вследствие травматизации сосудистых сплетений носовой полости. Учитывая, что кровотечения появляются в стадию ортодоксального сна, возможна роль перестройки вегетативного тонуса в развитии этого расстройства.

Приступообразные рвоты во сне характерны для детей 2–8 лет, и, как правило, сопровождаются ночными страхами, астматическими приступами, никталгией. В ряде случаев рвота во сне может быть элементом абдоминального эпилептического криза. Для дифференциации этого ночного пароксизма также необходимо ЭЭГ обследование.

Ночной энурез

Исторически сложилось, что под термином «ночной энурез» понимают непроизвольное мочеиспускание как во время ночного, так и дневного сна. Настоящая проблема имеет поразительное многообразие толкований в различных медицинских школах и у различных специалистов. Эпидемиологические исследования показали, что формирование навыка опрятности происходит у большинства детей с 1,5 до 2 лет, в среднем, в 1 год 8 мес. Однако широкое использование в последние десятилетия таких средств гигиены, как непромокаемые подгузники, привели в ряде случаев к задержке формирования этого навыка и, по данным L. Rappaport (1995), третья часть детей в возрасте 3 лет мочатся в постель. По данным А. В. Папаяна и Д. В. Марушкина (1996), частота ночного недержания мочи у детей 4–5 лет составляет около 20%, 5–8 лет — 10–14%, 8–12 лет — 6–11%, 12–15 лет — 3–5,5%, старше 15 лет — 1–1,5%.

Среди факторов, которые могут играть роль в генезе ночного энуреза, рассматривают наследственную отягощенность, неблагоприятно протекавшие беременность, роды и неонатальный период, нарушения грудного вскармливания и тяжелые заболевания в первые 3 года жизни. На хромосоме 13 обнаружен ген, ответственный за доминантный вариант ночного энуреза [Eiberg Н. и соавт., 1995]. Необходимо дифференцировать ночное недержание мочи при ряде заболеваний (болезни и пороки почек, мочевыводящих путей, вагинальный рефлюкс, сахарный и несахарный диабет и т. д.) от ночного энуреза как расстройства сна. В 5–10% случаев ночное недержание мочи обусловлено патологией мочевыводящей системы, в остальных случаях — спинальным, церебральным или психогенным нарушениями регуляции мочеиспускания.

Под первичным энурезом понимают монотонное отсутствие навыка опрятности с рождения, под вторичным — возникновение непроизвольного мочеиспускания после 3–6-месячной паузы. По А. Ц. Гольбину (1979) ночной энурез представляет собой сложный синдром, включающий в себя непроизвольное мочеиспускание во сне, нарушение процесса сна, изменение двигательной активности днем, нарушение поведения, неадекватное отношение к своему дефекту, терапевтическую резистентность и самопроизвольное излечение. Среди нарушений сна у больных ночным энурезом необходимо выделить нарушения процесса засыпания, глубокий («мертвый») сон, вздрагивания, ночные страхи, сноговорения и т. д. Выявлено 3 основных типа нарушений ЭЭГ при ночном энурезе:

- 1) укорочение I и II стадий сна;
- 2) удлинение I и II стадий при укорочении III и IV стадий сна;
- 3) частая смена стадий с резким укорочением парадоксального сна.

У детей с «мертвым» сном отмечают I тип ЭЭГ; с беспокойным сном — II и III типы. В целом, у детей, страдающих ночным энурезом, отмечают глубокую и сложную перестройку биоэлектрической активности головного мозга.

А. Ц. Гольбин (1979) выделяет 6 основных форм ночного энуреза.

1. Простая форма

Характеризуется относительно редкими (2–3 раза в неделю), но стойкими эксцессами ночного энуреза на фоне глубокого сна и вне зависимости от экзогенных факторов (количество выпитой жидкости, метеорологические условия), монотонным течением («с рождения»). Имеется выраженная наследственная предрасположенность (71%). ЭЭГ бодрствования не изменена, ЭЭГ сна I типа (см. выше).

2. Невротическая форма

Характеризуется, в отличие от других форм, эмоциональной реакцией ребенка на свой дефект.

А. *Астено-невротический* вариант невротической формы ночного энуреза возникает у эмоционально лабильных, легко астенизируемых детей после психотравмы в периоды возрастных кризисов (3 года, 7 лет).

В. *Истероидный вариант* этой формы отмечается у грацильных, темпераментных, артистичных девочек.

При этих вариантах ночного энуреза ЭЭГ бодрствования не изменена, а ЭЭГ сна соответствует II типу.

С. *Реактивный вариант* представляет собой форму невротического ночного энуреза, когда случайный эпизод энуреза вызывает у ребенка тяжелую реакцию с фиксацией как состояния энуреза, так и последующих переживаний.

3. Невропатическая форма

Возникает у детей на фоне неврозоподобной резидуальной неврологической симптоматики, обычно обусловленной перинатальными поражениями нервной системы, сопровождается полиморфными расстройствами сна (кошмарные сновидения, вскрикивания), другой неврозоподобной симптоматикой (тики, заикание и т. д.).

На ЭЭГ бодрствования отмечают выраженную дизритмию, ЭЭГ сна II или III типа.

4. Эндокринопатическая форма

Отмечается у детей с гипоталамическими и эндокринологическими нарушениями и сочетается с пароксизмальными расстройствами терморегуляции, нарушениями в эмоционально-волевой сфере, страхами. На ЭЭГ бодрствования доминирует билатеральная медленная высокоамплитудная активность, ЭЭГ сна II типа.

5. Эпилептическая форма

Исторически сложилось мнение об энурезе как возможном эпилептическом эквиваленте. Существует достаточное количество аргументов против это-

го положения; однако чередование эпизодов энуреза и припадков, наследственная отягощенность в отношении эпилепсии, выраженная пароксизмальная активность на ЭЭГ сна и бодрствования, удлинение ортодоксального и укорочение пародоксального сна, возникновение энуреза и припадка в стадию ортодоксального сна позволяет отнести такую форму энуреза к эпилептической. Необходимо дифференцировать эту форму энуреза с мочеиспусканием в структуре припадка.

6. Диспластическая форма

Характерна для детей с дизрафическим статусом, в частности, с миелодисплазией, что приводит к нарушению иннервации мочевого пузыря. Как правило, у этих детей ночной энурез сочетается с непроизвольным мочеиспусканием в бодрствовании или недержанием кала (энкопрезом), дети не чувствуют позывов на мочеиспускание, а иногда и само истечение мочи. На ЭЭГ — выраженная дизритмия.

Диагностика ночного энуреза должна включать подробный семейный анамнез (анализируют наличие энуреза у членов семьи), тип недержания мочи (ночное, дневное, первичное, вторичное), регистрацию особенностей мочеиспускания (частота, позывы, дизурия и т. д.), неврологическое и психологическое обследование ребенка, анализы мочи (не менее трех подряд с пробой по Нечипоренко, подробным анализом форменных элементов, плотности, уровня сахара и белка, наличия солей и бактериурии), спондилографию поясничного отдела, при возможности, полиграфию сна.

Статические феномены во сне включают в себя странные позы, сон с открытыми глазами.

К странным позам относят позы с повышением тонуса отдельных групп мышц, позы со сниженным тонусом («мертвая поза»), позы «вниз головой», поза «опистотонус». Странные позы в раннем детском возрасте являются особенностями онтогенеза двигательной активности во сне, однако их возникновение в дошкольном и школьном возрасте служат признаком нарушений созревания нервной системы.

Сон с открытыми глазами представляет собой физиологический феномен в раннем детском возрасте и патологический — в более позднем. Это явление свойственно первым часам сна, характеризуется неплотно закрытыми веками и полоской белка над радужкой и обусловлено увеличением тонуса мышц в начальные фазы ортодоксального сна с исчезновением «открытых глаз» в парадоксальном сне.

К сложным поведенческим и психическим феноменам относят снохождение, сноговорение и кошмарные сновидения.

Снохождения (*лунатизм, сомнамбулизм*) — это форма поведения во сне, которая включает в себя движения, действия и поступки, имеющие видимость произвольных и целенаправленных. Чаще снохождения отмечают в возрасте

5–10 лет, встречаются у 15% детей, при этом у 10% — регулярно. Содержание поведенческих актов индивидуально и наиболее типично медленное хождение колеблющейся походкой с широко открытыми глазами и суженными зрачками. Развернутые проявления сомнамбулизма выражаются многочасовым или многодневным бродяжничеством («амбулаторный автоматизм»). Эпизоды снохождения, как правило, забываются.

Снохождение начинается в стадиях III и IV ортодоксального сна и сопровождается всплесками δ - и θ -активности, в дальнейшем развиваясь на фоне дремотного состояния с ареактивной α -активностью. Сомнамбулизм бывает ассоциирован с органическими заболеваниями головного мозга и, в частности, эпилепсией; психопатологическими синдромами, ночным энурезом, ночными страхами, сноговорением, заболеваниями мочеполовых органов.

Сноговорения встречаются почти у всех детей и проявляются в различной форме от нечленораздельных звуков до монологов и песен. Сноговорение чаще отмечают в I стадии сна, реже во II стадии и парадоксальном сне, при этом в парадоксальном сне содержание произносимого связано с сюжетом сновидения.

Кошмарные сновидения чаще встречаются в возрастные периоды 3–7 и 10–12 лет, их содержание соответствует особенностям развития ребенка, уровню его дневных переживаний, при этом часто носят символический характер. Иногда сновидения отражают характерные симптомы соматического заболевания (например, сцены удушения при заложенности верхних дыхательных путей вследствие респираторной инфекции или при астме). В отличие от ночных страхов кошмарные сновидения отмечаются при неподвижности ребенка во сне, содержание их полностью сохраняется после пробуждения; они возникают в фазу парадоксального, а не ортодоксального сна.

В категорию нарушений «переключений» в цикле сон-бодрствование включены нарушения засыпания, нарушения пробуждения, нарушения бодрствования, инверсия сна и бодрствования.

Нарушения засыпания распространены в грудном возрасте и выражаются в чрезмерной активности в вечерние часы и ночью, капризностью. Эти явления обусловлены задержкой формирования цикла «сон-бодрствование» и требуют врачебного вмешательства в случае значительного беспокойства и ночных криков младенца, «путания» дня и ночи. В подростковом возрасте отмечают повторный «пик» инверсии цикла «сон-бодрствование». На ЭЭГ бодрствования у этих детей преобладает низкоамплитудная быстрая активность, на ЭЭГ сна — увеличение стадий поверхностного сна.

Расстройства пробуждения заключаются в неполном пробуждении с сильной эмоциональной реакцией или грезоподобным состоянием, состоянием растерянности, а также трудным пробуждением без аффекта.

В. Zuckerman (1995) также отмечает среди расстройств сна у детей, особенно раннего возраста, частые пробуждения и сопротивление сну.

Среди факторов, формирующих ночные пробуждения, автор выделяет перинатальные (недоношенность, перинатальную гипоксию), особенности темперамента (низкий сенсорный порог, снижение адаптивности), грудное вскармливание (пробуждения уменьшаются при отнятии от груди), ночные кормления (по мнению В. Zuckerman (1995), дети нуждаются в ночных кормлениях до 4–6 мес), нахождение в постели вместе с родителями, семейные стрессы, депрессия матери и характер ее работы.

Особое значение приобретают частые пробуждения грудных детей в связи с проводимой в настоящее время кампанией поддержки естественного грудного вскармливания. Сравнение обращения на амбулаторном приеме родителей с жалобами на частые пробуждения грудных детей в 1995 и 2000 гг. показало, что в 1995 г. отмечено 10 обращений из 239 консультированных детей (5 случаев при кормлении детей грудью, 5 случаев — при нахождении ребенка на искусственном или смешанном вскармливании); в 2000 г. — 107 обращений из 290 консультированных детей, при этом только 2 (!) ребенка находились на искусственном или смешанном вскармливании. Таким образом, обращения на расстройства сна стали достоверно чаще ($\chi^2 = 81.39$; $p < 0.00001$), и эти расстройства возникают достоверно чаще на свободном естественном вскармливании ($\chi^2 = 37.66$; $p < 0,00001$). Не подвергая сомнению благотворное влияние естественного вскармливания на развивающегося ребенка, необходимо учитывать приведенные выше обстоятельства.

Помощь при частых пробуждениях у грудных детей заключается в укладывании ребенка в постель в состоянии бодрствования или сонливости; в помощи ребенку в поисках независимых ассоциаций с процессом засыпания; уменьшении количества молока, даваемого в ночное кормление в течение 10 дней с постепенной заменой на бутылочку с водой с полным переходом на воду через 1 мес (рекомендация, противоречащая принципам естественного свободного вскармливания); оставление ребенка в постели одного в 4–12 мес с переходным предметом (кукла, одеяло и т. д.); ребенку может быть предложен определенный ритуал отхода ко сну (например, последовательные умывание, переодевание, поцелуй на ночь, чтение сказок и т. д.); при стойких ночных пробуждениях не рационально формировать у младенца ожидание того, что родители будут его укладывать спать.

Сопrotивление сну обусловлено формированием у ребенка от 9 мес до 2 лет контроля за своим телом и окружением. В то время, как взрослые хотят спать, ребенок хочет бодрствовать. Другой причиной сопротивления сну служат несоответствующие ожидания сна, обусловленные отсутствием у ребенка той потребности во сне, которые ожидают от него родители. Помощь при сопротивлении сну заключается в четком понимании родителями, что они ответственны за укладывание ребенка в постель, а ребенок ответственен за свой сон. Целесообразно выработать определенные требования ко сну ребенка с исключением еды в постели и вставания с постели, но при этом нет необходимости требовать от ребенка того количества сна, которое ему несвойственно.

Лечение

В первую очередь при планировании лечения расстройств сна у детей необходимо четко представить, к какой категории относится данный феномен во сне: к явно физиологическому; к эволюционной возрастной особенности сна; к компенсаторному или адаптационному изменению в ответ на заболевание, психологические проблемы и т. д.; к явно патологическому феномену. Поскольку некоторые явления во сне могут быть как физиологическими, так и патологическими в зависимости от времени возникновения, их эволюции, отношения к стадиям сна и т. д., то перед окончательным решением о проведении терапии целесообразно динамическое наблюдение для уточнения характера расстройства.

Необходимо оценить условия жизни ребенка: характер внутрисемейных и внутригрупповых (детский сад, школа) отношений, условия сна (проветривание спальни, удобная постель, удобная одежда для сна), режим питания (объем съеденной пищи и выпитой на ночь жидкости). При ряде нарушений сна достаточно адекватного лечения основного соматического заболевания (например, бронхиальной астмы, респираторной инфекции и т. д.), устранение неблагоприятных условий сна или психокоррекция дневных переживаний для нормализации сна. При медикаментозной коррекции расстройств сна необходимо представлять стадию сна, в которой возникает это нарушение, и механизм действия лекарства на стадии сна.

В настоящее время считают нецелесообразным использование для лечения нарушений сна барбитуратов и антигистаминных препаратов из-за их негативного воздействия на фазу парадоксального сна. К препаратам, стабилизирующим структуру сна, необходимо отнести адаптогены (элеутерококк, женьшень, дибазол и т. д.), зугипники (нитразепам, диазепам, хлордиазепоксид, имован и т. д.), антидепрессанты (мелипрамин, амитриптилин), малые нейролептики (тиоридазин — меллерил, сонапакс), ГАМК-ергические препараты (пиррацетам, фенибут, пантогам, пикамилон, натрия оксibuтират).

Лечение ночных стереотипий необходимо начинать с психотерапевтических методов воздействия, ведущим среди которых является повышение внимания со стороны родителей к ребенку (поскольку нарушения взаимоотношений родителей с ребенком играют существенную роль в развитии большинства стереотипий) без элементов гиперопеки. Обосновано использование музыкотерапии, гипнотерапии, психоаналитической техники, в старшем возрасте — аутогенной тренировки. При неэффективности психотерапии, при среднетяжелых и тяжелых расстройствах применяют медикаментозную терапию. Среди препаратов, оказывающих положительное действие на стереотипии, необходимо упомянуть дибазол 0,001 г на 1 год жизни на ночь, элеутерококк 1–2 капли 1 на год жизни 1 раз в сутки утром. При тяжелом течении используют нитразепам (радедорм, эуноктин) от 0,00125 (детям 1 года) до 0,005 г (детям старше 10 лет) на ночь, тиоридазин (меллерил, сонапакс) в зависимости от возраста и тяжести состояния от 0,005 до 0,02 г на ночь, галоперидол от 0,0001 до 0,0002 г на ночь. С учетом роли вестибулярной дисфунк-

ции в генезе ночных двигательных стереотипий А. Ц. Гольбин (1979) рекомендует дедалон от $\frac{1}{4}$ до 1 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней.

Лечение пароксизмальных расстройств сна зависит от их характера.

Определенную сложность вызывает лечение пароксизмальных расстройств сна у детей, имеющих пароксизмальную активность на ЭЭГ. Поскольку до 30% здоровых детей, особенно дошкольного возраста, имеют пароксизмальную активность на ЭЭГ, то сочетание пароксизмальных расстройств сна и такой кривой не является обязательным свидетельством эпилептического генеза данного расстройства. В таких сложных случаях препаратом выбора может служить нитразепам как средство, сочетающее в себе антиконвульсантный и эугипнический эффекты.

При тяжелых формах *бруксизма* используют меллерил или галоперидол в указанных дозах. При ночных приступах астмы, наряду с лечением основного заболевания, рекомендовано использование адаптогенов. При *никталгиях* терапия направлена на устранение основного заболевания и в случае цефалалгий, обусловленных внутричерепной гипертензией, назначается глицерин (1 г на год жизни 3 раза в день) или диакарб 30–80 мг/кг массы в сутки, при ночных приступах мигрени используются индивидуальные дозы β -адреноблокаторов в межприступный период и препараты спорыньи во время приступа, при синдроме *«беспокойных ног»* — амитриптилин 0,5 мг/кг массы на ночь (начальная доза). При *ночных рвотах* помимо лечения основного заболевания целесообразно назначение метоклопрамида (реглан, церукал) или мотилиума. Наиболее эффективным препаратом при *ночных страхах* является нитразепам в указанной дозировке.

Лечение *апноэ во сне* находится в стадии разработки и проводится под контролем полиграфической записи сна. Среди средств, которые используют при лечении апноэ, необходимо отметить ксантиновые производные (теофиллин, кофеин), доксапрам, антиконвульсанты и атропиноподобные препараты, а также спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением на выдохе.

Лечение ночного энуреза проводят в соответствии с его формой. Существует противоречивое отношение к необходимости пробуждения ребенка через 1–2 ч после засыпания от признания наибольшей эффективности до полного неприятия. При отсутствии негативной реакции ребенка на диету возможно назначение *диеты Н. И. Красногорского*, заключающейся в обычном питьевом и пищевом режиме до 17 ч, сухом бессолевом ужине (жареные макароны, каша, котлеты, яйца, подсушенный белый хлеб) в 18 ч, соленом жирном бутерброде на ночь (хлеб с маслом и селедкой). Подобной диетой достигают всасывания воды, введенной до 17 ч, удержания жидкости в тканях, стимуляции синтеза аминов, пептидов, способствующих выделению антидиуретического гормона.

При *простой форме* заболевания наиболее эффективно сочетание гигиенических мероприятий (зарядка на ночь, сон на твердом, переворачивание ребенка), психотерапии (суггестивной, гипнотерапии, игровой), терапии

антидепрессантами (мелипрамин) и психостимуляторами (сиднокарб). При *невротической форме* энуреза ведущую роль в лечении имеет психотерапия (кроме выше перечисленных видов — семейная, групповая) в сочетании с адаптогенами. Детям с *невропатической формой* ночного энуреза целесообразно назначать эугипники, адаптогены в сочетании с материнской суггестивной терапией, физиотерапией на область таза. При *эндокринопатической форме* наряду с лечением основного заболевания относительно эффективны адаптогены, эугипники и материнская суггестивная терапия. При этой форме энуреза используют также препараты задней доли гипофиза (адиурекрин 0,02–0,05 г на прием интраназально), десмопрессина ацетат (8-аргинин-вазопрессин) 10–20 мкг однократно на ночь интраназально в течение 1 мес. Эпилептическая форма ночного энуреза требует лечения основного заболевания. При *диспластической форме* ночного энуреза оправдано назначение мелипрамина, сиднокарба, антихолинэстеразных препаратов, в частности, порошков с прозеринум:

Proserini hydrochloridi 0,001 на 1 год жизни разделить на число приемов в сутки

Thiamini bromidi

Extr. Belladonnae aa 0,003–0,005

Ephedrini hydrochloridi 0,008–0,015

Calcii glycerophosphatis 0,3

Mf pulvis

Dtd N

S. По 1 порошку 3 раза в день после еды.

Применяют физиотерапию на область таза и поясничную область (в частности, электрофорез с 0,01% раствором прозерина).

Широко используют в лечении ночного энуреза ноотропные и ГАМК-ергические средства, в частности, пирацетам, пикамилон и фенибут.

Наиболее распространенным и эффективным способом лечения большинства форм ночного энуреза является лечение мелипрамином. Мелипрамин назначают из расчета 0,0125 г на ночь детям дошкольного возраста и 0,025 г школьникам. Эффективность мелипрамина обусловлена его влиянием на структуру сна путем укорочения I и удлинения II–IV стадий сна, поэтому его использование наиболее оправдано при заболевании, сопровождающемся нарушением ЭЭГ сна II и III типа. Также эффект мелипрамина может быть обусловлен холинолитическим механизмом.

Статические феномены во сне лечения не требуют.

Для терапии *сомнамбулизма* используют эугипники, в частности, диазепам 0,5 мг/кг массы в сутки или нитразепам в указанной дозе, в некоторых случаях эффективны антидепрессанты.

Глава 21

БОЛЬ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

«Искусство жить — это искусство избегать боль»

Томас Джефферсон

Проблема боли (Б) и борьбы с ней существует с древнейших времен и возникла с момента зарождения человеческой цивилизации. Б — это состояние, с которым сталкивается в той или иной степени каждый человек (за исключением лиц, страдающих некоторыми заболеваниями — наследственной сенсорной полиневропатией, сирингомиелией).

В русском языке, как в никаком другом, само слово Б является центральным понятием медицины, поскольку этимологически связано с основными медицинскими терминами, используемыми в повседневной практике. Это можно продемонстрировать на примере сравнения русской и английской медицинской терминологии (табл. 209).

Несмотря на это, представления о Б до настоящего времени недостаточны, что отражается на диагностике этого состояния и тактике ведения страдающих Б пациентов, особенно детей. Б представляет собой междисциплинарную проблему и является предметом рассмотрения морфологов, физиологов, фармакологов, психологов, клиницистов.

Исследования А. Fast показывают, что только хронической поясничной Б страдает 80% взрослого населения развитых стран. О распространенности Б среди детей сведений нет. Б и болевой синдром (БС) возникают вследствие различных заболеваний, поэтому имеют определенную специфичность в этиологии, патогенезе, однако зачастую Б выдвигается на первый план в клинической картине болезни, и ее происхождение не имеет уже существенного значения как для больного, так и для тактики врача (например, тригеминальная невралгия, постгерпетическая межреберная невралгия и т. д.).

Таблица 209

Сравнение русской и английской медицинской терминологии

Русский язык	Английский язык
боль	pain
больной	patient
болезнь, заболевание	disease, illness, sickness
больница	hospital
обезболивание	analgesia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

Боль — это неприятное чувство или эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описанное в терминах этого повреждения.

Боль всегда субъективна и каждый индивидуум использует в ее описании слова в соответствии с опытом предшествующей жизни.

Морфология

Б возникает вследствие раздражения сети свободных нервных окончаний кислотами, простагландином E (Pg E), гистамином, брадикинином, ацетилхолином, субстанцией P (см. ниже), внеклеточным увеличением концентрации калия, местной температурой выше 45 °С. Болевой импульс формируется первым рецепторным нейроном, локализующимся в спинномозговом ганглии.

Немедленное возникновение Б после нанесения раздражения (*эпикритическая Б*) обусловлено прохождением импульса по волокнам А-δ со скоростью 5–30 м/с (у новорожденных — вдвое медленнее), что обеспечивает ощущение короткой острой, колющей Б.

Через 1–2 с возникает ощущение длительной, жгучей Б (*протопатическая Б*), обусловленное возбуждением тонких немиелинизированных волокон со скоростью проведения 0,5–2 м/с. В настоящее время показано, что нейротрансмиттером С-афферентных волокон является ундекапептид (пептид, содержащий 11 аминокислот) субстанция P.

Дальнейший путь болевых (*ноцицептивных*) волокон схематично можно представить следующим образом: распространение продольно вдоль спинного мозга по сегментам тракта Лиссауэра; образование синапсов с нейронами краевой зоны (I слой нейронов заднего рога спинного мозга); образование синапсов с нейронами желатинозной субстанции (II, III слои нейронов заднего рога спинного мозга).

В дальнейшем формируются две системы, проводящие Б: эволюционно древняя *палеоспиноталамическая* (II, III слои нейронов, соединение с интернейронами V слоя → контр- и ипсилатеральный переднебоковые пучки → связь с нейронами: ретикулярной формации, мезэнцефалическим околородопроводным серым веществом → реципрокные связи с перивентрикулярной диэнцефальной областью → неспецифические парацентральные и центральные боковые ядра таламуса) и эволюционно молодая — *неоспиноталамическая* (I слой нейронов → передняя комиссура спинного мозга → контралатеральный боковой спиноталамический тракт → вентробазальное ядро таламуса → поля S-I, -II соматосенсорной коры головного мозга).

В настоящее время проблему Б рассматривают сквозь призму взаимоотношения *ноцицептивной* (болевой) и *антиноцицептивной* (противоболевой) систем. Структура антиноцицептивной системы выявлена путем электростимуляции.

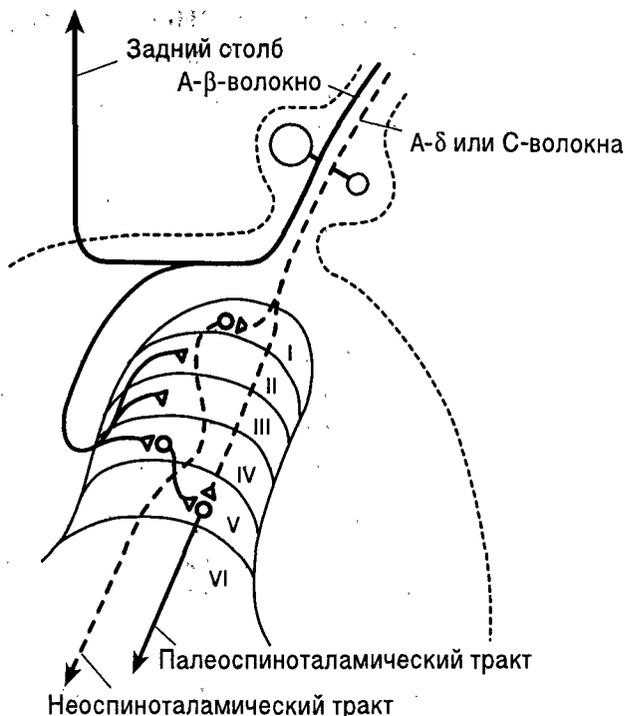


Рис. 137. Схема взаимоотношений ноцицептивных (A-δ и C) волокон и антиноцицептивных (A-β) волокон на уровне заднего рога спинного мозга по D. D. Kelly (1981).

К специфическим антиноцицептивным структурам относят коллатерали крупных миелинизированных A-β-волокон, которые имеют синапсы непосредственно на нейронах II–IV слоев, а также контактируют с нейронами V слоя, вызывая торможение этих чувствительных нейронов по механизму обратной связи (рис. 137); околоспинальное или центральное серое вещество, дорсальное ядро шва (*nucleus magnus dorsalis raphe*), синее пятно (*locus coeruleus*), хвостатое ядро (*nucleus caudatus*). К неспецифическим антиноцицептивным структурам — центральный свод, мезэнцефалическую ретикулярную формацию, ядра гипоталамуса.

Биохимия

В связи с различным происхождением болевых синдромов (БС) при разных заболеваниях роль тех или иных биологически активных веществ, продуктов метаболизма и др. в возникновении Б изучают на моделях конкретных БС.

Необходимо подчеркнуть, что в возникновении Б имеет значение не только повышение или понижение содержания того или иного продукта метабо-

лизма, но также связывающая способность соответствующих рецепторов и активность соответствующих каналов.

Ниже будет представлен ряд самых известных вариантов нейрохимических цепочек в возникновении Б.

1. Роль нейротрансмиттеров:

- а) выброс гистамина и изменение связывающей способности гистаминовых рецепторов (H_1 и H_2) приводит к развитию пучковой головной боли (гистаминовая цефалгия Хортона);
- б) выброс брадикининов во время обычного приступа головной боли (цефалгии);
- в) выброс катехоламинов (особенно норадреналина) и нарушение связывающей способности β_2 -адренорецепторов приводит к возникновению Б, в частности, мигрени;
- г) нарушение баланса серотонина (5-НТ) и катехоламинов (относительный дефицит серотонина и избыток норадреналина) приводит к развитию ряда БС (в частности, мигрени). Серотонинергические структуры локализируются в области околотоводопроводного серого вещества и большого ядра шва (*nucleus magnus raphe*). Нисходящие волокна образуют синаптическое соединение со вставочным нейроном (интернейроном), содержащим энкефалин.

Таким образом, серотонин и 5-НТ₂-рецепторы являются посредниками опиатной анальгезии (рис.138).

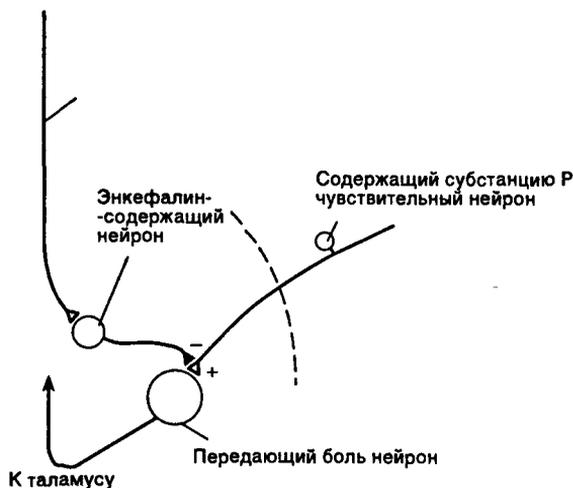


Рис.138. Схема механизма серотониново-опиатной анальгезии по D. D. Kelly (1981).

2. Опиаты.

Наиболее изучены 9 веществ с опиоидным действием (динорфин, α -, β - и γ -эндорфины, 2 питуитарных пептида (морфиноподобные факторы), низкомолекулярный белок анонин. В их синтезе принимает участие APUD-система желудочно-кишечного тракта. Мишенями действия опиатов являются опиатные рецепторы (δ -, κ -, μ -, σ -).

Механизм опиатной анальгезии определяется связями m_1 -рецепторов в различных частях ствола головного мозга, главным образом в водопроводном сером веществе; связями между серым веществом водопровода и ядром шва, включающими 5-НТ₂-рецепторы; нисходящими ингибиторными связями между ядром шва и сенсорными нейронами спинного мозга с вовлечением 5-НТ-синапсов и энкефалиновых интернейронов; связью 5-НТ₁-рецепторов и опиоидных μ - и δ -рецепторов. Энкефалиновые нейроны осуществляют пресинаптическое торможение афферентных (чувствительных) волокон, содержащих субстанцию Р (см. рис. 138).

Диагностика

Различают острую, хроническую и возвратную Б. Временные границы острой Б четко не определены, но в целом острая Б обусловлена ранением, острым заболеванием или инвазивным вмешательством и сопоставима по продолжительности со сроками повреждения и заживления ткани. Если Б продолжается дольше, чем можно ожидать, исходя из времени заживления, то говорят о хронической Б (обычно при длительности более 3–6 мес). О возвратной Б говорят в тех случаях, когда в течение 3 мес возникает 3 и более эпизодов острой Б.

Б как чувство, как психосенсорный феномен, невозможно «измерить», о ней можно косвенно судить по совокупности изменений, которые ее обуславливают или к которым она ведет.

Диагноз Б и БС основан на ряде биохимических, физиологических, психологических тестов, которые фиксируют вышеперечисленные изменения в организме и общем функциональном состоянии человека. В настоящем разделе рассмотрены общие принципы диагностики Б с дальнейшей детализацией в зависимости от возраста ребенка.

Клиническая диагностика начинается с опроса ребенка и родителей (либо наблюдающего за ребенком медицинского или педагогического персонала). При опросе необходимо оценить локализацию Б, условия ее возникновения, длительность, интенсивность, характеристику и средства, которые способствуют купированию или облегчению Б. Уточнению перечисленных параметров Б может способствовать ряд ниже приведенных тестов (в частности, психологических). Следует отметить, что предъявление детьми раннего возраста конкретных жалоб на «боли в сердце», «боли в желудке» и т. д. позволяют заподозрить у ребенка психогенную Б, невротические расстройства или имитационное поведение (подражание окружающим взрослым). Далее необхо-

димо описать внешний вид предьявляемого места Б, если это возможно (состояние кожи, окраска, наличие отека и т. д.). Затем, для уточнения диагноза можно использовать клинические тесты, ряд из которых уже имеет лишь историческую ценность.

1. В ортопедической практике использовался закон Архимеда для определения Б в конечности:

$$\frac{\text{объем пораженной конечности} - \text{объем непораженной конечности}}{\text{объем пораженной конечности}} \times 100\%.$$

Это отношение не должно превышать в норме 5%, при превышении этого показателя можно косвенно предполагать Б в пораженной конечности.

2. 4-балльная шкала суставной Б:

0 – отсутствие Б;

1 – слабая Б при глубокой пальпации;

2 – сильная Б при глубокой пальпации;

3 – сильная Б при легкой пальпации;

4 – гиперестезия.

3. Электротермометрия позволяет определить в области Б гипотермию $> 0,5^{\circ}\text{C}$ по сравнению с симметричной интактной зоной.
4. Тест Е. Н. Панченко заключается в нанесении пятна 2% раствора йода в 90–100% растворе димексида размером с копеечную монету на симметричные зоны (предполагаемую болевую и предполагаемую интактную), при этом более выраженное обесцвечивание отмечают в зоне Б.
5. Тест А. С. Черкеса заключается в использовании пробы Мак Клюра–Олдрича в предполагаемой болевой и предполагаемой интактной зонах, при этом задержка всасывания физиологического раствора происходит в зоне Б.

Принципы клинической диагностики Б в педиатрической практике по М. Хертлу (1990) суммированы в табл. 210. Клиническая диагностика Б при различных заболеваниях многообразна и ее подробно возможно описать лишь при детальном рассмотрении конкретного заболевания. Для примера рассмотрим невропатическую Б, которая возникает при поражении периферических нервов. Она встречается при невралгиях, компрессиях и травмах периферических нервов, полиневропатиях, которые являются осложнением таких соматических заболеваний, как сахарный диабет (треть всех полиневропатий), гипотиреоз, гастрит и язва желудка, онкологические заболевания (паранеопластические полиневропатии), анемии, макроглобулинемия Вальденстрема и т. д. Клиническая диагностика двух основных типов невропатической Б представлена в табл. 211.

Таблица 210

Феномены боли

Мимика	Пантомимика	Вегетативные симптомы	Акустические данные	Особые формы поведения при длительной боли	Другие органические признаки при заболеваниях, сопровождающихся болью
<p>Серьезное выражение лица</p> <p>Бедная мимика, застывший, нефиксирующий взгляд, при этом иногда сдвинутые брови, складки над переносицей, закусанный или перекошенный рот.</p> <p>При острой боли у детей первого года жизни сморщенное лицо, сомкнутые веки, широко открытый рот, крик</p>	<p>Разбрасывание</p> <p>Дрыгание или необычно неподвижное положение.</p> <p>Часто правильное положение.</p> <p>Попытки преодолеть боль: надавливание на больное место, закусывание пальца или губы; скрежет зубами</p>	<p>Бледность лица.</p> <p>Покраснение лица.</p> <p>Холодный пот.</p> <p>Широко раскрытые зовущие глаза.</p> <p>Струящиеся слезы.</p> <p>Дрожание.</p> <p>Гусиная кожа.</p> <p>Холодные пальцы рук и ног.</p> <p>Рвота.</p> <p>Ускорение пульса.</p> <p>Изменение ритма дыхания (гипервентиляция или задержка дыхания).</p> <p>Движение губ, указывающее на сухость слизистых оболочек</p>	<p>Упорный крик.</p> <p>Стоны.</p> <p>Вскрикивания.</p> <p>Скрежет зубами.</p> <p>Стенания.</p> <p>Подавленный кашель.</p> <p>Всклипывания, плач.</p> <p>У грудных детей крик и плач</p>	<p>Ограниченный круг интересов.</p> <p>Ослабленные способности сосредоточения.</p> <p>Скудость побуждений.</p> <p>Дурное настроение.</p> <p>Негативизм.</p> <p>Повышенная раздражительность.</p> <p>Агрессивность.</p> <p>Отсутствие аппетита.</p> <p>Ипохондрия.</p> <p>Мечтательность.</p> <p>Пугливость.</p> <p>Бессонница.</p> <p>Бросающаяся в глаза серьезность</p> <p>Плаксивость</p>	<p>Вздутый большой живот.</p> <p>Покраснение кожи.</p> <p>Припухание.</p> <p>Нарушение функций.</p> <p>Крепитация при переломах или подкожной эмфиземе.</p> <p>Моча: задержка, поллакиурия.</p> <p>Стул: твердые мелкие катышки, обильный неоформленный со слизью и кровью.</p> <p>Гематомы.</p> <p>Уплотнения в кишечнике.</p> <p>Изменение обычных контуров тела.</p> <p>Ненормальное положение тела</p>

Таблица 211

Особенности невропатической боли (А. К. Asbury, R.W. Gilliat 1987)

Характеристика	Дизестетическая боль	Боль при поражении ствола нерва
Описание	Жжение, покалывание, ощущение сдирания кожи	Ноющая, режущая
Субъективная оценка по прошлому опыту	Необычная, никогда не бывавшая ранее	Похожая на зубную
Распределение	1) Обычно кожа и подкожная клетчатка 2) Дистальные отделы	1) Глубокая 2) Относительно проксимально
Продолжительность	Различная, может быть перемежающейся колющей, режущей, стреляющей	Обычно продолжительная, может усиливаться и уменьшаться
Уменьшение/усиление	Может незначительно уменьшаться; усиливается при активных движениях	Уменьшение в покое или в определенной позе. Усиливается при движении или пальпации нерва
Основа боли (гипотеза)	Усиленное раздражение поврежденных или патологически возбудимых ноцицептивных волокон, особенно находящихся в состоянии роста и регенерации	Усиленное раздражение, обусловленное физиологической стимуляцией окончаний неповрежденных афферентов самими нервными волокнами
Примеры	Каузалгия Полиневропатия тонких волокон	Сдавление корешка Неврит плечевого сплетения

Эволюция представлений детей о боли (Б) в зависимости от возраста (P. J. McGrath, L. McAlpine 1993)

Возраст	Представления о боли
0-3 мес	Б не осознает, возможно запоминает, ответ на Б рефлекторный
3-6 мес	Ответ на Б сопровождается реакциями недовольства и раздражения
6-18 мес	Развитие боязни Б, развитие представлений о локализации Б, появление слов, обозначающих Б («бо-бо»)
18-24 мес	Использование понятия «ранить», возникновение бессознательной «копирующей» стратегии поведения при Б
24-36 мес	Развитие описания Б и соотнесения ее с внешними вызывающими Б причинами
36-60 мес	Возникновение основных показателей интенсивности Б, более подробное ее описание, использование эмоциональных характеристик Б («беспокоющая», «безумная»)
5-7 лет	Возникновение дифференцированных уровней в оценке Б, использование сознательной «копирующей» стратегии поведения при Б
7-10 лет	Возможность объяснить причину Б
Старше 11 лет	Возможность детально оценить Б

Психологическая диагностика

Одним из важнейших последствий Б является изменение общего функционального состояния нервной системы ребенка, его поведения. С другой стороны, существует психогенная Б, то есть Б, возникающая вследствие внутренних переживаний. Так как Б представляет собой психосенсорный феномен, то значение психологической диагностики Б особенно велико. Прежде всего, необходимо упомянуть об эволюции представлений детей о Б в зависимости от возраста (табл. 212).

1. Визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale, VAS).

Простой и наиболее распространенный метод диагностики Б. Обследуемому предлагают на 100-миллиметровой линейке (повернутой к нему стороной без делений, где один конец линейки условно отмечен как полное отсутствие Б, а другой — максимально представляемую им боль) указать условно уровень Б на настоящий момент.

2. Болевой опросник Университета McGill (McGill Pain Questionnaire (MPQ)) Р. Мелзэка (1975).

Опросник существует в различных национальных адаптациях, что обусловлено разным количеством эпитетов Б в разных языках. Подобная адаптация на русский язык проведена А. Пальчиком и М. Соколовской (1989) (табл. 213).

Общее количество баллов, набранных по опроснику, свидетельствует о выраженности БС, а соотношение оценок по различным шкалам показывает преобладание реальных сенсорных компонентов Б или психогенных аффективных компонентов, что определяет тактику лечения.

Таблица 213

Болевой опросник Р. Мелзэка (1975)
(в адаптации А. Пальчика и М. Соколовской, 1989)

PRI (T)						
S (1-10)	A (11-15)	E (16)	M (17-19)	M(AE) (20)	Cc	PPI
1. мерцающая трепетущая вибрирующая пульсирующая бьющая долбящая	11. утомляю- щая истожающая	16. докучли- вая досаждающая удручающая сильная невыносимая	17. отдающая распростра- няющаяся проникающая пронизываю- щая	20. изводящая тошнотворная жуткая кошмарная истязаяющая	тошнота головная боль головокруже- ния сонливость запор понос	0 — нет 1 — легкая 2 — беспокоя- щая 3 — тревожная 4 — мучитель- ная 5 — нестерпи- мая
2. скачущая мелькающая стреляющая	12. мутящая удушающая		18. натяги- вающая цепенящая сжимающая стискиваю- щая разрывающая		Сон хороший прерывистый бессонница	
3. колющая сверлящая пробурываю- щая гвоздящая кинжальная	13. путающая страшная ужасающая		19. прохлад- ная холодная морозящая		Аппетит хороший удовлетвори- тельный плохой отсутствует	
4. острая ражущая раздирающая	14. изнуряю- щая мучающая жестокая				Активность хорошая удовлетвори- тельная сниженная отсутствует	
5. щиплющая давящая грызущая спазматическая дробящая	15. отчаянная спящая					
6. тянущая растягивающая рвущая						
7. горячая жгучая шляющаяся опляющая						
8. щекочущая зудящая саднящая жалящая						
9. тупая тяжелая воспаляющая ноющая						
10. мягкая напряженная скребущая раскалывающая						

Примечания:

S — сенсорная шкала;
A — аффективная шкала;
E — оценочная шкала;
M — смешанная шкала;

M(AE) — смешанная аффективно-оценочная шкала;
PRI(T) (1-20) — тотальная оценка;
PPI — тяжесть боли;
Cc — сопутствующие симптомы.

3. Смешанные шкалы

- цвет боли;
- рисуночные тесты;
- проективные шкалы (ТАТ, Розенцвейга).

Нейрофизиологическая диагностика

Данный вид диагностики Б основан на тестировании структур нервной системы, осуществляющих ноцицептивную или антиноцицептивную функцию.

1. Вызванные потенциалы (ВП) головного мозга являются результатом электрической стимуляции различных анализаторов (слухового — слуховые ВП, зрительного — зрительные ВП), а также срединного нерва (соматосенсорные ВП). Особое диагностическое значение имеет показатель волны P300 (положительной волны с латентным периодом 300 мсек, фиксированной в проекции постцентральной извилины). При блокировании срединного нерва раствором местного анестетика волна P300 исчезает.

Изменения латентности и амплитуды зрительных ВП H_1 и H_2 информативны при головной Б.

2. Электромиография (ЭМГ) регистрирует биоэлектрическую активность мышц. При БС отмечают сегментарное повышение амплитуды и частоты спонтанной биоэлектрической активности мышц, фиксируемое интерференционной или глобальной ЭМГ, в результате повышения активности двигательных нейронов в ответ на болевой импульс. Электронейромиография позволяет определить активность нервов и мышц в ответ на электрическое раздражение нерва и определить скорость проведения импульса по соответствующему нерву. При множественном поражении периферических нервов выраженность БС пропорциональна снижению скорости проведения по чувствительным нервам [Пальчик А. Б., 1989].

Биохимическая диагностика

Основана на определении в плазме крови и спинномозговой жидкости концентрации нейротрансмиттеров (медиаторов), ответственных за передачу болевого импульса, а также медиаторов, являющихся посредниками анальгезии и опиатов. В крови определяют содержание опиатов, а также активность креатинфосфокиназы, которая по мнению ряда авторов является маркером Б. В спинномозговой жидкости исследуют концентрацию опиатов (наиболее часто β -эндорфина), норадреналина и серотонина, субстанции Р. К сожалению, возрастные нормы содержания указанных выше биологически активных веществ до настоящего времени не разработаны.

Особенности диагностики боли у новорожденных

В первую очередь необходимо понять, чувствует ли новорожденный ребенок Б? Ряд фактов свидетельствует о том, что новорожденный способен испытывать Б. С 20 нед гестации начинается миелинизация ноцицептивных проводников, с 30 нед — формирование и миелинизация внутренней капсулы, с 32 нед — *corona radiata*; миграция нейронов завершается к 22 нед гестации, с этого же срока начинается ветвление дендритов в коре головного мозга и формирование синапсов нервных волокон, соединяющих таламус и кору головного мозга. С точки зрения функционального созревания мозга первый тип (паттерн) биоэлектрической активности мозга на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — синхронизация — формируется с 22 нед гестации, а к 40-й неделе гестации присутствуют 4 основных паттерна ЭЭГ. ВП регистрируют с 30 нед гестации. Эксперименты К. J. S. Anand и соавт. (1987) показали, что при хирургических вмешательствах даже у недоношенных детей при недостаточной анестезии развиваются стрессорные биохимические сдвиги (см. ниже), отмечают больше операционных осложнений и выше смертность, чем в случаях с проведением анестезии фентанилом.

Однако, согласно определению Б, в психологическом аспекте необходимо распознавание Б в соответствии с предыдущим опытом, но предыдущего опыта у новорожденного не существует. Поэтому, по-видимому, корректнее относиться к первой реакции ребенка на возможный болевой раздражитель только как к реакции, а уже при повторном возникновении болевого раздражителя как к Б в широком смысле этого слова.

Диагностика Б у новорожденного основана на анализе крика, мимики лица, двигательной реакции на Б, а также физиологических и биохимических сдвигах.

1. Крик

Обычно частотный спектр крика составляет 400–650 Гц, при Б = 800–1200 Гц с возрастающе-убывающей мелодией. Графическое изображение крика представлено на рис.139.

2. *Мимика лица* (FACS — facial acting coding system) в ответ на боль меняется в следующей последовательности:

- 1) нахмуривание бровей;
- 2) сжимание глаз;
- 3) наморщивание носогубной борозды;
- 4) открытие рта;
- 5) надувание губ;
- 6) растягивание рта (вертикально);
- 7) растягивание рта (горизонтально);
- 8) напряжение языка;
- 9) дрожание подбородка.

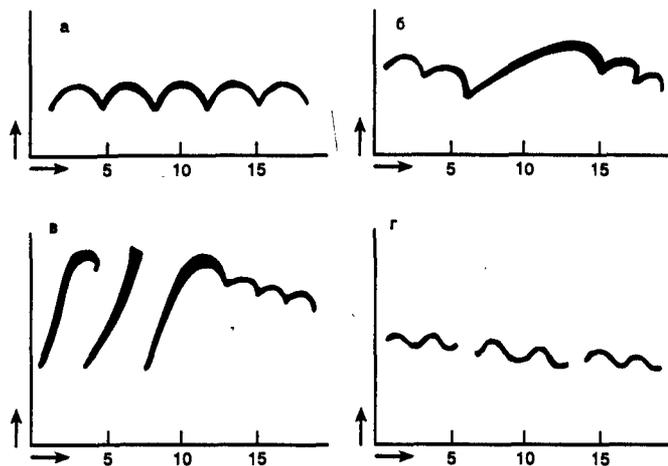


Рис. 139. Графическое изображение крика грудных детей; толще линия — громче крик, выше линия — выше его тональность.

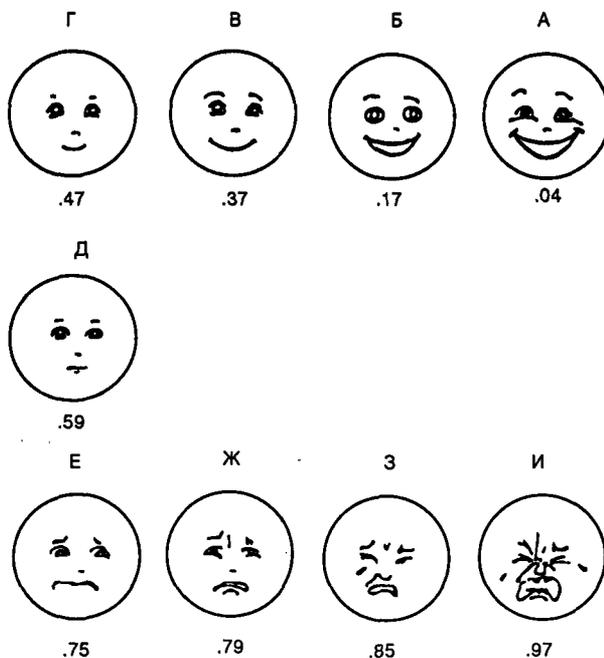


Рис. 140. Последовательность изменения мимики лица ребенка в ответ на боль по Р. А. McGrath и соавт. (1985).

Таблица 214

Измеряемые параметры при боли у новорожденных (K. D. Craig, R. V. E. Grunau, 1993)

Категории	Показатели
А. Вокализация	
1. Крик	а) Временные: латенция, длительность возрастания, длительность цикла, вариабельность и количество циклов б) Амплитуда, включая вариации в) Акустические компоненты: основная частота; гармоника и структура
2. Другие вокализации	а) Сухой плач б) Звуки, не сравнимые с криком, гулением
В. Активность тела	
1. Лицевая	а) Отдергивание б) Колотящие движения в) Защитные ударяющие движения
2. Конечностей	а) Ригидность
3. Туловища	б) Подергивания в) Изменения позы
С. Суммарная активность	
	а) Поведенческое состояние** б) Цикл сон — пробуждение — бодрствование
Д. Физиологическая активность	
	а) Видимые изменения (дыхание, цвет кожных покровов) б) Дополнительные изменения (вегетативные, метаболические, гормональные)

* FACS — см. с. 573.

** По Т. В. Brazelton (1973).

Изменения мимики лица ребенка в ответ на боль иллюстрирует рис. 140.

3. Двигательная реакция на Б:

Для новорожденного характерна реакция в виде флексии с аддукцией конечностей, при этом наиболее типична флексорная реакция.

4. Поведенческие изменения (табл. 214).

5. *Физиологические компоненты* Б у новорожденного заключаются в повышении частоты сердечных сокращений и дыхания, уровня артериального давления, повышении потоотделения.

6. При Б у новорожденного отмечают *ряд изменений гемостаза*: повышение реактивности тромбоцитов, повышение уровня VIII фактора и фактора Виллебранда, снижение уровня антитромбина III, ингибция фибринолиза.

Лечение

Лечение Б и ВС чаще является симптоматическим (рис. 141), поэтому в первую очередь необходимо лечение основного заболевания, вызвавшего Б. Так как Б служит знаком патологического процесса в организме и позволяет

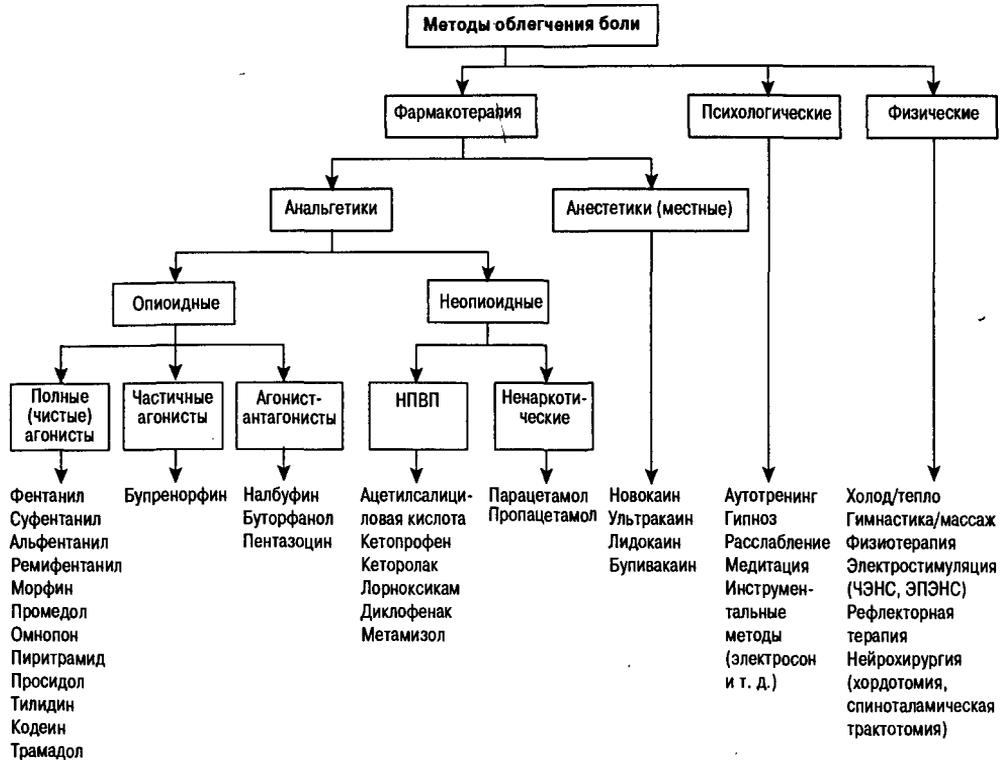


Рис. 141. Методы облегчения боли [Лебедева Р. Н., Никола В. В., 1998 г.].

в некоторых случаях детализировать характер, локализацию заболевания и контролировать эффективность лечения, то создается ситуация, когда врач может посчитать борьбу с Б второстепенной и, наоборот, сохранять БС для контроля над состоянием основного патологического процесса. Однако целесообразно подчеркнуть необходимость своевременного и эффективного купирования Б, особенно у детей раннего возраста, не только в связи с причиняемым ребенку Б страданием. Б обусловлена значительной активностью субстанции Р, чья роль в развитии синдрома внезапной смерти у детей доказана; кроме того, хронический БС способствует подавлению иммунитета (в частности, гиперчувствительности замедленного типа). Б, особенно хроническая, ассоциирована с такими психопатологическими явлениями, как депрессия и тревога. Необходимо особенно подчеркнуть обязательность адекватной анальгезии в ряде случаев, при которых по ряду исторических обстоятельств анальгезию до сих пор проводят недостаточно: при инвазивных процедурах (пункции, обработка травмированной или обожженной поверхности и т. д.), множественных травмах, онкологических заболеваниях.

Рассмотренные виды лечения направлены, в основном, непосредственно на купирование БС, а не на ассоциированные с Б процессы. Естественно, этио-

тропная и патогенетическая терапия, устраняющая причину Б, способствует исчезновению последней. Между тем, как уже выше отмечалось, в ряде случаев, особенно при хроническом процессе (тригеминальная невралгия, постгерпетическая межреберная невралгия и т. д.), этиология заболевания существенно не влияет на тактику лечения, и ведущее значение приобретает купирование Б.

Медикаментозная терапия

Ниже рассмотрены основные группы препаратов, используемые для лечения Б в педиатрической практике, и механизмы их действия.

I. Неопиоидные периферические средства используются при Б, обусловленной травмой или воспалением. Воздействуют на афферентные импульсы, обусловленные травмой или воспалением через подавление простагландинсинтетазы (снижение уровня PGE). Большинство неопиоидных периферических средств достигают максимальной концентрации в плазме крови и, соответственно, оказывают максимальное терапевтическое действие через 2–4 ч после введения.

- 1) ацетаминофен (парацетамол, тайленол, эффералган) — 10–15 мг/кг массы тела на прием;
- 2) салицилаты (не рекомендованы детям до 3 лет в связи с возможностью развития синдрома Рея):
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин) — 5–10 мг/кг массы тела на прием,
 - холин-магнезии салицилат (трисилат) — доза та же;
- 3) другие нестероидные противовоспалительные средства (Non-steroid anti-inflammatory drugs — NSAIDs):
 - ибупрофен 4–10 мг/кг через 6 ч,
 - напросин 5–7 мг/кг через 8–12 ч,
 - толектин 5–7 мг/кг через 6–8 ч,
 - индометацин 0,5–2 мг/кг через 8–12 ч,
 - диклофенак-натрия (вольтарен) 0,3–0,5 мг/кг через 8 ч,
 - пироксикам 0,3–0,5 мг/кг через 8 ч.

Как доказано «двойным слепым» методом, наиболее эффективными противобольными препаратами из группы NSAIDs являются производные кеторалазы (кеторолак, кетанов и т. д.). Наряду с подавлением активности простагландинсинтетазы, кеторолак блокирует N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторы, прекращая таким образом проведение болевого импульса. Однако возрастные дозировки кеторолака для детей в настоящее время не разработаны.

II. Опиоиды

Воздействуют на опиоидные δ -, κ -, μ -, σ -рецепторы подобно эндогенным опиатам. Особенностью противобольного действия опиоидов является эффективность при любых видах болей, а также снижение вегетативного ответа на

Б. Основной побочный эффект опиоидов — угнетение дыхательного центра — очень индивидуален. Угнетение дыхательного центра вследствие использования опиоидов возникает чаще у детей первых 3 мес жизни с дыхательной недостаточностью или с нарушением проходимости верхних дыхательных путей. Анальгетический эффект опиоидов наступает быстро и достигает максимального через 0,5–1 ч и исчезает через 3–4 ч (за исключением MS-Contin). Ниже приведены дозы основных опиоидов и наркотических анальгетиков:

- кодеин 0,5–1 мг/кг массы тела (разовая доза), перорально каждые 4 ч,
- метадон 0,1 мг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно или перорально каждые 4–12 ч,
- морфин 0,05–0,1 мг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно каждые 2 ч или 0,1–0,15 мг/кг массы тела разовая доза внутримышечно или подкожно каждые 3–4 ч,
- морфин (продолжительный) (MS-Contin) 0,3–0,6 мг/кг массы тела (разовая доза), перорально каждые 12 ч,
- фентанил 0,5–2 мкг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно каждые 1–2 ч.

Среди искусственных опиоидов, нашедших применение в педиатрии, необходимо упомянуть трамал, который назначают 1–3 мг/кг (разовая доза). Применение опиоидов подразумевает наличие препаратов, которые могли бы купировать их побочные действия. С этой целью используют налоксон (налтрексон) 0,01–0,02 мг/кг массы (разовая доза).

III. Трициклические антидепрессанты

Используются при хронической невропатической Б (болевы формы полиневропатий, например, диабетическая, невралгии и т. д.), мигрени. Механизм действия трициклических антидепрессантов относится к моноаминоксидазной (MAO) ингибиторной системе, а также связан с блокадой обратного захвата серотонина тромбоцитами, что приводит к активации серотонин-опиатной внутренней анальгезии (см. выше). Кроме того, эти препараты улучшают поведенческие компоненты Б. Время наступления максимального эффекта значительно варьирует, но период полураспада большинства трициклических антидепрессантов составляет 15 ч. Начальная доза amitriptилина (триптизола) составляет 0,1–0,2 мг/кг массы тела на прием и доводится до 0,5–2 мг/кг массы тела на прием.

IV. Психостимуляторы (амфетамины) используют преимущественно в онкологии. В отечественной педиатрической практике широкого применения не нашли и могут быть использованы в стационаре под контролем психиатра.

V. Мембраностабилизирующие средства применяют при лечении невропатической Б (в том числе ганглионевритов, ганглионитов, каузалгий), мигрени.

А. Антиконвульсанты (особенно эффективны при лечении невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии, соляритов и т. д.). Среди мно-

гочисленных механизмов действия необходимо упомянуть блокаду Ca-, Cl- и Na-каналов, повышение связывания ГАМК-рецепторов, снижение выброса нейротрансмиттеров и возбуждающих аминокислот.

- барбитураты: фенобарбитал 3–5 мг/кг массы тела в сутки; пентобарбитал 3–4 мг/кг массы тела (разовая доза),
- фенитоины (дифенин, дилантин) 1,1 мг/кг массы тела на прием,
- карбамазепин (финлепсин, тегретол, мазетол, стазепин) 3–4 мг/кг массы тела на прием,
- клоназепам (антелепсин, ревоотрил) 0,11 мг/кг массы тела на прием.

Б. Местные анестетики (новокаин, лидокаин, прокаин, совкаин, тримекаин и т. д.). Их механизм действия обусловлен блокадой натриевых каналов (блокада передачи импульса по нерву). Применяют при блокадах и локальных манипуляциях (пункции, инъекции). В ряде случаев используют смеси местных анестетиков (EMLA — смесь лидокаина и прилокаина).

В. Ингибиторы медленных кальциевых каналов (механизм действия отражен в названии группы препаратов) применяют при мигрени, болезни Рейно. К этим препаратам относят нифедипин, нимодипин, флюннаризин и другие с многочисленными фирменными названиями. Основным недостатком этой группы препаратов является снижение системного давления. Возрастные дозы для детей недостаточно разработаны.

Г. β -адреноблокаторы (механизм действия отражен в названии группы препаратов) применяют при мигрени, каузалгии. Основным препаратом этой группы является пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал). Дозы при лечении мигрени у детей достаточно индивидуальны и при тяжелых формах могут достигать 40 мг на прием. Применение β -адреноблокаторов требует контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления.

VI. Седативные средства используют в качестве вспомогательных, влияя на поведенческие компоненты Б. В то же время, бензодиазепины воздействуют на определенный тип (метаботропный) NMDA-рецепторов, таким образом блокируя передачу болевого импульса; антигистаминные препараты блокируют H_1 - и H_2 -рецепторы, способствуя купированию приступа гистаминовой цефалалгии Хортона.

VII. Последним достижением в фармакологии Б является разработка препаратов-ингибиторов NMDA-рецепторов, прерывающих передачу болевого импульса (и не только болевого). Эти лекарственные средства по своему конечному результату относят к разным группам (кеторолак — к NSAIDs, бензодиазепины — к транквилизаторам, кетамин — к общим анестетикам). Среди блокаторов NMDA-рецепторов, рассматриваемых как возможные анальгетические средства, упоминают CNQX (снижает Б и отек при экспериментальном артрите), декстрометорфан (эффективен при невропатический

Б). Дозы этих препаратов для детей не разработаны (за исключением кетамина — 0,15 мг/кг массы, разовая доза).

Целесообразно заметить, что некоторые препараты облегчают определенные виды Б: так, amitriptilin наиболее эффективен при дизестетической Б (жгущая, покалывающая, ощущение сдирания кожи) и парестезиях; кетамин — при аллодинии — Б, возникающей при неболевой стимуляции кожи (прикосновение, поглаживание, постукивание).

Психотерапия

Широко применяют в комплексе лечения Б и БС. У детей возможно применение гипнотерапии, прогрессирующей миорелаксации по Джейкобсону. Наиболее доступны для психологической коррекции детей с БС игровые виды психотерапии.

Иглорефлексотерапия

Лечение Б и БС является одним из наиболее эффективных практических приложений иглорефлексотерапии. Анальгетический эффект иглорефлексотерапии обусловлен стимуляцией выработки внутренних опиатов путем активации серотонин-опиатного механизма. Конкретные рецепты иглорефлексотерапии изложены в соответствующих пособиях.

Физиотерапия

Среди многочисленных методов физиотерапии Б наиболее обоснованным и перспективным является чрескожная электронейростимуляция. Электростимуляция нерва с программированной частотой и амплитудой способствует активации А-β-афферентных волокон, блокирующих воспринимающий Б нейрон.

ГЛАВА 22

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

В детском возрасте 80% острых отравлений обусловлены приемом яда внутрь. Они чаще всего возникают в результате одной из следующих ситуаций:

- в первые 3–5 лет жизни ребенок по недосмотру либо съедает таблетки лекарственного препарата, принимая их за витамины, либо родители ошибочно дают ему выпить не то лекарство или токсическую, повреждающую жидкость;
- в препубертатном или пубертатном периодах преобладает сознательное употребление избыточного количества одного или смеси лекарств с суицидной целью;
- передозировка лекарственного препарата, то есть его назначение без учета возраста или индивидуальной чувствительности.

У подростков относительно большой процент отравлений обусловлен другими путями поступления яда — через кожу, дыхательные пути. Частота токсикоманий в этом возрасте возросла. Дети курят, нюхают зелье, делают себе инъекции.

Родители должны быть четко инструктированы о необходимости доставки врачу любых подозрительных упаковок, облаток, таблеток, химикатов, оказавшихся рядом с ребенком в случае внезапного ухудшения его состояния или при несчастном случае. При сборе анамнеза заболевания следует попытаться по возможности точно определить вероятное время приема яда, его дозу и сопутствующую обстановку (прием пищи, возможность травмы и др.). Принципиально важно выяснить последовательность развития симптоматики заболевания и скорость нарастания его клинических проявлений. При физикальном обследовании важно определить характер отдельных клинических токсикосиндромов и оценить результаты токсикологического лабораторного обследования.

У детей и подростков выделяют 4 периода течения отравлений:

1. Скрытый период

Время от момента приема яда до появления первых клинических признаков отравления. Продолжительность этого периода зависит от пути поступ-

ления яда в организм, его характера и токсикокинетики, индивидуальной чувствительности к лекарственному препарату рецепторов функциональных управляющих систем. Продолжительность бессимптомного периода будет тем меньше, чем больше биодоступность яда и короче время достижения специфических рецепторов.

Выделение скрытого периода имеет принципиальное значение для лечебно-тактических решений, так как обуславливает необходимость при любом подозрении на острое отравление установить за ребенком тщательное наблюдение вплоть до госпитализации, чтобы максимально рано выявить первые симптомы интоксикации. Начало мероприятий по удалению невсосавшегося яда уже в этом периоде позволяет предотвратить или значительно уменьшить его резорбтивное действие.

2. Период резорбтивного действия яда (токсигенный)

Он начинается с первыми клиническими симптомами отравления и заканчивается после окончательной элиминации токсина из организма либо с появлением поздних осложнений.

Лечебно-диагностические задачи, решаемые в процессе ведения больно-го в этом периоде, подразделяют на следующие этапы:

2.1. Этап первичной стабилизации состояния

Этап включает физикальный скрининг-осмотр, направленный на выявление признаков декомпенсации витальных функций, при необходимости их замещение или поддержание, а также проведение других мероприятий первой помощи.

2.2. Этап клинико-лабораторного и токсикологического обследования

На этом этапе окончательно оценивают степень тяжести состояния пострадавшего, определяют характер токсина по клиническим проявлениям медиаторного воздействия и другим токсикосиндромам, исключают вероятность сопутствующих заболеваний и травмы

2.3. Этап мероприятий по удалению невсосавшегося яда и по профилактике его дальнейшей абсорбции. Терапия антидотами

На этом этапе начинают детоксикационную терапию с использованием современных методов деконтаминации с промыванием желудка, применением, по показаниям, рвотных, слабительных средств и адсорбентов, выбирают необходимый антидот. По времени этот этап может начинаться при первичной стабилизации состояния пострадавшего.

2.4. Применение методов активной детоксикации

В течение этого этапа на фоне развернутой клиники резорбтивного эффекта токсина с учетом его токсикокинетики выбирают и используют наиболее эффективный метод активной детоксикации: различные варианты форсированного диуреза, энтеросорбции, гемодиализа, гемокарбоперфузии (ГКП), перитонеального диализа, заменного переливания крови (ЗПК).

3. Соматогенный, или период поздних осложнений

К началу этого периода яд, как правило, элиминируется из организма пострадавшего, вызвав органные или полиорганные морфофункциональные повреждения. В результате у ребенка могут возникать последствия в виде специфических для данного токсина патологических синдромов и заболеваний, требующих своевременной диагностики и терапии.

4. Восстановительный период

В токсигенном и соматогенном периодах острых отравлений у детей *лечебно-диагностический процесс*, основанный на выявлении преимущественного действия яда, *включает в себя следующие шаги*:

1. Оценку повреждений на месте первичного воздействия яда.
2. Диагностику типа медиаторного синдрома для определения фармакологической группы, в которую входит отравляющее вещество.
3. Оценку степени недостаточности витальных функций, проведение мероприятий по первичной стабилизации состояния больного и, при необходимости, дифференциальную диагностику причин неврологических расстройств.
4. Выявление специфических (патогномоничных) клинико-лабораторных симптомов, характеризующих действие яда.
5. Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота.
6. Удаление всосавшегося яда.
7. Выявление симптомов органной (полиорганной) недостаточности, осложнений соматогенного периода и их лечение.

Оценка повреждений на месте первичного воздействия яда

При отравлении, особенно жидкостями, яд может попасть на кожу и слизистые оболочки рта и глотки, верхних дыхательных путей, глаз. Сильные щелочи, кислоты, фенолы, крезол, фосфор и другие коррозионные яды вызывают массивное разрушение поверхности, гибель клеток, развитие ожога и отека тканей. Некроз медленно в течение нескольких часов распространяется на глубокие ткани, одновременно нарастают отечность и сдавление кровеносных сосудов.

Коррозионные яды при отравлениях могут оказаться на одежде ребенка. В этом случае ее немедленно следует снять, упаковать в пластиковый мешок для последующего исследования, а кожу обмыть большим количеством воды комнатной температуры. Нельзя растирать кожу, так как это вызывает расширение ее кровеносных сосудов и усиливает всасывание отравляющего вещества. При попадании на кожу фенола, крезола обрабатывать ее целесообразно не только водой, но и растительным маслом, полиэтиленгликолем.

Относительно частым повреждением у детей является проглатывание кристаллов перманганата калия или настойки йода. В первом случае применяют

обработку слизистой оболочки полости рта 0,5–1% раствором аскорбиновой кислоты или смесью равных объемов 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты (эти сильные окислители предотвратят образование атомарного кислорода, едкого калия и двуокиси марганца), а во втором — 5–10% раствор крахмала.

Некоторые лекарства и яды способны проникать через неповрежденную кожу у ребенка и оказывать системное действие. К факторам, имеющим наибольшее значение для резорбции, относят растворимость яда в жирах. Высоколипофильные соединения (бензол и его гомологи, фосфорорганические соединения — ФОС, изопропиловый спирт, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и т. д.) представляют большую опасность при контакте детей с ними, так как способны оказать резорбтивное действие в течение 30 мин после контакта. Во избежание развития интоксикации, клиническая картина которой в подобных случаях соответствует избирательному токсическому действию яда, в течение этого промежутка времени раствор отравляющего вещества следует удалить сухим тампоном. Затем кожу обмывают большим количеством мыльной воды (работать в резиновых перчатках!), 10–15% раствором нашатырного спирта или 5% раствором гидрокарбоната натрия и вновь обрабатывают теплой водой с мылом. Процедуру полезно повторить.

Диагностика медиаторного синдрома, обусловленного воздействием отравляющего вещества

Существует достаточно четкая закономерность развития симптоматики отравления, которая связана с направленностью действия яда, его токсикокинетикой и органными повреждениями и осложнениями. Основными мишенями для его действия являются функциональные системы организма, за счет которых развивается ведущий (или ведущие) клинический синдром интоксикации у ребенка.

Основные механизмы, которые обеспечивают это повреждающее действие (если оно не приводит к гибели за счет физического разрушения структур), проявляются нарушением нейрогуморальных процессов, обеспечивающих работу функциональных систем, в первую очередь, за счет изменения баланса вегетативной иннервации. Развиваются так называемые **автономные или медиаторные синдромы**, отражающие преимущественное действие яда. Эта особенность позволяет идентифицировать токсикант или его фармакологическую группу, прогнозировать органность поражения и своевременно принять лечебно-тактические решения по выбору антидота и по профилактике соматогенных проявлений.

Большинство лекарственных соединений и промышленных ядов взаимодействуют с различными или с несколькими медиаторными системами одновременно. Эффекты могут быть вызваны либо избыточной стимуляцией одной из частей вегетативной иннервации, либо блокадой противоположно работающей системы организма.

«Медиаторные» синдромы можно условно подразделить на:

Синдромы, обусловленные изменениями функций адренергической системы

1. « α -адренергический»
2. « β -адренергический»
3. « α - β -адренергический»
4. «Симпатолитический»

Синдромы, обусловленные изменениями функций холинергической системы

5. «Н-холинергический»
6. «М-холинергический»
6. «Н-, М-холинергический»
7. «Антихолинергический».

Анализ клинической картины медиаторного синдрома желательно провести перед этапом стабилизации состояния ребенка, чтобы исключить возможное влияние начатой терапии. Следует отметить, что в практической работе не всегда удается четко классифицировать медиаторный синдром соответственно вышеприведенному жесткому подразделению, так как в настоящее время отравления у детей нередко развиваются от приема смеси лекарств, часто с противоположными механизмами действия в отношении автономной нервной системы. Сочетаемость симптомов в медиаторном синдроме также зависит от времени экспозиции яда и его токсичности в целом.

Основными составляющими медиаторного синдрома являются клинические признаки, характеризующие состояние центральной гемодинамики. По ним, в первую очередь, определяют характер синдрома, его тяжесть, показания к терапии на этапе стабилизации состояния ребенка, а их динамика отражает эффективность лечения.

Главным ориентиром в дифференциальной диагностике синдрома является изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС), в зависимости от которой выделяют две принципиальных группы токсикантов (табл. 215):

- **хрононегативные яды (ХНЯ)**, действие которых сопровождается снижением ЧСС. Помимо брадикардии, среди других неспецифических симптомов при отравлении ХНЯ отмечают артериальную гипотензию, развитие миоза, гипергидроза и активацию перистальтики кишечника;
- **хронопозитивные яды (ХПЯ)**, действие которых сопровождается увеличением ЧСС. Помимо тахикардии, среди других неспецифических симптомов при отравлении ХПЯ отмечают артериальную гипер(нормо-)тензию, мидриаз, сухость кожи и слизистых оболочек, признаки пареза кишечника.

Чем больше адренергическая стимуляция при действии яда, тем больше снижается ударный объем (УО) [Афанасьев В. В., 1994] и тем больше ослож-

Распределение автономных синдромов по изменению частоты сердечных сокращений (хронопозитивному и хрононегативному сдвигу) (Афанасьев В. В., 1994)

Синдром	Пuls	Давление	Зрачок	Влажность кожи, слизистых оболочек	Перистальтика кишечника
Хронопозитивные синдромы					
«Антихолинергический» (димедрол, циклодол, атропин и др.)	↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
«Адренергический» (эфедрин, кокаин, амфетамины, мелипрамин, зуфиллин, амитриптилин* и др.)	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑-	↓-
«α-Питический» (аминазин, пахикарпин, амитриптилин** и др.)	↑↑	↓↓	↑	↓↓	↓↓
Хрононегативные синдромы					
«Холинергический» (холиномиметики, сердечные гликозиды, барбитураты, героин*, резерпин* и др.)	↓	↓	↓↓↓	↑↑	↑↑
«β-Блокирующий» (β-блокаторы, хинидин, хинин, далагил и др.)	↓↓	↓	-	↑	↑-
«Симпатолитический» (резерпин, октадин, клофелин, верапамил, кордарон, героин** и др.)	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓-

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — снижение; (-) — эффект не выражен либо непредсказуем.

* При короткой экспозиции (4–12 ч).

** При длительной экспозиции (более суток).

ний встречается в токсикогенной фазе отравления. Такие же данные получены при отравлении кокаином и амфетаминами, которые резко увеличивают общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и создают условия для крайне непроизводительной работы сердца. Клинические проявления такого токсического действия — артериальная гипертензия, субъективная жалоба большинства больных на боль за грудиной.

Аминазин, финлепсин, пахикарпин, несмотря на то, что они представляют различные фармакологические группы, при остром отравлении вызывают развитие α-адреноблокирующего синдрома (тахикардия + гипотензия), специфической особенностью которого является выраженное снижение ОПСС.

При отравлении хрононегативными средствами состояние гемодинамики характеризуется гипокинетическим типом кровообращения, причем, в зависимости от пути поступления яда и его токсических свойств, может развиваться мгновенная декомпенсация, приводящая к летальному исходу, например, при отравлении ФОС. Характерным для отравлений β-адреноблокаторами является увеличение ОПСС при глубоком угнетении сократительной способности миокарда. Отравления кардиодепрессантами — кордароном, верапамилем, клофелином, героином и хинидином — в поздней фазе действия вызывают

Таблица 216

Лекарства и яды, изменяющие диаметр зрачка при отравлении

Миоз	Мидриаз
<p>Вещества, повышающие активность холинергической системы: М-холиномиметики (алкалоиды, мускарин, пилокарпин), антихолинэстеразные с М-потенцирующим действием (аминостигмин, ФОС и др.). Опиаты, резерпин, сердечные гликозиды, барбитураты и т. д.</p> <p>Вещества, понижающие активность адренергической системы: клофелин и его гомологи (гуанфацин, лофексидил), депримирующие средства промышленные агенты: инсектициды-карбаматы</p>	<p>Вещества, повышающие активность адренергической системы: непрямые адреномиметики (амфетамины, эфедрин, кокаин), предшественники катехоламинов (Л-допа, дофамин), ингибиторы фермента, инактивирующих катехоламины (ингибиторы МАО), LSD-25.</p> <p>Вещества, понижающие активность холинергической системы: атропин и его гомологи, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты (ТЦА)</p>

выраженные нарушения показателей системной гемодинамики, главным образом, за счет снижения УО.

Для окончательного распознавания типа автономного синдрома необходимо оценить воздействие синаптотропного яда на изменение активности других органов, получающих иннервацию вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического отделов): состояние зрачков (их диаметр), кожи и слизистых оболочек (их влажность и окраска), перистальтику кишечника (усиление или замедление). Косвенным признаком гиперактивности адренергии является гипертермия.

Диаметр зрачка (миоз, мидриаз) (табл. 216), состояние аккомодации и внутриглазное давление зависят от типа яда.

Изменение *моторики кишечника*, тонуса гладких мышц кишечной стенки, сфинктеров, характера секреции пищеварительных желез может сопровождаться болевым синдромом, диареей и приводить к нарушениям водно-электролитного баланса. Ослабление моторики, особенно при одновременном увеличении тонуса сфинктеров, создает условия для формирования депо яда в кишечнике (табл. 217).

Гипертермия — необязательный, но достаточно частый симптом медиаторного синдрома в детском возрасте. К его возникновению предрасполагают более лабильная, чем у взрослых, терморегуляция и физиологическая симпатикотония, ограничивающая потери тепла. В отличие от взрослых, у детей гипертермия сопровождается синдромом гипердинамии кровообращения. Повышение температуры тела чаще всего встречается при отравлениях следующими препаратами: амфетамины, кокаин, эфедрин (снижение теплоотдачи за счет вазоконстрикции); антигистаминные препараты, алкалоиды белладонны, ТЦА; фенотиазины (за счет нарушения секреции потовых желез); антипсихотические нейролептики; динитрофенол, салицилаты (разобщение окисления и фосфорилирования, выработка энергии, переходящей в тепло).

Действие ядов на желудочно-кишечный тракт

Симптом или синдром	Повреждающий фактор
Боли	
— в подложечной области	Салицилаты, химические ожоги слизистой оболочки пищевода и желудка, железо, органическая ртуть, мышьяк, отравление грибами, алкалоидами растений (соланин)
— вследствие усиления моторики кишечника	Холинергические яды (ФОС, мускарин, опиаты, и др.)
— за грудиной	Ожоги пищевода, инородные тела, перфорация
Слюноотделение	«Холинергические» яды, никотин, фенциклидин
Сухость слизистых	Антихолинергические, антигистаминные вещества
Снижение моторики (запор)	Антихолинергические средства, опиаты, седативно-гипотонические средства
Рвота	<i>Центрального происхождения:</i> опиаты, никотин, сердечные гликозиды, камфора и др. <i>аналептики, местное раздражение слизистых оболочек:</i> салицилаты, уксусная и др. кислоты (щелочи), растворители, детергенты, колхицин, металлы (ртуть, таллий, мышьяк), соли металлов (хлорид цинка, хлорид меди), пищевые токсикоинфекции
Понос	Холинергические средства, адреноблокаторы, фторурацил, слабительные, колхицин, соланин, грибы, тяжелые металлы, химические ожоги (трихлоруксусная кислота)

Следует учитывать, что гипертермия, увеличивая перспирацию, может приводить к внутриклеточной дегидратации, которая также поддерживает лихорадку. Поэтому обязательно следует обеспечить нормогидратацию больного за счет внутривенного введения растворов (5% раствор глюкозы), образующих свободную воду, но так, чтобы осмотическая концентрация сыворотки снижалась не более чем на 10–15 мОсм/л. При гипертермии на фоне острых отравлений жаропонижающие средства, как правило, мало эффективны.

Редким, но прогностически крайне неблагоприятным вариантом гипертермии является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который в настоящее время рассматривают как вариант острого дефицита допамина. Он возникает либо на фоне отравлений антихолинергическими препаратами, стрихнином, либо осложняет терапию нейролептиками или синдром отмены агонистов допамина. Клинически ЗНС проявляется злокачественной гипертермией выше 40 °С, мышечной ригидностью, симпатикотоническим кризом, экстрапирамидной симптоматикой, расстройствами сознания. ЗНС опасен не только сам по себе, но и своими осложнениями (рабдомиолизом, гипертонической дегидратацией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием — ДВС, острой почечной недостаточностью — ОПН и очаговыми некрозами ЦНС).

В лечении ЗНС дополнительной важной задачей является ликвидация мышечной ригидности и дефицита допамина. Больному назначают Дантролен (в/в 1 мг/кг каждые 3 мин, в общей дозе — 10 мг/кг), бензодиазепины, агонист допамина (бромокрипин — 5 мг через рот 3 раза в день), нифедипин.

При отсутствии эффекта необходимы релаксанты конкурирующего типа (панкурониум) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Таким образом, диагностика автономного (медиаторного) синдрома с поиском его симптомов является первой задачей в оценке резорбтивного действия яда.

Специфические клинико-лабораторные симптомы, характеризующие действие яда

Многие лекарства и промышленные агенты после резорбции и распределения при острых отравлениях у детей проявляют свое токсическое действие нарушениями слуха и зрения, восприятия запаха и вкуса, изменением кожи ребенка, определенной окраской мочи и рвотных масс. Эти и ряд других симптомов нередко могут отражать избирательное действие не столько какой-то фармакологической группы токсикантов, сколько конкретного яда, поэтому их относят к категории специфических. Хотя некоторые из симптомов появляются не с первого часа отравления и нередко их можно определить только у больных с сохраненным сознанием, но они дополнительно помогают идентифицировать яд (табл. 218).

Таблица 218

Специфические симптомы острых отравлений

Симптомы	Токсикант
1	2
Цвет рвотных масс	
фиолетовый	Калия перманганат, соли кобальта
голубой	Соли меди
желтый	Пикриновая кислота, азотная кислота
ярко-красный	Азотная кислота
черный, «кофейная гуща»	Ксантины, препараты железа
коричневый	Хлористо-водородная кислота
Запахи токсических соединений	
горького миндаля	Цианиды
тухлых яиц	Сероводород, меркаптаны, тетурам
моркови	Цикута
табака	Никотин
дезинфектантов	Фенол, креозот
чеснока	Фосфор, теллур, селен, таллий, мышьяк
горелой травы	Марихуана, опиий
«алкогольный» запах	Атанол
запах ацетона (сладкий, фруктовый)	Хлороформ, трихлорэтилен, хлористый метил, изопропанол
Снижение порога обоняния (гипосмия)	Кадмий, акрилаты, формальдегид, бромистый метил, двуокись серы, летучие углеводороды, сероводород
Извращение обоняния (дизосмия, чувство запаха при отсутствии раздражителя)	Метронидазол, местные анестетики, карбамазепин, дифенин, каллоприл, диазоксид, НПВС (бутадион), соли золота, метилтиоурацил, П-допа, диметилсульфоксид, инсектициды, литий, витамин D

1	2
Яды, формирующие «металлический привкус» во рту	Свинец, медь, мышьяк и его соединения, соли железа, кадмий, органические соединения ртути, иод
Изменение органа зрения	
пигментация роговицы	Миодарон, аминазин, хингамин, препараты меди, золота, ртути, серебра, витамина D (отложение кальция)
развитие катаракты	Глюкокортикоиды, динитрофенол, тринитротолуол
развитие миопии	Тетрациклины, ацетазоламид, сульфаниламиды, диуретики (тиазиды, верошпирон)
развитие диплопии	Барбитураты, транквилизаторы, индометацин, тяжелые металлы
повреждение сетчатки глаза	Аминазин, хинин, дефероксамин, препараты дигиталиса, этамбутол, винкристин, таллий, сернистый углерод.
токсическое поражение зрительного нерва	Винкристин, аминазин, изониазид, левомицетин, этамбутол, сернистый углерод, динитробензол (толуол), свинец, таллий
изменения глазного дна	Окись углерода (ярко-красное), метгемоглобинообразователи (цианотичное), цианиды (венозная гиперемия сетчатки)
Потеря слуха	Аминогликозиды (канамицин, стрептомицин, амикацин), противоопухолевые средства (винкристин, цис-платина и др.). Свинец, мышьяк, ртуть, толуол, ксилол, стиролы
Звон в ушах	НПВС (салицилаты), антидепрессанты (карбамазепин, имипрамин), галоперидол, аминогликозиды, противоопухолевые средства, β-адреноблокаторы, хинин, хинидин, фуросемид, местные анестетики, оральные контрацептивы, кофеин, зуфиллин, антигистаминные средства, соли брома
Изменение пигментации кожи	
темно-голубой оттенок	Резорцин, тетрациклин, щавелевая кислота
серо-голубой оттенок	Амиодарон, фенотиазины, хинин, ртуть, осмий, серебро, соли висмута, мышьяк
бронзовый оттенок, коричневый оттенок	Фторурацил, имипрамин, метилдофа, леводопа, фенацетин, нитриты, нитраты, хром, диоксин
зеленоватый оттенок	Соединения меди
красный оттенок	Борная кислота, рифампицин, ртуть
желтый оттенок	Каротин, нитразепам, тринитротолуол, азотная кислота
Алопеция	Аллопуринол, андрогены, антикоагулянты (непрямые), противоопухолевые средства (антиметаболиты), антигипертензивные средства, β-адреноблокаторы, каптоприл, борная кислота, карбамазепин, циметидин, НПВС, вальпроат натрия, соли золота, мышьяк, свинец, селен, таллий, ртуть, гексахлорбензол
Цвет мочи	
голубая	Метиленовый синий
от коричневой до черной	Анилин, нафталин, нитрофураны, фенолы, резорцин, тимол
от красной до красно-бурой	Амидопирин, дифенин, гемолизирующие яды, фенолы, фенолфталеин, ураты
от желтой до зеленой	Рибофлавин, комплекс витаминов В
от красной до черной	Салицилаты, антикоагулянты, соли висмута
от желтой до красной	Сантонины

Лечение острых отравлений

Лечение острых отравлений у детей сводится к последовательному решению следующих задач:

1. Оценка степени недостаточности витальных функций и проведение мероприятий по первичной стабилизации состояния ребенка.
2. Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота.
3. Удаление всосавшегося яда.

Выполнение этого плана терапевтических мероприятий необходимо полностью только при отравлениях тяжелой степени, в остальных случаях требуется решать только проблему детоксикации (деконтаминации).

Стабилизация состояния ребенка при отравлениях тяжелой степени

Терапия по стабилизации состояния пострадавшего состоит из трех последовательных шагов:

- 1) определение тяжести дыхательной недостаточности и проведение замещающей или поддерживающей респираторной терапии;
- 2) распознавание нарушений кровообращения и выбор мер для поддержания адекватной гемодинамики;
- 3) выяснение характера и степени тяжести неврологических расстройств, их причин и необходимости лечения.

1. Оценка адекватности дыхания и терапия дыхательной недостаточности

Гипоксемия при острых отравлениях чаще всего смешанного генеза, однако наиболее экстренная терапия нужна, когда дефицит кислорода обусловлен дыхательной недостаточностью. Лабораторным критерием гипоксемии является снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO_2). Оно может быть результатом гиповентиляции либо следствием паренхиматозной (шунто-диффузионной) дыхательной недостаточности с нарушением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (некардиогенный интерстициальный или альвеолярный отек легкого или синдром дыхательных расстройств взрослых, СДРВ), либо его обуславливают другие нарушения, изменяющие соотношение вентиляция / кровоток в легких (низкая обструкция дыхательных путей, ателектазы и внутрилегочный артериовенозный шунт).

Отсюда лечение дыхательной недостаточности включает диагностику и коррекцию нарушений вентиляции, выяснение причин гипоксемии и уменьшение ее степени.

Нарушение легочной вентиляции в виде гиповентиляции или гипервентиляции — самые частые дыхательные расстройства при острых отравлениях у детей. Вентиляционную дыхательную недостаточность вызывают следующие причины:

Синдром гиповентиляции

- *Яды, угнетающие дыхательный центр* — опиаты, барбитураты и другие седативно-гипнотические средства, клофелин, трициклические антидепрессанты (ТЦА), спирты;
- *Яды, блокирующие работу дыхательной мускулатуры* — фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы, стрихнин, миорелаксанты, змеиные яды, тетрадоксин, ботулотоксин, столбнячный токсин;
- *Метаболические и патофизиологические расстройства* — гипокалиемия, гипогликемия, парез кишечника, судорожный синдром, нарушения носового дыхания.

Синдром гипервентиляции

- *Яды, вызывающие тахи- и гиперпноэ* — салицилаты, камфора, амфетамины, этиленгликоль, метанол, никотин, симпатомиметики, эуфиллин, ФОС, карбаматы, цианиды, метгемоглобинообразователи, фенолы.

Ниже приведены факторы, которые могут обусловить возникновение шунто-диффузионной дыхательной недостаточности при острых отравлениях:

- *патологические состояния, осложняющиеся некардиогенным отеком легких* — синдром Мендельсона (реургитация и аспирация кислого желудочного содержимого), аспирация угля при энтеросорбции, септический шок, пострелационный период;
- *яды, повреждающие альвеолярно-капиллярную мембрану* — пары углеводородов (бензин, керосин), окиси металлов (никеля, железа), соединения хлора, оксиды азота, кокаин, опиаты, салицилаты, токсические дымы и газы;
- *яды, обуславливающие вероятность кардиогенного отека легких* — β -адреноблокаторы, клофелин, метилдофа, опиаты, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, хинидин, соединения фтора, адреномиметики.

Перед началом детоксикации на этапе стабилизации состояния ребенку прежде всего следует создать условия для адекватного газообмена. Их можно достичь *либо* вспомогательной терапией, обеспечивающей свободную проходимость дыхательных путей и дополнительную оксигенацию, *либо* заместительной и поддерживающей терапией в виде искусственных дыхательных путей (эндотрахеальная интубация или трахеотомия) и управляемого дыхания. Только после этого можно приступить к решению второй задачи этапа стабилизации состояния.

2. Оценка и поддержание адекватного кровообращения:

- а) ликвидация декомпенсированных сердечных аритмий;
- б) поддержание такого уровня артериального давления, который необходим для эффективной тканевой перфузии;
- в) обеспечение адекватного периферического кровотока.

Экстренную *терапию аритмий* на этапе стабилизации состояния нужно проводить только в тех случаях, когда аритмии приводят к синдрому малого сердечного выброса (СМСВ) и артериальной гипотензии. Наличие аритмии является абсолютным показанием для ЭКГ-мониторинга, так как лечение четко зависит от характера нарушения ритма. Мероприятия, эффективные при желудочковых аритмиях, могут вызвать осложнения при наджелудочковых, и наоборот.

При острых отравлениях по приоритетности оценки и оказания экстренной помощи все аритмии, приводящие к СМСВ, можно разделить на 3 группы: желудочковые дизритмии (трепетание и фибрилляция желудочков, желудочковая пароксизмальная тахикардия), брадикардии и брадиаритмии, тахикардии и тахиаритмии.

Трепетание и фибрилляция желудочков возможны при отравлениях сердечными гликозидами, солями бария, трициклическими антидепрессантами, ядами с адренергическим токсикосиндромом. Терапию этих аритмий в виде электрической дефибрилляции миокарда осуществляют на фоне анальгезии неингаляционными анестетиками и проводимых первичных реанимационных мероприятий. Мощность заряда у детей первого года жизни — 2–3 кВт, от 1 года до 7 лет 3–4 кВт, в школьном возрасте и у детей с выраженной мышечной массой или ожирением — 5–7 кВт. Эффект электродефибрилляции до и сразу после разряда нужно контролировать электрокардиографически. Если ритм не восстановился после 3–4 разрядов, необходимо провести фоновую терапию внутривенным введением лидокаина (1–3 мг/кг). При получении эффекта продолжают дальнейшие мероприятия по поддержанию гемодинамики.

Брадикардии и брадиаритмии при острых отравлениях встречаются двух типов: синусовые — при блокаде симпатических или стимуляции парасимпатических нервов (отравление холиномиметиками, блокаторами каналов кальция, проаритмическими средствами, клофелином, β -блокаторами и т. д.) и вызванные синоаурикулярной и атриовентрикулярной блокадой. СМСВ возникает, если частота сердечных сокращений составляет менее 65–70% от возрастной нормы.

Терапию синусовых брадикардий осуществляют одно-двукратной инъекцией возрастных доз атропина (внутривенно или в мышцы дна полости рта). Это, как правило, быстро нормализует частоту сердечных сокращений. Более активного лечения требуют брадикардии, сопровождающие отравления хрононегативными ядами с холинопозитивным мускариновым или β -адренолитическим токсикосиндромом (яды некоторых мухоморов, фосфорорганические вещества, β -блокаторы, опиаты, барбитураты, антагонисты кальциевых каналов). В этих случаях дозу атропина увеличивают в 5–10 раз и добавляют

микроструйно инфузию изадрина (изопротренола), дозу которого титруют до эффекта от первоначальной — 3–4 мкг/кг в мин.

Следует принимать во внимание, что поддерживающая фармакотерапия брадиаритмий при отравлениях мало эффективна, и, по возможности, ее дополняют временной трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляцией.

Тахикардии при отравлениях имеют значение только тогда, когда приводят к СМСВ. Это характерно для ядов с антихолинергическим либо с симпатомиметическими токсикосиндромами (алкалоид белладонны, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты, теофиллин, амфетамин и др.). В этих случаях после электрокардиографической дифференциальной диагностики при наджелудочковых тахисистолиях используют блокаторы кальциевых каналов (изоптин-верапамил) или β -блокаторы короткого действия (эсмолол, анаприлин-обзидан), другие β -блокаторы опасны из-за возможности остановки сердца; при желудочковых — препаратом выбора является лидокаин (1–1,5 мг/кг, а затем микроструйно 1 мг/кг/ч). При прогрессирующей недостаточности гемодинамики и развитии СМСВ методом выбора лечения, особенно при фибрилляции желудочков, как было упомянуто выше, является электрическая дефибрилляция (кардиоверсия).

Лечение *артериальной гипотензии* и поддержание артериального давления, обеспечивающего тканевую перфузию, проводят с позиций того, что при острых отравлениях эти расстройства, в большинстве случаев, обусловлены экзотоксическим шоком.

Эндотоксический шок проявляется при гиповолемии (гиповолемический шок — при сочетанных травме и отравлениях, отравлениях повреждающими и прижигающими ядами, дегидратации на фоне токсического гастроэнтерита); при СМСВ (кардиогенный шок — аритмии и гипосистолическая сердечная недостаточность при воздействии на миокард и его нервный аппарат β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, барбитуратов, опиатов, хинидина, пропофола); при снижении сосудистого тонуса и относительной гиповолемии (распределительный шок — токсическое влияние на тонус артериол или центральное угнетение сосудодвигательного центра на фоне отравления железом, колхицином, ТЦА, β -стимуляторами, гидралазином, нитритами, фенотиазинами либо при гипоксической коме). Следует отметить относительную устойчивость детей раннего возраста к сосудорасширяющим адрено- и ганглиолитическим воздействиям. Если ребенок на фоне отравления этими препаратами имеет артериальную гипотензию, у него всегда надо исключать сопутствующую гиповолемию.

Последовательность лечебных мероприятий

1. Обеспечить надёжный доступ к венозному руслу (чрезкожное зондирование периферических вен, венесекция).
2. Начать активную инфузионную терапию:

- натрийсодержащие кристаллоидные растворы (Рингера, Рингер-лактата, изотонический раствор натрия хлорида) — 40 мл/кг/ч или
 - среднемoleкулярные коллоидные кровезаменители (реополиглюкин) — 20 мл/кг/ч.
3. Мониторинг ЭКГ (особенно при отравлениях аритмогенными ядами) и контроль АД каждые 10–15 мин. Взять кровь для первичного исследования газов и показателей кислотно-основного состояния, уровня сахара и мочевины электролитов, общего белка плазмы. Назначить клинический анализ крови — количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, содержание тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула. При возможности провести токсикологический скрининг.
 4. Если в первые 20–30 мин инфузионная терапия не дает положительного эффекта, то при наличии у больного адекватного самостоятельного дыхания или на фоне ИВЛ ему вводят гидрокарбонат натрия (дозу из расчета 200–250 мг/кг либо, при возможности, определяют ее с учетом дефицита оснований) и катетеризируют вторую вену (лучше подключичную или яремную — для получения возможности измерять центральное венозное давление, ЦВД).
 5. В центральную вену начинают микроструйное введение инотропных и вазоактивных веществ быстрого действия — адреномиметиков — допамина (6–8 мг/кг/мин) и при неэффективности добутамина (5–10 мг/кг в минуту). При артериальных гипотензиях, обусловленных медикаментозной комой, препаратами выбора могут быть более селективные α -адреномиметики (норадреналин — 2–8 мг/мин или мезатон — 5–20 мг/мин). Все вазоактивные лекарственные вещества вводят в изотоническом растворе натрия хлорида на фоне продолжающейся инфузионной терапии. Их дозу титруют — увеличивают или уменьшают, добиваясь поддержания эффективного уровня артериального давления, контроль за которым продолжают осуществлять каждые 5–10 мин. Дозирование препаратов и их сочетание сугубо индивидуально у каждого больного.
 6. Артериальная гипотензия ниже 70 мм рт. ст., не поддающаяся терапии в течение 30 мин, требует перевода больного на ИВЛ, даже если у него нет дыхательных расстройств.
 7. При отсутствии в течение 2 ч эффекта от проводимого лечения необходимо продолжить инфузионную терапию в первоначальном темпе, ориентируясь на динамику ЦВД, повторно корригировать метаболический ацидоз. Если ЦВД выше 12 см вод. ст. и над легкими больного появились влажные хрипы, а для эффективности оксигенотерапии требуются повышающиеся концентрации кислорода, то на фоне снижения темпа внутривенных вливаний ребенку следует увеличить дозу инотропных препаратов с одновременным повышением положительного давления конца выдоха (ПДКВ) при ИВЛ.

8. Как только АД удастся поддержать выше 70 мм рт. ст., больному проводят активную детоксикацию.

После того, как проведено лечение аритмий с декомпенсацией кровообращения, артериальное давление у больного превышает 70 мм рт. ст. (на фоне инотропной поддержки или без нее), ему продолжают мероприятия по нормализации периферического кровотока, терапию ДВС и переходят к финальным лечебно-диагностическим мероприятиям периода первичной стабилизации — оценке тяжести неврологических расстройств.

3. Оценка тяжести неврологических расстройств

Выяснение степени угнетения или возбуждения ЦНС — третья задача начального осмотра больного. Прежде всего необходимо выяснить, не являются ли неврологические расстройства маркерами степени тяжести недостаточности дыхания и кровообращения. На этапе стабилизации состояния оценка функции ЦНС важна для прогнозирования течения отравления, так как его окончательный исход тесно связан с продолжительностью неврологических нарушений. При острых отравлениях встречаются различные степени расстройств сознания — от сомнолентности до терминальной комы, причем по своей тяжести они могут прогрессировать.

Глубину расстройства сознания определяют по результатам оценки следующих неврологических функций: рефлекторной реакции на раздражение и боль, ширины зрачков и их реакции на свет, движения глазных яблок, положения конечностей и их двигательной активности. Косвенным показателем глубоких неврологических расстройств является стойкое снижение температуры тела ребенка — гипотермия (табл. 219).

Для экстренной неврологической прогностической оценки больного в коматозном состоянии, особенно при диффузных поражениях инфекционного и токсико-метаболического происхождения, а также для выделения больных, нуждающихся в инвазивной терапии, полезна шкала ком Глазго [Rogers M. et al., 1990]. Данные, требующиеся для нее, всегда могут быть получены в неотложной ситуации медицинским персоналом, недостаточно квалифицированным в неврологии, но способным оценить витальные функции (табл. 220).

Таблица 219

Соединения, отравления которыми сопровождаются гипотермией

Нарушение восприятия холода	Угнетение центра терморегуляции	Увеличение теплоотдачи	Угнетение углеводного обмена
Опиаты, этанол, седативно-гипнотические средства, окись углерода, средства, понижающие уровень сахара крови	Фенотиазины, общие анестетики, этанол, опиаты, окись углерода, барбитураты	α -адреноблокаторы, фенотиазины, холиномиметики, β -адреномиметики	Препараты, понижающие уровень глюкозы в крови

Таблица 220

Шкала ком Глазго

Признаки	Реакция	Оценка
Движения глазных яблок	Никакой реакции	1
	На боль	2
	На слово	3
	Осознание	4
Словесная реакция	Никакой реакции	1
	Непонятные звуки	2
	Неосознанные слова	3
	Дезориентированная речь	4
	Ориентация в пространстве	5
Двигательные реакции и положение	Никакой реакции	1
	Децеребральная ригидность	2
	Декортикационная ригидность	3
	Чрезмерное разгибание	4
	Локализация боли	5
	Ответ на команды	6
Суммарная оценка		

Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов подтверждает наличие очень тяжелого повреждения ЦНС и определяет необходимость обеспечения свободной проходимости дыхательных путей и ИВЛ. Эти больные имеют плохой прогноз и считаются потенциальными кандидатами для постоянного контроля внутричерепного давления и для мониторинга показателей гемодинамики. Дети с более высокой оценкой по шкале, в основном, выздоравливают.

Судороги — одно из наиболее частых проявлений тяжелых отравлений у детей. Обычно они обусловлены гипоксическим или токсическим повреждением центральной нервной системы и отеком-набуханием мозга. Также они могут быть результатом отравлений судорожными ядами. При отравлении судорожными ядами необходим дифференцированный подход к терапии, так как противосудорожные препараты могут усугублять действие принятого яда (табл. 221).

При судорогах всегда основное внимание должно быть уделено прежде всего диагностике и устранению дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, так как, если есть признаки гипоксии, то она может быть не только причиной судорожной активности, но и ее следствием. Если нет условий или необходимости в интубации трахеи и ИВЛ, то сразу после купирования судорог ребенку очищают дыхательные пути, начинают оксигенотерапию и придают устойчивое положение на боку, что уменьшает вероятность регургитации. Судорожный пароксизм в этих случаях снимают препаратами, не вызывающими угнетение дыхания. Одновременно начинают меры по лечению отека мозга.

Возможные терапевтические сочетания для устранения судорог при острых отравлениях

Препарат	Яды	Доза	Побочные эффекты	Комментарий
Диазепам (седуксен)	Приоритет-ФОС, ХОС, этанол Неизвестная этиология судорог	0,3 мг/кг или 2,5 мг/мин	Угнетение дыхания Артериальная гипотензия	Усиление дыхательных расстройств на фоне барбитуратов
Гексенал, Люминал	Приоритет — опиаты, ксантины, антигистаминные препараты, антихолинергические средства. Судороги с ВЧГ*	5–10 мг/кг или 1 мг/кг/час 10–20 мг/кг в/в 20 мин	Угнетение дыхания Артериальная гипотензия Брадиаритмии	Чрезмерная кумуляция при барбитуровой коме > 24 ч
Оксибутират натрия (g-оксимасляная кислота, ГОМК)	Приоритет—нейролептики, атропин Постгипоксические судороги	100–150 мг/кг медленно или 20 мг/кг/ч	При длительном применении гипокалиемия	—
Фенитоин		15–20 мг/кг	Артериальная гипотензия, брадиаритмии	Максимально допустимая скорость введения — 40 мг/мин
Магния сульфат	Атропин Ксенанты Судороги с ВЧГ*	В/м 25% р-р В/в 6% р-р 50 мг/кг	Угнетение дыхания	В/в скорость — не более 1 мл в мин
Мирелаксанты + ИВЛ	Стойкий судорожный синдром	—	«Косметическая» терапия не изменяет судорожную активность	Проводить на фоне противосудорожных средств

* Внутричерепная гипертензия.

Таким образом, этап стабилизации состояния или первой врачебной помощи у детей при острых отравлениях тяжелой степени, как минимум, включает в себя следующую *последовательность лечебных мероприятий*:

- обеспечение адекватного газообмена и его поддержание (терапия и профилактика гипоксии и гиперкапнии) — восстановление свободной проходимости дыхательных путей, оксигенотерапия, при необходимости — ИВЛ;
- обеспечение и поддержание эффективной гемодинамики — доступ к вене и экстренное лечение аритмий с СМСВ, ликвидация гиповолемии (инфузия кристаллоидных растворов со скоростью 40 мл/кг/ч), введение *ex juvantibus* 100 мг/кг 20% раствора глюкозы, коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза (внутривенно растворы гидрокарбоната натрия), выбор инотропных и вазоактивных препаратов быстрого действия и титрование их доз;
- начало терапии отека-набухания мозга (ОНМ), внутричерепной гипертензии и профилактика синдрома вклинения мозга — ИВЛ в режиме гипервентиляции (либо 2 МОД, либо достижение $p_a\text{CO}_2$ 28–30 мм рт. ст., внутривенно 10% раствор альбумина (1г/кг) и 10% раствор маннитола (0,5 г/кг) или лазикс (1–2 мг/кг болюсно), дексазон (0,2–0,4 мг/кг

и затем 0,1–0,2 мг/кг каждые 6 ч в течение двух суток). При ОНМ, осложненном судорогами, в течение 12–24 ч проведение барбитуровой комы (гексенал –5–8 мг/кг/ч);

- противосудорожная терапия;
- контроль баланса жидкости, почасового диуреза, осмолярности и электролитов крови и мочи, кислотно-основного состояния крови. Специальное внимание следует уделять поддержанию нормальной температуры тела.

Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота

Удаление невсосавшегося яда – первый компонент терапии отравлений. Мероприятия по уменьшению абсорбции яда наиболее эффективны в первый час после его приема.

Рвоту следует вызвать как можно скорее, так как она является основой доврачебной помощи при острых отравлениях у детей. К ней следует также прибегать и при оказании медицинской помощи, особенно при отравлениях ягодами, грибами и крупными таблетками, поскольку при промывании желудка они могут не пройти через зонд. Наиболее просто стимулировать рвоту рефлекторным раздражением корня языка, но эффект достигают только у $\frac{1}{3}$ детей раннего возраста. Рвоту можно вызвать, если дать ребенку 1–2 столовые ложки рапы – концентрированного раствора пищевой соли (2–4 чайных ложки на стакан теплой воды), при этом раздражение слизистой оболочки желудка приведет к спазму пилорического сфинктера и этим задержит поступление яда в кишечник. Как рвотное средство может быть использован порошок горчицы (1–2 чайные ложки на стакан теплой воды).

Назначение рвотных средств или рефлекторный вызов рвоты противопоказаны при отравлении бензином, керосином, скипидаром, сильными кислотами или щелочами, фенолом, крезолом и другими веществами, повреждающими слизистые оболочки, из-за опасности перфорации стенок желудка и попадания рвотных масс, содержащих эти вещества, в дыхательные пути. Рвоту ни в коем случае нельзя вызывать у детей с расстройствами сознания из-за опасности аспирации и бронхопневмонии. Рвота опасна при отравлении кардиотоксическими хрононегативными ядами, так как усиливает тонус блуждающего нерва и брадикардию.

Спонтанная или вызванная рвота не исключает необходимости последующего промывания желудка.

Промывание желудка является обязательной составной частью первой врачебной помощи при приеме яда внутрь. Практически можно считать, что при острых отравлениях противопоказаний к этой манипуляции не существует. Ее следует временно отложить у детей с судорожным синдромом, декомпенсированной недостаточностью кровообращения и дыхания до момента стабилизации состояния ребенка. Если больной в коме, ему перед промыванием желудка необходимо предварительно интубировать трахею (после инъекции атропина, если к нему нет противопоказаний).

При отравлениях ядами, прижигающими или повреждающими слизистую оболочку желудка или пищевода, промывание желудка возможно только в ранние сроки после приема яда (первые десятки минут) из-за опасности перфорации зондом измененной стенки этих органов. При отравлениях ядами, снижающими тонус гладких мышц (барбитураты), промывание желудка следует делать в первые 2–3 ч после приема яда. В более поздние сроки лучше проводить только отсасывание желудочного содержимого. Следует помнить, что через 4–6 ч у таких больных происходит расслабление кардиального и пилорического жомов, что способствует регургитации. В ряде случаев необходимо производить повторные промывания желудка с интервалами 2–3 ч. Такая необходимость возникает по следующим причинам:

- 1) некоторые препараты, используемые для инактивации яда в желудке, обладают временным антитоксическим действием (танин), поэтому их надо своевременно удалять и заменять другими веществами;
- 2) если яд был в таблетках, то их остатки могут находиться в складках слизистой оболочки желудка еще 24–48 ч, постепенно растворяясь;
- 3) некоторые яды (алкалоиды, слабые основания) из кровеносного русла могут вновь поступать в желудок, задерживаясь в нем на некоторое время, а затем повторно всасываться.

Поэтому при отравлениях анальгином, бутадиионом, ФОС, резерпином, никотином, морфином, кодеином производят повторные промывания желудка. У отравленных анальгином и бутадиионом для этой цели применяют слабые растворы лимонной или соляной кислоты, что способствует диссоциации яда и этим задерживает его всасывание из желудка.

При всех отравлениях предпочтительно орогастральное зондирование из-за возможности использовать толстый зонд, положение которого необходимо часто менять. Глубину его введения определяют по расстоянию от края зубов до мечевидного отростка грудины.

Количество жидкости, необходимой для промывания желудка, зависит от возраста больного, характера и дозы отравляющего вещества. Обычно промывают до чистых промывных вод порциями по 30–50 мл, но желательно, чтобы общий объем не превышал 3 л. В раннем возрасте надо тщательно учитывать соотношение между количеством жидкости, взятой для промывания желудка ребенка, и объемом полученных обратно вод. Объем, задержавшийся в желудке больного, не должен превышать 150–200 мл, в противном случае возникает опасность водного отравления.

Для промывания желудка обычно используют водопроводную воду либо раствор Рингера (предпочтительно для детей до 3 лет) со слабым (0,1%) раствором перманганата калия. Чистая вода чаще всего является жидкостью выбора.

По окончании промывания желудка для адсорбции оставшегося в нем яда необходимо ввести через зонд *энтеросорбент* — чаще всего активированный

уголь (АУ). Назначение АУ следует считать оправданным, поскольку применение рвотных средств и промывание желудка не гарантируют полную эвакуацию содержащегося в желудочно-кишечном тракте яда. В настоящее время в Европейских странах активированный уголь и его разновидности являются основным средством оказания первой помощи при острых отравлениях. Энтеросорбцию проводят в сочетании с промыванием желудка и хирургическими методами детоксикации. Активированный уголь связывает соединения с молекулярной массой от 100 до 1000 дальтон. К ним относятся многие лекарственные препараты и токсины, поэтому сформировалось мнение, что назначение АУ (или иного адсорбента) следует проводить при всех, без исключения, отравлениях. При большинстве интоксикаций используют многократное назначение АУ (в виде энтеросорбции).

При отравлении быстро всасывающимися ядами уголь следует назначить как можно скорее. Например, при отравлениях барбитуратами средней длительности действия (барбитал, этаминал натрия) прием угля в течение первых 30 мин обеспечивает хороший терапевтический эффект. Назначение его через 1 час уже мало эффективно. При отравлениях медленно всасывающимися ядами (люминал) прием угля дает гораздо лучший результат. Особо следует подчеркнуть важность повторных назначений активированного угля для прерывания циркуляции ядов, особенно при отравлении препаратами, которые совершают энтерогепатический и особенно энтеро-энтеральный циклы (имизин, амитриптилин, гликозиды наперстянки и др.).

Однако есть соединения, которые АУ не связывает вовсе (ряд металлов, например, свинец, литий, бор; некоторые токсические соединения, например, борная кислота, малатион, ДДТ, сульфат железа, цианиды, крепкие кислоты и этанол; лекарственные препараты, например, тобрамицин).

В нашей стране применяют сорбенты различных марок. Основными представителями энтеросорбентов, разрешенных к клиническому применению, являются карболен, актилен, полифепан и паста лигносорб. Два последних соединения — полимеры гидролизованного лигнина, которые, наряду с развитой внутренней структурой, имеют поверхность, содержащую функциональные группы, обеспечивающие высокие сорбционные свойства.

Дозы энтеросорбентов. АУ назначают из расчета 1 г/кг массы. Таким образом, доза для детей 3–16 лет составляет 25–50 г, для взрослых — 50–100 г. Суточная доза лигнинсодержащих препаратов составляет 0,1–0,5 г/кг массы. Считают, что в среднем объем сорбента должен в 10 раз превышать объем принятого яда. Обычно необходимую дозу энтеросорбента размешивают в 200 мл воды (в среднем в соотношении 1 : 4) и вводят через зонд или дают выпить. АУ или иной сорбент может быть назначен однократно или многократно (энтеросорбция).

Осложнения энтеросорбции проявляются в виде: динамической либо механической непроходимости кишечника, требующей хирургического вмешательства; регургитации энтеросорбента в легкие у больных, находящихся в состоянии сомнолентности, сопора или комы. Их профилактика сводится к

усилению моторики кишечника (назначить метоклопрамид или мотилиум) и предотвращению рвоты (назначить ондансетрон или китрил). Относительная простота и дешевизна, быстрое наступление эффекта на фоне высокого системного клиренса яда при энтеросорбции обеспечили ее преимущества перед другими методами детоксикации.

Антидоты и антагонисты

Специфические антидоты есть всего для нескольких токсикантов, и они различны по механизмам действия. Даже если антидот существует, его использование зависит от клинического состояния больного, лабораторных данных (рН плазмы, p_aO_2 , p_aCO_2 , концентрации ионов в сыворотке крови и пр.) и факторов, определяющих фармакологическое действие токсина (время экспозиции яда, его токсикодинамика, принятая доза и т. д.). Следует отметить, что назначение антидотов является далеко не безопасным мероприятием. Однако понятно желание врача назначить фармакологически активное средство, приводящее к обратному развитию токсического эффекта. Некоторые антидоты вызывают серьезные побочные реакции, поэтому риск их назначения должен быть сопоставлен с вероятной пользой. Время полужизни многих из них меньше, чем токсина (например, опиаты и налоксон), поэтому после периода первоначального улучшения может наступить повторное ухудшение состояния (синдром отмены). Следовательно, после применения антидота необходимо продолжать наблюдение за больным. Тем не менее, разработка представлений о медиаторных токсикосиндромах позволяет значительно расширить группу антидотов за счет включения в нее фармакологических антагонистов токсических веществ.

Многие токсические соединения являются синаптотропными ядами, которые взаимодействуют не только с различными внутрисинаптическими образованиями, но и с различными синаптическими системами организма. Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны представляют собой рецепторное поле, на которые можно воздействовать фармакологическим антагонистом токсиканта.

Препараты-антагонисты часто называют функциональными или фармакологическими антагонистами. Среди них различают антагонисты обратимые, которые со временем диссоциируют и освобождают рецептор, и необратимые, которые формируют стабильные комплексы с рецептором или диссоциируют очень медленно.

В табл. 222 представлена краткая характеристика наиболее широко применяемых в настоящее время антидотов и фармакологических антагонистов.

Удаление всосавшегося яда

В настоящее время при лечении острых отравлений у детей, помимо антидотной терапии, получили распространение следующие методы активной детоксикации.

1. Методы стимуляции естественных процессов очищения организма

1. Стимуляция выведения:

Таблица 222

Противоядия

Токсическое вещество	Антидот	Доза	Применение, осложнения	Примечания
1	2	3	4	5
Метгемоглобинообразователи	Метиленовый синий	1–2 мг/кг 1% раствор медленно	Тошнота, рвота, боли (в груди, животе), головокружение, цианоз, угнетение сознания, гемолиз	Противопоказан при цианозах, если проведено лечение нитритом натрия
Цианиды	Натрия нитрит, натрия тиосульфат	Натрия нитрит 1–2% раствор — 10–20 мл Натрия тиосульфат 30% раствор до 50 мл на введение	Снижение артериального давления и образование метгемоглобина	—
Металлы, металлоиды	Хелатообразователи 1 CaNa ₂ ЭДТА	1–1,5 г/м ² 0,5% раствора, в/в, капательно	Повреждение канальцев почек, ВЧД	Отравления: свинцом, кадмием, медью, цинком
	Десферал	15 мг/кг в час, в вену не более 80–90 мг/кг в первые 8 ч	Быстрое введение — эритема, уртикарная сыпь и артериальная гипотензия	Для иона Fe ³⁺ . В желудке создают щелочную среду с NaHCO ₃ (до pH>5) для перевода Fe ²⁺ в Fe ³⁺
	D-пеницилламин	Внутрь: до 5 лет — 150 мг, от 5 до 10 лет — 300 мг, более 10 лет по 420 мг два раза в день. 5–6 дней	Протеинурия, сыпь, угнетение костного мозга, почечная и печеночная недостаточность, синдром Гудласчера	Лечение отравлений медью, свинцом, висмутом и мышьяком. Угнетает активность пиридоксиль-фосфатной системы, поэтому вводят пиридоксин
	Унитиол	В/в, в/м — 0,05 г на 10 кг мвсы тела больного	Увеличение артериального давления	Тяжелые металлы, связанные тироловыми ферментами
Токсические продукты обмена — «летальный синтез»	Этанол	В/в 5% р-р, насыщающая доза — 15 мл/кг; поддерживающая — 2–3 мл/кг	В/в — концентрация менее 10%. Могут развиваться постварительные реакции. При назначении внутрь — рвота, гастрит	Блокирует биотрансформацию: метанола в муравьиную кислоту и формальдегид, этиленгликоля — в гликолевую, глиоксиловую и щавелевую кислоты
Парацетамол	Ацетилцестеин	Внутрь — 10% раствор (1,4 мл/кг) или 20% (0,7 мл/кг). Поддержание — 70 мг/кг × 6 раз, 4–5 дней	Внутрь — тошнота, рвота; в/в — могут быть артериальная гипотензия и чувство жара.	Предотвращает образование гепатотоксических метаболитов парацетамола, четыреххлористого углерода и хлороформа
		В/в в 5% глюкозе: насыщение — 140 мг/кг. Поддержание — 50 мг/кг/4 ч	Максимально эффективен 8–12 ч после отравления, через 16 ч не эффективен. АУ не показан	—
Бензодиазепины, «бензодиазепиновая» кома	Флюмазанил (анексат)	Начинают с 0,05 до 0,1 мг/кг. Суточные дозы от 1 до 10 мг.	Иногда тошнота, рвота, тремор, головокружение, возбуждение, тревога. После окончания действия — рецидив комы	На фоне бензодиазепинов действие Флюмазанила развивается через 1–2 мин и продолжается в течение 2–5 ч
Отравление адренергическими средствами (амитриптилином, эфедрином)	Аминостигмин	0,01–0,02 мг/кг; 1 мг в/м через 7 ч (легкая степень кантихолинергического синдрома); 1 мг в/в + 1 мг в/м через 7 ч (средняя степень тяжести); 2 мг в/в + 2 мг в/м (тяжелая степень)	Действие контролируют по изменению ЧСС, АД и длительности QRS (не более 0,12 мм). А. комбинируют с реланиумом при отравлении димедролом	Антихолинэстеразный препарат с выраженной мускариновой активностью, липофильный, длительного действия
Фармакологические и функциональные антагонисты				
Отравления ФОС и ядами с холино-положительным действием (барбитураты, сердечные гликозиды, резерпин)	Атропин	ФОС — 0,015 мг/кг каждые 15 мин Кардиотоксические яды: 0,001–0,005 мг/кг в/в	Выраженная сухость слизистых оболочек, дисфагия, ателектазы легких, «атропинный делирий»	—

Окончание табл. 222

1	2	3	4	5
Клофелин	Метопролол-мид (реглан, церукал)	Насыщение 0,5 мг/кг; поддержание 0,25 мг/кг за 4–5 ч	Экстрапирамидные явления при больших дозах	Антагонист дофаминовых рецепторов
Отравление опиатами с угнетением ЦНС и депрессией дыхания	Напоксон, нарканти	по 0,4–0,8 мг/ч в 5% растворе глюкозы	При быстром введении — гипертензия, тахикардия, аритмия, отек легких	Антагонист μ , κ и σ опиатергических рецепторов
β -блокаторы	Глюкагон	Насыщение — 0,15 мг/кг, поддержание 0,005–0,1 мг/кг/ч	Гипергликемия, тошнота, рвота	Увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ не адренергическим путем
Гидразиновые производные (изониазид, грибы рода <i>gymetrin</i>)	Пиридоксин (вит. В ₆)	1 г пиридоксина на 1 г гидразина (70 до 357 мг/кг). Этиленгликоль: по 50 мг каждые 6 ч до устранения ацидоза	Показания к назначению пиридоксина — судорожный синдром	Дополнительная терапия отравлений этиленгликолем

Примечание: СаNa₂ЭДТА — кальцийдинатриевая соль этилендиаминтетраацетата.

- форсированный диурез;
- водно-электролитная нагрузка с гемодилюцией плазмозамещающими препаратами (гемодез);
- осмотический диурез;
- салуретический диурез;
- кислотный диурез;
- гипербарическая оксигенация (окись углерода, цианиды).

II. Методы искусственной физико-химической детоксикации

1. Аферетические (разделение крови на фракции):

- гемаферез — замещение крови (метгемоглобинообразователи);
- плазмаферез.

2. Диализные, фильтрационные и сорбционные методы:

- экстракорпоральные методы;
- гемо (плазмо-, лимфо-)диализ;
- гемодиализация;
- гемо (плазмо-, лимфо-)сорбция;
- ультрафильтрация;
- биосорбция (ксеноперфузия селезенки, клеток печени);
- интракорпоральные методы;
- перитонеальный диализ;
- кишечный диализ;
- энтеросорбция.

Чем раньше от момента приема токсического вещества начато лечение, тем более показано применение методов стимуляции функции естественных путей элиминации (желудочно-кишечного тракта, почек). При выраженных клинических проявлениях отравления после проведения мероприятий по стабилизации состояния больного обычно в комплекс терапии включают методы искусственной детоксикации. Физико-химические свойства токсиканта, особенности его фармакокинетики и степень расстройств функциональных систем организма пострадавшего, а также профессиональная умелость и техническая оснащенность медицинского персонала определяют, какой из способов афереза, диализа, сорбции или их комбинации показаны данному больному.

Стимуляция выведения яда и его метаболитов почками

Значительное число токсических веществ и их метаболитов элиминируются из организма почками. Этот путь элиминации можно существенно ускорить сочетанным применением инфузионной терапии и диуретиков.

Методы инфузионной терапии:

1. Форсирование диуреза за счет дополнительной водно-электролитной нагрузки (через рот или парентерально).
2. Усиление выведения токсина путем регуляции рН крови и мочи с учетом рК яда (щелочной или кислотный диурез).
3. Снижение фракции свободного токсина в крови за счет его адсорбции коллоидными кровезаменителями — гемодилютантами и последующего усиленного выведения с мочой.
4. Форсирование диуреза за счет назначения диуретиков (осмотических или салуретиков).

Выбор метода форсирования диуреза зависит от тяжести состояния пострадавшего и характера принятого яда. Если ребенок в сознании и способен пить, то ему на 6 ч назначают полиионный раствор, например, Оралит или Регидрон в объеме, соответствующем $\frac{1}{2}$ возрастных потребностей в воде (табл. 223).

Таблица 223

Суточные потребности в воде у детей старше 1 месяца

Масса тела в кг	Водная нагрузка	
	мл/сутки	мл/кг/ч
до 10	100 мл/кг	40–50
11–20	1000+50(п–10) мл	50–65
>20	1500+ 20(п–20) мл	65–80

Примечание: п — масса тела ребенка в килограммах.

При повторной рвоте или наличии клинических признаков нарушения витальных функций лечение начинают с инфузионной терапии, включающей гемодилюцию низкомолекулярными коллоидными синтетическими кровезаменителями (гемодез — 10 мл/кг). Внутривенное введение глюкозо-солевых растворов осуществляют в течение 4–6 ч со скоростью 15 мл/кг/ч. Наиболее эффективна эта методика при отравлениях ядами с первичной биотрансформацией в печени (тубазид, борная кислота), водорастворимых или образующих водорастворимый метаболит (обзидан). В зависимости от рК принятого яда инфузионную терапию проводят с добавлением ощелачивающих или подкисляющих растворов. При отравлениях барбитуратами, трициклическими антидепрессантами, салицилатами, уксусной эссенцией в инфузионную программу включают 2–4% растворы натрия гидрокарбоната от 200 до 600 мг/кг в сутки; при отравлениях ФОС, стрихнином, фенотиазидами — 2 г аскорбиновой кислоты (1–5% раствор). Окончательно дозировку этих добавок контролируют по измерению рН мочи. При щелочном диурезе пределы рН = 7,5–8,0; при кислотном — менее 6,5.

При осложненных и тяжелых степенях острых отравлений больному для усиления диуреза дополнительно с водной нагрузкой и регуляцией рН мочи назначают мочегонные средства. В этих случаях период форсированного диуреза делят на 2 этапа. Задача первого из них — ликвидировать сопутствующую дегидратацию (например, при отравлениях салицилатами) и исключить олигурическую стадию острой почечной недостаточности (отравления гемолитическими ядами и др.). Цель второго этапа — непосредственное проведение активного форсированного диуреза.

Терапию начинают с обеспечения доступа к сосудистому руслу ребенка. В подобной ситуации предпочтение следует отдать чрезкожному зондированию центральных вен (подключичной или яремной) с тем, чтобы иметь возможность длительной и, при необходимости, быстрой внутривенной инфузии больших объемов жидкости под контролем центрального венозного давления. Одновременно больному в мочевоу пузырь помещают постоянный катетер. Затем в течение двух часов проводят внутривенную водную нагрузку из расчета 15–20 мл/кг/ч инфузионной смесью из синтетических низкомолекулярных кровезаменителей и глюкозо-солевых растворов. По характеру реакции больного на нее на основе клинико-лабораторных данных оценивают, ликвидирована ли исходная дегидратация и какова функция почек ребенка.

При отсутствии у ребенка клинико-лабораторных признаков почечной недостаточности с третьего часа лечения переходят к следующему этапу форсированного диуреза. Начинают применять диуретики, переходят на режим щелочной или кислотной нагрузки, назначают внутривенно калийсодержащие препараты (1,5–2 мл 7,5% раствора КСl, то есть 1,5–2 мэкв К⁺ на 100 мл инфузионной среды), резко увеличивают количество внутривенно вводимой жидкости (в 2–3 раза в сравнении с возрастными потребностями — табл. 223).

Стимуляцию диуреза осуществляют осмотическими (маннитол, сорбитол) или салуретическими (лазикс) мочегонными средствами. Чем меньше воз-

раст пострадавшего, чем более выражены у него декомпенсации кровообращения и дыхания, тем больше следует отдавать предпочтение лазиксу (одномоментная доза внутривенно — 1–3 мг/кг). При отеке мозга положительный эффект оказывают осмотические диуретики, которые вводят в виде концентрированных (10–15%) растворов со скоростью 2–3 мл/мин в дозе 0,5–1,0 г сухого вещества на 1 кг массы тела. Полезно их сочетать с реополиглюкином (реоглюманом) или с 5% раствором альбумина.

В каждом конкретном случае необходимый объем водной нагрузки регулируют в соответствии с характером диуретической реакции с тем, чтобы на фоне усиленного диуреза суточный баланс жидкости не выходил за пределы — 1,5–2% массы тела больного. Контроль за лечением методом форсированного диуреза осуществляют по динамике почасового диуреза, относительной плотности или осмотической концентрации мочи и ее pH. Часовой диурез до выхода пострадавшего из состояния интоксикации должен превышать возрастную норму в 2–3 раза, реакция мочи в зависимости от рК яда должна быть щелочной или кислой, а относительная плотность ниже 1,008. Показанием к повторному назначению диуретиков служат снижение часового диуреза до нормы на фоне сохраняющейся симптоматики интоксикации или (при применении осмотически активных препаратов) относительная плотность мочи ниже 1,018.

Наиболее частыми осложнениями форсированного диуреза являются гипергидратация и дизэлектrolитемия.

Активная экстракорпоральная детоксикация

Абсолютные показания к экстракорпоральной детоксикации при отравлениях:

1. Трудно поддающаяся терапии интоксикация с расстройством витальных функций, особенно с арефлексией, при отсутствии декомпенсации центральной гемодинамики.
2. Осложнения соматогенного периода (гипергидратация, застойная сердечная недостаточность — ЗСН, отек мозга, стойкий парез кишечника).

При отравлениях ядами, угнетающими ЦНС.

3. Признаки тяжелой интоксикации: кома дольше 48 ч с почечной и печечной недостаточностью и/или нулевая линия на ЭЭГ.

Относительные показания к экстракорпоральной детоксикации при острых отравлениях:

1. Прием потенциально летальной дозы препарата с его высокой биодоступностью.
2. Потенциально летальный уровень яда в сыворотке крови.
3. Отравление веществом, биотрансформация которого приводит к образованию токсических метаболитов (летальный синтез).

4. Неэффективность традиционной терапии.
5. Присоединение потенциально опасных осложнений.
6. Сочетанные отравления препаратами с синергидным механизмом действия (например, барбитураты, алкоголь, седативные средства, транквилизаторы).
7. Наличие предшествующих заболеваний, тяжесть которых может возрасти при отравлении.

Факторы, влияющие на эффективность методов физико-химической детоксикации:

1. Состояние больного. Степень декомпенсации центральной гемодинамики и возможность поддержания эффективного перфузионного кровотока (систолическое АД выше 60 мм рт. ст.).
2. Наличие клинических признаков расстройств гемостаза и их характер: например, гипокоагуляция, как фактор риска кровотечения на фоне гепаринизации или использования других антикоагулянтов, необходимых для поддержания искусственного кровообращения.
3. Возможность доступа к сосудистому руслу ребенка для обеспечения экстракорпорального кровотока в объеме более 20–40 мл/мин.

Особенности токсического вещества

- *характеристика яда:* наличие свободных активных групп радикалов, аффинность к сорбенту, конфигурация и размер молекулы вещества, связь с белками и гидрофильность;
- *фармакокинетика яда, улучшающая адсорбцию:* медленное распределение, малый объем распределения;
- *характеристика адсорбента и мембраны:* наличие на поверхности активных функциональных групп, развитая пористая структура, конфигурация пор, аффинность к яду, структура поверхности, покрытие поверхности;
- *параметры процедуры:* большее поглощение при низкой скорости экстракорпорального кровотока и большом суммарном объеме перфузии (4–6 ОЦК), рН крови, ее температура и вязкость.

Методы афереза в большей степени эффективны при отравлениях токсическими веществами, хорошо растворимыми в липидах, имеющими высокий процент связи с белками плазмы крови и замедленное распределение: дифенин, дигоксин, тобрамицин; препараты с летальным синтезом — тубазид (переход в изониозиды). Отравления β -блокаторами, такими как: обзидан, тимолол — требуют интенсивного плазмообмена (в сутки не менее 3 ОЦП больного). Заменную трансфузию крови, как метод гемафереза при острых отравлениях, в настоящее время применяют редко. Одним из немно-

гих показаний к ее использованию осталось лечение интоксикаций метгемоглобинообразователями.

Нередко при острых отравлениях целесообразно сочетать различные методы экстракорпоральной детоксикации одновременно либо менять их в процессе лечения. Так, при отравлениях ФОС показано максимально раннее применение сорбционных методов с последующим присоединением плазмафереза. Аналогичной тактики следует придерживаться при терапии острых отравлений препаратами железа.

Осложнения методов искусственной физико-химической детоксикации

Осложнения сосудистого доступа: повреждение, воспаление кровеносного сосуда, экстравазация.

Осложнения экстракорпоральной циркуляции: нарушение притока и оттока крови, повреждение или разгерметизация экстракорпорального контура, артериальная гипотензия, ознобы.

Осложнения искусственной гипокоагуляции: кровотечения и тромбоз.

Специфические осложнения метода детоксикации:

Гемодиализа — дизэлектролитемия, синдром отдачи, анафилактический шок;

Перитонеального диализа — перитонит;

Гемосорбции: тромбоцитопения, лейкопения, снижение уровня Са, К, глюкозы; синдром отдачи — для яда;

Аферез — аллергические и анафилактические реакции.

Глава 23

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунитет — способ обеспечения и поддержания антигенного гомеостаза. Антигенное постоянство внутренней среды, то есть присутствие в организме лишь «своего», необходимо для регуляции функции собственных клеток (чужое «ускользает» от контроля). Иммунологическое реагирование — часть иммунонейроэндокринного уровня ауторегуляции организма в целом. Уничтожение «чужого» как в виде инфекционного агента и его продуктов, так и в виде аллогенных клеток (перелитой крови, трансплантата), собственных клеток, пораженных вирусами или измененных под влиянием химических, физических факторов и соматических мутаций, является необходимым условием обеспечения антигенного гомеостаза. К аутологичным белкам, потенциально способным привести к разрушению собственных клеток, в норме должна поддерживаться аутоотолерантность. Таким образом осуществляется защита от инфекций, злокачественных опухолей, а также защита от аутоагрессии.

Обеспечение постоянства «своего» предполагает, прежде всего, наличие механизма его распознавания, то есть «самораспознавания», объектом которого служат молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, MHC-Major histocompatibility complex или HLA-Human leukocyte antigen) на клетках. Формирование механизма самораспознавания происходит антенатально в тимусе (см. ниже) и состоит в отборе (селекции) клонов Т-лимфоцитов, способных к взаимодействию с собственными клетками через HLA-контакты (подробнее о функциях HLA-системы см. ниже). Уничтожению в тимусе подлежат клоны как неспособные к такому взаимодействию, так и те, которые могут индуцировать высокий иммунный ответ на аутоантигены.

Любая форма иммунологического ответа (иммунитет, толерантность, аллергия, иммунологическая память и др.) включает **специфический** элемент: взаимодействие антигена (АГ¹) с комплементарным участком молекулы антитела — специфического иммуноглобулина или Т-клеточного рецептора (ТКР/TCR), который также относится к суперсемейству иммуноглобулинов; и **неспецифический** элемент: участие молекул адгезии, цитокинов, вторичных внутриклеточных посредников, комплемента, а также вовлечение различных клеток крови и соединительной ткани в регуляцию и реализацию эффекта.

Способы уничтожения «чужого» разнообразны:

¹ В роли АГ могут выступать также гормоны, биологически активные вещества (БАВ), их рецепторы молекулы адгезии, HLA-молекулы и различные фрагменты иммуноглобулинов.

1. Специфический (тип II аллергии по классификации Gell и Coombs) и неспецифический цитолиз (тип III — иммунокомплексный) с участием антител и протеаз системы комплемента.
2. Специфический цитолиз с участием антител, неспецифических клеток-киллеров, их Fc-рецепторов и экзоцитоза внутриклеточных протеаз (АЗКЦ-антителозависимая клеточная цитотоксичность).
3. Специфический клеточный цитолиз (тип IV) при участии ТКР цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ–Т-киллеров)
4. Неспецифический клеточный цитолиз естественными киллерами (NK — Natural killer cells).
5. Фагоцитоз опсонизированных клеток с последующим их внутриклеточным уничтожением лизосомальными ферментами и перекисными радикалами.

КЛЕТОЧНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Морфологическим субстратом специфического иммунного ответа является лимфоидная ткань, представленная центральными лимфоидными органами (тимус, костный мозг) и периферическими (лимфоузлы, селезенка и ассоциированные с кишечником лимфоидные образования). Лимфоциты разделены на популяции: Т-, В- клетки, а также естественные киллеры.

Имунологический ответ включает заложенные генетически взаимодействия между антигенпрезентирующими клетками (АПК) и Т-клеточными субпопуляциями в процессе реализации клеточно-опосредованного иммунного ответа (рис. 142, 143), а также между Т-клетками-хелперами и В-лимфоцитами при реализации гуморального ответа. Предшественники Т-, В-клеток и естественных киллеров развиваются из полипотентных гемопоэтических клеток. После миграции в тимус предшественники Т-клеток взаимодействуют с тимическими стромальными клетками, их растворимыми продуктами и проходят несколько стадий деления и созревания. При этом на мембране клетки экспрессируются (появляются) молекулы, соответствующие этапу дифференцировки — кластеры дифференцировки (CD-Cluster of differentiation) (табл. 223). Являясь маркерами субпопуляций, CD-молекулы выполняют роль рецепторов, в частности CD8 — для продуктов генов МНС I класса, присутствующих на всех клетках организма и являющихся знаком «своего»; CD4 являются рецепторами для молекул МНС II класса, присутствующими на АПК-клетках. Многие CD-кластеры служат молекулами адгезии (селектинами и интегринами), обеспечивая межклеточные контакты, передачу сигналов во внутриклеточную среду и активацию вторичных внутриклеточных посредников. CD16, 32, 64 являются рецепторами для g-цепей константного участка иммуноглобулинов (три типа FcRg). Одновременно CD-молекулы могут быть

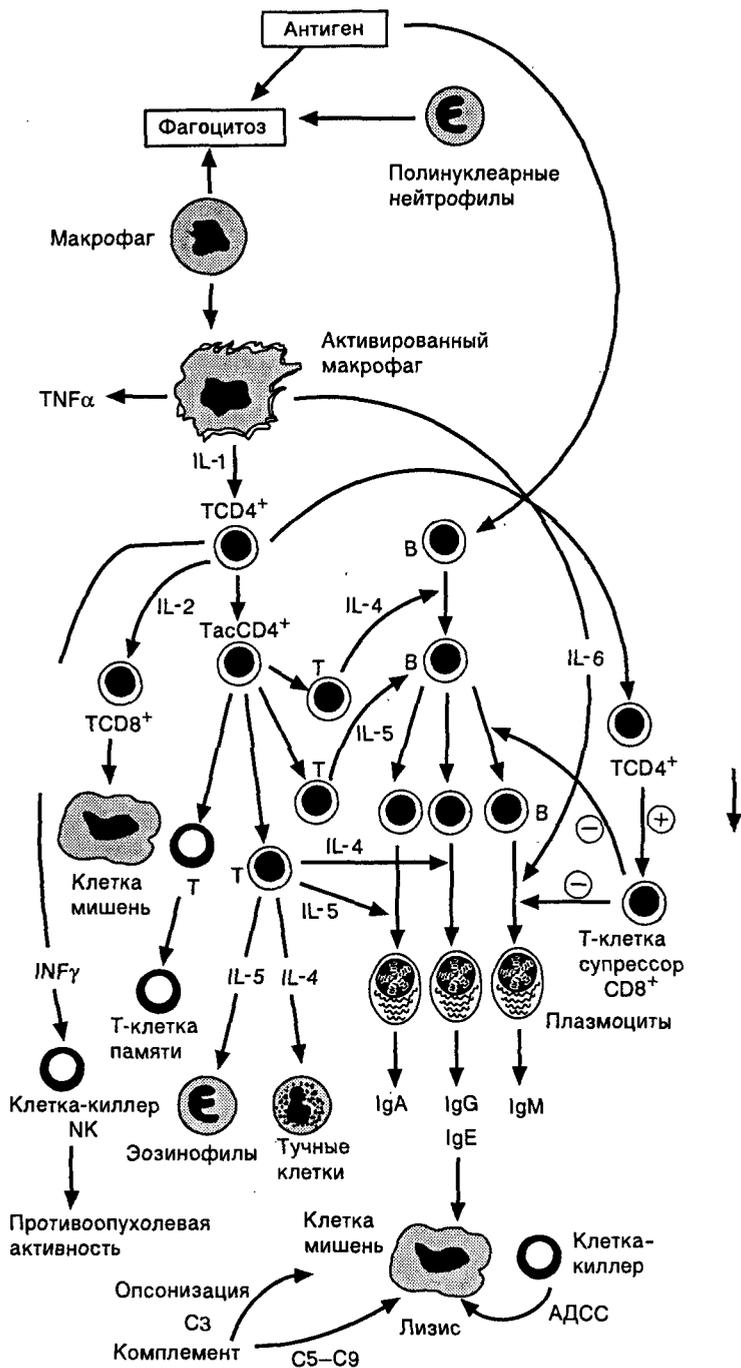


Рис. 142. Схема иммунного ответа.

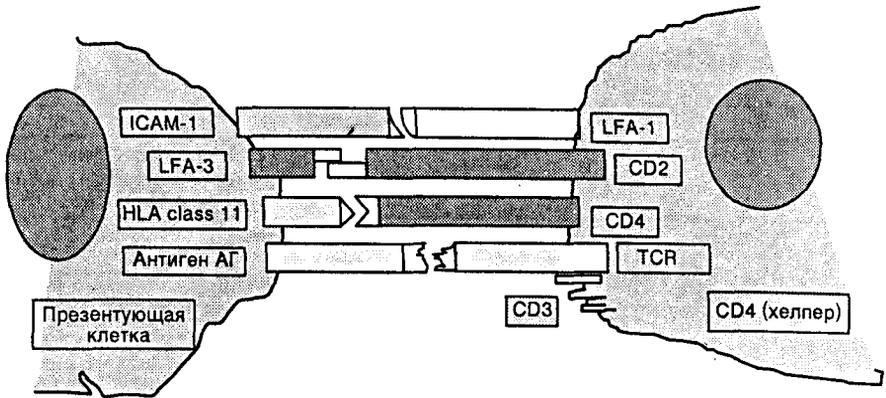


Рис. 143. Взаимодействие клеток: презентующей антиген и Т-лимфоцита CD⁺. ICAM — intracellular adhesion molecule — внутриклеточная молекула адгезии; LFA — lymphocyte functional antigen — функциональный антиген лимфоцита; CD — cluster of differentiation — кластер дифференцировки; HLA — human leukocyte antigen — молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов.

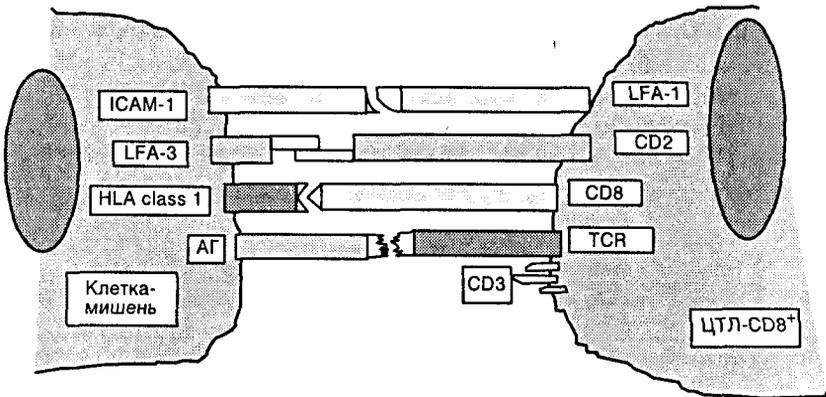


Рис. 144. Взаимодействие цитотоксического Т-лимфоцита CD⁸⁺ и клетки-мишени.

рецепторами для вирусов (например, CD4 — для вируса ВИЧ, а CD21 — для вируса Эпштейна–Барр).

Выявлено два пути дифференцировки Т клеток в тимусе: в результате первого образуются γ/δ Т-клетки, роль которых до настоящего времени неизвестна, а в результате второго образуются α/β CD3 Т-клетки, которые, взаимодействуя с молекулами II и I класса HLA на стромальных клетках, превращаются в CD4⁺ (предшественники хелперов) или CD8⁺ лимфоциты (предшественники супрессоров и цитотоксических лимфоцитов — ЦТЛ). Взаимодействие между ЦТЛ и клетками-мишенями представлены на рис.144.

Основные кластеры дифференцировки (CD молекулы)*

Номер CD	Локализация	Функция
CD2	T- и NK-клетки	Молекула адгезии, лиганд функционального АГ лимфоцитов и CD58; рецептор к эритроцитам барана
CD3	T-клетки	В комплексе с TCR участвуют в распознавании АГ
CD4	T-хелперы	Корецептор МНС -II кл., рец. для ВИЧ
CD5	T-зрелые	Лиганд CD72 на В-лимфоцитах
CD8	T-цитотоксические / супрессоры	Корецептор МНС - I класса
CD11a	Большинство лимфоидных и миелоидных клеток	Молекула адгезии, (α-цель LFA-1 интегрина) взаимодействует с ICAM# - 1 / CD54
CD11b	Гранулоциты, моноциты, NK	Интегрин, фагоцитоз опсонизированных частиц
CD11c	Моноциты, гранулоциты, NK	gp.150, 95; интегрин, рецептор iC3b
CD16	Активированные МФ, нейтрофилы	FcRg III для IgG, и IgG ₃ -фагоцитоз
CD32	Неактивированные МФ, гранулоциты, тромбоциты, В-лимфоциты, эндотелий, клетки трофобласта	FcRg II-воспаление, АЗКЦ, фиксация ЦИК с низкой молекулярной массой
CD64	Покоящиеся макрофаги, нейтрофилы	FcRg I — киллерные реакции типа АЗКЦ
CD19	В-клетки	В комплексе с Ig-рецептором участвует в передаче сигнала
CD25	Активированные Т, В и МФ	IL-2Ra цель, маркер активации
CD28	Активированные CD4+ клетки	Рецептор CD80 / B7
CD34	Предшественники гемопозитических клеток, эндотелий	Сиаломуцин, лиганд для L-селектина
CD40	В-клетки	Рецептор CD40L на активированных Т-клетках
CD41	Тромбоциты	Рецептор фибриногена и фибронектина
CD42	Тромбоциты, мегакариоциты	Рецептор фактора Виллебранда
CD54	Многие активированные клетки	Молекула адгезии ICAM-1, рецептор для риновирусов
CD80	Дендритные клетки, МФ, активированные В-клетки	Костимулятор Т-клеточной активации лиганд CD28 на Т-лимфоцитах

* CD-классификация насчитывает в настоящее время более 100 кластеров, присутствующих на различных клетках и выполняющих функции рецепторов, корецепторов, лиганд, контрлиганд для различных молекул и клеток.

ICAM-intracellular adhesion molecule.

Таким образом, в тимусе происходят 2 важнейших процесса:

1. Отбор (селекция) клонов, способных к самораспознаванию, при этом ответ CD4⁺ лимфоцитов функционально ограничен (рестриктирован) присутствием МНС класса II, а ответ CD8⁺ рестриктирован по классу I.
2. Клональная инактивация лимфоцитов вследствие контакта с собственными антигенами, представленными в виде пептидных фрагментов в

щели молекул II и/или I классов главного комплекса гистосовместимости на стромальных клетках тимуса (гибель «запрещенных» клонов — механизм Т-клеточной аутоотолерантности).

Дальнейшую дифференцировку Т-лимфоциты проходят после миграции из тимуса в периферические лимфоидные образования. Т-хелперы могут развиваться по 2 функциональным направлениям: Т-хелперы 1-го типа (Th1), продуцирующие преимущественно IL-2 и интерферон гамма, Т-хелперы 2-го типа (Th2), продуцирующие IL-4, -5, -10. Цитокины сами могут определять направление дифференцировки Т-лимфоцитов. Наличие специфического (по отношению к АГ) TCR определяет клональную рестрикцию Т-лимфоцитов, то есть способность взаимодействовать лишь с конкретным антигеном, следовательно, специфичность ответа.

Предшественники В-лимфоцитов также проходят ряд этапов дифференцировки под влиянием стромальных клеток костного мозга и в результате продуктивной реаранжировки (перераспределения) генов приобретают способность синтезировать мембранный иммуноглобулин (mIg). После выхода из костного мозга и приобретения mIgD В-клетки могут отвечать на контакт с комплементарным белковым антигеном и CD4+Т-хелпером трансформацией в плазматические клетки. Это происходит в герминативных центрах лимфоузлов. Антигенный комплекс зрелой В-клетки состоит из антигенсвязывающего мембранного иммуноглобулина и ассоциированных белков, выполняющих функции трансдуктора/транспортера. Гены, кодирующие белки-трансдукторы, также участвуют в генетическом контроле иммунного ответа. Соматическое разнообразие клонов обусловлено генетически (мутациями), а селекция клонов осуществляется антигенами в процессе презентации и продолжается в ходе иммунного ответа. Семейство генов, кодирующих переменные участки тяжелых цепей, состоит из нескольких сотен. К ним следует добавить 20 генов так называемого «участка разнообразия» (diversity-D), 6 генов соединительного (joining) участка, а также семейство генов, кодирующих переменные участки легких цепей.

В процессе превращения полипотентной стволовой клетки в антителопродуцирующую происходит последовательная (соблюдается иерархия) реаранжировка отрезков ДНК после чего становится возможной трансляция мРНК, синтез и экспрессия на клеточную поверхность молекул IgM и, таким образом, формирование незрелой В-клетки. Переход от синтеза мембрано-связанных форм к синтезу секреторируемых форм требует альтернативного сплайсинга мРНК, а переход к синтезу другого изотипа происходит посредством феномена «переключения синтеза классов тяжелых цепей». Одна и та же клетка на разных стадиях дифференцировки способна продуцировать как мембранные, так и секреторируемые формы иммуноглобулинов. Во время заключительной дифференцировки В-лимфоцитов переменность исключается, то есть каждая плазматическая клетка синтезирует и секретирует иммуноглобулин определенного изотипа и специфичности (аллельное исключение).

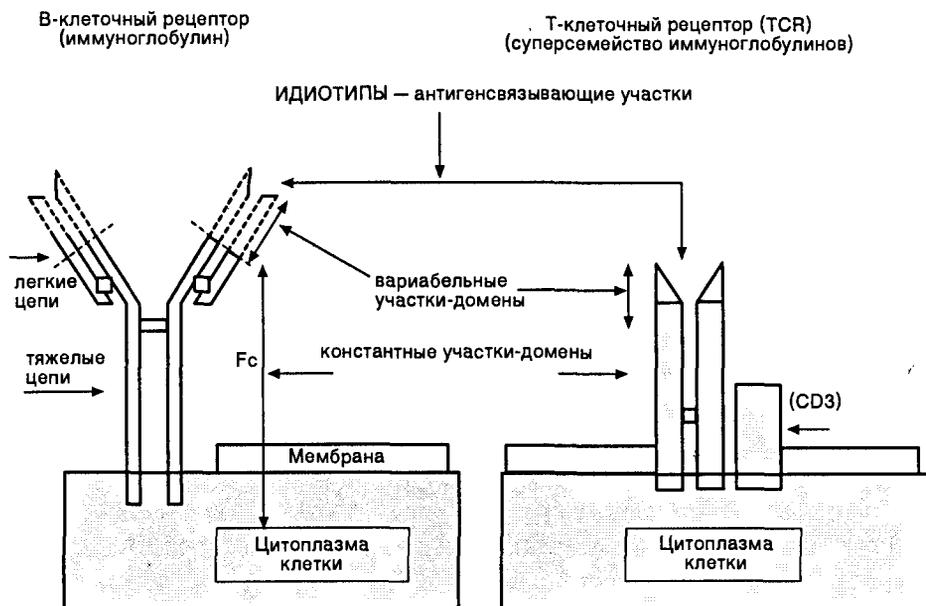


Рис. 145. Рецепторы для антигена на В- и Т-клетках.

Иммуноглобулины являются тетрамерами и состоят из двух тяжелых и двух легких цепей. На поверхности В-клеток они служат рецепторами для антигенов, а секретированные антитела являются эффекторами гуморальной иммунной системы. Структура молекулы иммуноглобулина представлена на рис. 145. Гипервариабельные участки легких и тяжелых цепей (идиотипы) образуют уникальную по форме полость, которую заполняет соответствующий антиген. Константные фрагменты (Fc) образованы только тяжелыми цепями (γ , μ , α , ϵ , δ соответственно IgG, IgM, IgA, IgE и IgD классам иммуноглобулинов) имеют одинаковое строение у антител одного класса/субкласса. Fc-фрагмент выполняет эффекторную функцию, так как в нем располагаются участки связи с компонентами системы комплемента. Фиксация Ig через Fc-фрагмент на клетке является сигналом ее активации/супрессии.

Рецепторы для Fc Ig различных классов имеются на всех клетках крови (кроме эритроцитов), при этом для IgG выявлены 3 типа γ -рецепторов: FcR γ I (CD64), FcR γ II (CD32), FcR γ III (CD16), через которые осуществляются многие защитные иммунные реакции: пиноцитоз иммунных комплексов, фагоцитоз опсонизированных антителами частиц, АЗКЦ и другие. Fc-рецепторы являются важными посредниками в проведении активационных сигналов в клетку при взаимодействии с молекулами адгезии. Через указанные рецепторы иммунологические механизмы оказываются вовлеченными в регуляцию гемостаза, микроциркуляции, воспаления. Существенным представляется факт наличия FcR на клетках гипофиза, а также то обстоятельство, что уча-

ток Fc-фрагмента, содержащий 4 аминокислоты (тафцин), является гормоноподобной структурой с тимопоэтической активностью.

Связи иммунной и эндокринной систем являются двусторонними. Гормоны контролируют экспрессию мембранных рецепторов на лимфоцитах, экспрессию HLA-молекул на клетках и пролиферацию. Эстрон, прогестерон, кортикостерон обеспечивают неспецифическую иммуносупрессию при беременности. Пролактин стимулирует тимус плода, а гормоны тимуса контролируют созревание Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных образованиях.

Молекулы иммуноглобулинов и через антигенсвязывающие участки (специфически), и через Fc-фрагменты (неспецифически) осуществляют ауторегуляцию самого иммунного ответа. Специфическая ауторегуляция осуществляется через «сеть регуляторных идиотипов» (рис.146), при этом антиидиотипические антитела 1-го порядка стимулируют синтез антител к конкретному антигену, а 2-го порядка — тормозят, то есть обеспечивают угасание иммунного ответа. Неспецифическая ауторегуляция реализуется через FcR α (присутствуют на Т-хелперах) или FcR γ (присутствуют на Т-супрессорах /киллерах).

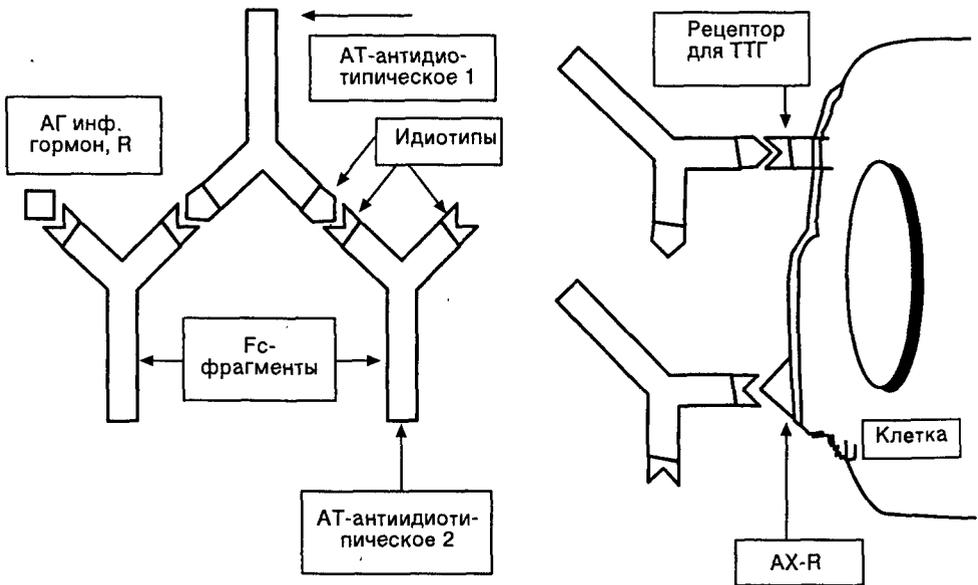


Рис. 146. Гормоны, рецепторы для гормонов и идиотипы антител в роли антигенов (сеть регуляторных идиотипов).

R — рецептор; АХ-R — рецептор для ацетилхолина; ТТГ — тиреотропный гормон.

Цитокины

Название интерлейкинов	Источник	Функции
Ил-1	Моноциты	Костимулятор активации Т-л, пироген, стимулирует острофазовую реакцию
Ил-2	Т-лимфоциты	Пролиферация, кооперация Т, В кл. и НК
Ил-3	Т-лимфоциты	Пролиферация гемопоэтических клеток
Ил-4	Т-клетки, мастоциты	Управляет переключением на синтез IgE
Ил-5	Т-лимфоциты	Дифференцировка В-клеток и эозинофилов
Ил-6	Макрофаги, фибробласты	Дифференцировка В-клеток и синтез АТ, индуктор острофазового ответа, созревание мегакариоцитов, рост миеломы
Ил-7	Строма костного мозга	Лимфопозитин В-клеток, противоопухолевая цитотоксичность
Ил-8	Моноциты	Воспаление, хемотаксис и активация ПМЯ
Ил-9	Т-хелперы	Стимулирует хелперы и рост тучных клеток
Ил-10	Моноциты, Т-хелперы 2	Ингибирует синтез цитокинов, индуцирует рост Т-клеток и тучных клеток
Ил-11	Т-клетки	Эффекты ИЛ-6, фактор роста плазмоцитов
Ил-12	Т-клетки	Стимулирует В-клетки, НК, моноциты, индуцирует синтез цитокинов, интерферона
Ил-13	Т-хелперы 2	Имитирует влияние ИЛ-4 на синтез IgE, стимулирует пролиферацию стволовых клеток
Ил-14	Т-клетки	Стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, активация Т- и В-клеток и НК
Ил-15	Активированные макрофаги	Стимулирует пролиферацию Т-клеток, дифференцировку цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ) и активность НК
ФНО (TNF)	Моноциты	Индукция ИЛ-1, 3, 6, 10, ИНФ, ЦТЛ, молекул адгезии, ПГЕ ₂ , КСФ, усиление фагоцитоза, активация коагуляции
КСФ (CSF)	Моноциты	Колонистимулирующие факторы для гранулоцитов, макрофагов, индуцируют синтез ИЛ-1, ФНО, ИНФ, хемотаксис индуцирует экспрессию мол.HLA-II кл.
Интерфероны-ИНФγ	Т-клетки	Стимулирует цитотоксичность, прокоагулянтную активность

Особое место в регуляции и реализации (то есть эффекторной фазе) иммунного ответа занимают цитокины и их рецепторы. Это обширная группа растворимых медиаторов: интерлейкинов, колониестимулирующих факторов, интерферонов (табл. 224), продуцируемых, в основном, Т-лимфоцитами и моноцитами. Они характеризуются полифункциональностью, то есть один цитокин демонстрирует множество функций, направленных на различные клетки, и в то же время различные цитокины оказывают сходные эффекты. Так, ИЛ-1, -6, -8, -11 стимулируют острофазовую реакцию, одновременно участвуя в индукции иммунного ответа на различных этапах: ИЛ-1 активирует CD4-Т-лимфоциты (хелперы), продукцию ими ИЛ-2 (а через активацию оси гипофиз-надпочечники ИЛ-1 включает гормональный механизм обратной связи — неспецифическую иммуносупрессию). ИЛ-6 стимулирует дифферен-

цировку В-лимфоцитов и синтез антител. На продукцию одних цитокинов влияют другие цитокины, образуя «цитокиновую сеть» с разнообразием эффектов, при этом ИЛ-12 индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, а ИЛ-10 — подавляет.

Спектр эффектов цитокинов включает не только контроль пролиферации, дифференцировки лимфоидных клеток, переключение синтеза классов иммуноглобулинов (например, ИЛ-4 и ИЛ-13 ответственны за синтез IgE), но и пролиферацию гемопоэтических клеток, дифференцировку гранулоцитов, тучных клеток, хемотаксис, фагоцитоз, цитотоксичность, прокоагулянтную активность и, таким образом, одновременно осуществляют контроль за процессами иммунитета, воспаления и гемостаза.

Массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов к продукции цитокинов могут вызывать так называемые суперантигены, свойственные стафилококкам, микоплазме, онкогенным вирусам, вирусу бешенства. В зависимости от преимущественной активации Т-хелперов 1 или Т-хелперов 2 меняется спектр цитокинов и возможны различные последствия: острая интоксикация, шок, аутоиммунные болезни, иммунодефициты (вследствие гибели Т-клеток от апоптоза) и онкогенез.

Необходимо отметить, что рецепторы для цитокинов («семейство цитокиновых рецепторов») состоят из двух полипептидных цепей, лиганд специфического рецептора и общего передатчика сигнала. Наличие общего передатчика для различных цитокинов и, следовательно, общего гена, контролирующего эффекты одновременно многих цитокинов, объясняет клинику X-сцепленного SCID (Severe combined immunodeficiency disease), тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН), в случае мутации гена, кодирующего IL-2R гамма цепь. Рецепторы цитокинов, как правило, не экспрессированы постоянно на поверхности клетки, а появляются только после взаимодействия с АГ или самим цитокином. Субъединицы цитокиновых рецепторов могут секретироваться клеткой во внеклеточное пространство и попадать в кровоток. В этом случае их называют растворимыми рецепторами. В отличие от мембранных, они, связывая цитокины вне клетки, выполняют роль их естественных ингибиторов, поддерживающих баланс в цитокиновой сети.

Гены, участвующие в формировании иммунокомпетентных клеток, их рецепторов (в том числе и иммуноглобулиновых), цитокинов и их рецепторов, а также молекул адгезии (селектинов и интегринов), локализованы в различных хромосомах, гены HLA системы находятся на коротком плече 6-й хромосомы. Тяжелые цепи иммуноглобулинов, а также α и δ цепи TCR кодируются генами 14-й хромосомы. Легкие цепи иммуноглобулинов кодируются генами 2-й и 22-й хромосом. β и γ цепи TCR — генами 7-й хромосомы. Генетический контроль иммунного ответа включает ряд генов, локализованных в X-хромосоме, это проявляется при первичных ИДС, имеющих X-сцепленное наследование. Очевидно, что генетическая природа первичных ИДС сложна и часто не идентифицирована. Что касается интерлейкинов, то в настоящее время клонированы все 15 известных интерлейкинов.

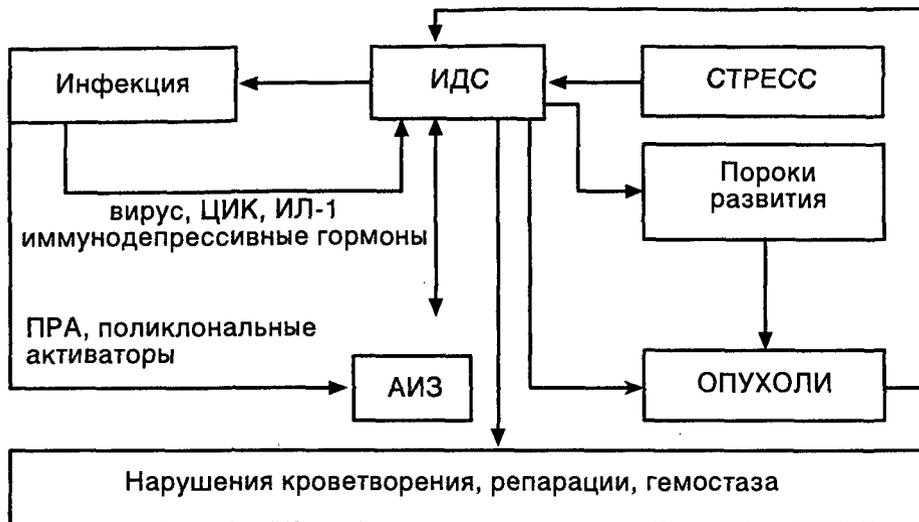


Рис. 147. Связь различных форм патологии с ИДС.

ИДС — иммунодефицитное состояние; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; ПРА — перекрестно-реагирующие антигены; АИЗ — аутоиммунные заболевания или реакции.

Все вышесказанное (с учетом состояния естественных барьеров: кожи, слизистых оболочек и секретируемых ими веществ), свидетельствует об исключительной сложности механизмов неспецифической и специфической резистентности к инфекции, а также взаимосвязи иммунитета с механизмами клеточной пролиферации, кроветворения, гемостаза, воспаления, онкогенеза. В соответствии с этим как первичные, так и вторичные иммунодефициты проявляются клинически не только в виде инфекций, но и часто сочетаются с гемостатическими расстройствами (синдром Вискотта—Олдрича), нарушением роста хряща, процессов репарации после травм кожи и слизистых, злокачественными опухолями. Связи между различными формами патологии и иммунодефицитом представлены на рис.147.

Благодаря разнообразию иммунологических эффектов (цитолизу, блокаде, регуляции) и способов их реализации (специфический и неспецифический), а также благодаря связям с нейроэндокринной системой, иммунитет обеспечивает репродукцию, участвуя на всех ее этапах. Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений в системе **мать-плацента-плод** ведет к прерыванию беременности на различных сроках, недонашиванию, порокам развития, нарушению иммунологического созревания плода и, следовательно, к иммунологической недостаточности в неонатальном периоде, повышенной чувствительности к гнойно-септическим процессам. Иммунологические механизмы участвуют в патогенезе **гестоза**, а также ответственны за изоиммунные гемолитические анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

ИММУНИТЕТ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Основные элементы иммунной системы в норме полностью закладываются к 15-й неделе внутриутробного развития, однако иммунная система новорожденного нуждается в антигенном воздействии для своего созревания. Сформированный антенатально на основе генетической программы и факторов, влияющих на внутриутробное развитие, иммунологический статус новорожденного получил название *первичного*. Его особенности представлены в табл. 225. Первичный иммунологический статус здорового новорожденного характеризуется поразительной биологической целесообразностью: высокое абсолютное содержание Т-0 лимфоцитов и Т-супрессоров при низком уровне ЦТЛ и НК отражает, с одной стороны, потребность плода в поддержании иммуносупрессии и предотвращении преждевременных родов, а с другой стороны, потенциальную готовность получить в результате антигенной стимуляции и дифференцировки (без пролиферации) необходимые субпопуляции клеток. Этой же цели служит низкая экспрессия молекул HLA-II класса, препятствующая межклеточной кооперации, продукции цитокинов и, таким образом, индукции иммунного ответа на материнские антигены. Трансплацентарно поступивший IgG выполняет одновременно ряд функций: обеспечение специфического пассивного иммунитета и торможение активного антителообразования, то есть поддержание иммуносупрессии через FcR гамма на CD8+ Т лимфоцитах. В настоящее время обсуждают также возможность стимуляции активного специфического иммунитета у плода и новорожденного через идиотипы антиидиотипических АТ 1 (см. рис. 146), являющиеся копией антигенных детерминант микроорганизмов, с которыми мать имела

Таблица 225

Особенности первичного иммунного статуса новорожденного*

Ниже уровня взрослого	Выше уровня взрослого
1. Экспрессия мол. HLA-2 класса	1. Абсолютное содержание Т-клеток
2. Содержание ИЛ-2	2. Абсолютное содержание Т-0
3. Уровень γ -интерферона	3. Абсолютное содержание Т- супрессоров
4. Содержание Т-ЦТЛ	4. Содержание В-лимфоцитов, но не плазматических клеток
5. Содержание НК-клеток	5. Спонтанная реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)
6. Содержание Т-хелперов	6. Ответ на фитогемагглютинин (ФГА)
7. Бактерицидность фагоцитов	7. Уровень лизоцима
8. Уровень СЗ	
9. Уровень пропердина	
10. Уровни IgG, IgA	

* Основные элементы иммунной системы формируются к 15-й неделе внутриутробного развития, но имеется незрелость кооперации, продукции цитокинов и антител при отсутствии антигенной стимуляции.

контакт. Супрессорная направленность иммунологического статуса здорового новорожденного на фоне интенсивной постнатальной антигенной нагрузки, возможно, отражает эволюционно сформированный механизм защиты от повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов. Отсутствие свободного транспорта IgM от матери (к данному классу относят естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглютинины) предотвращает ГБН по АВ0 в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности. Низкий уровень пропердина «уравновешивается» высокой концентрацией лизоцима.

Таким образом, первичный иммунологический статус здорового новорожденного оптимально соответствует ситуации «плод-новорожденный», но по сравнению с иммунитетом взрослого и возможностям противостоять инфекционной агрессии, он расценивается как иммунодефицитное состояние (ИДС) переходного периода. В литературе есть немногочисленные работы, в которых выявлены Т-лимфоциты матери в крови новорожденных. Роль их не вполне ясна. Однако это — аргумент против широкого применения иммуностимуляторов в неонатальном периоде.

В целом, онтогенез иммунной системы отражает филогенетические этапы развития от клеточного к гуморальному: новорожденный способен к реакциям гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), но не к оптимальной продукции антител, при этом первым начинается синтез эволюционно более раннего класса — IgM. Такая же последовательность сохраняется и в динамике формирования специфического иммунного ответа на первый контакт с антигеном (первичный иммунный ответ): от клеточного к гуморальному и от IgM к IgG и IgA.

Преждевременная стимуляция иммунной системы плода в результате ВУИ или изоиммунизации, спровоцированной гипоксией, нарушает баланс в системе «мать—плод» со всеми вытекающими последствиями: недонашиванием, ИДС, пороками развития нервной и сердечно-сосудистой систем, онкогенно-и аутоиммунно-опасными ситуациями, склонностью к аллергии 1-го типа и иммунокомплексным повреждениям. Одновременно повышается продукция IgM.

Первичный иммунологический статус может быть генетически иммунодефицитным, аутоиммунным, атопическим. И для первично атопического, и для первично аутоиммунного статусов характерно низкое содержание IgA и Т-супрессоров.

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Вторичный иммунологический статус формируется на основе первичного статуса после контакта с антигеном (первичный иммунный ответ). Продукты бактериальных клеток (захваченных, убитых, частично переваренных фагоцитами в месте их попадания через поврежденные барьеры и транспортированных в регионарные лимфоузлы) поглощаются путем эндоцитоза

антигенпрезентующими клетками (АПК). Обработка антигена в АПК до минимально антигенных фрагментов называется *процессированием* АГ. Она диктуется полидетерминантностью большинства природных антигенов. Далее процессированный АГ перемещается в специализированный компартмент (участок), где связывается с молекулами HLA-II кл. и в виде комплекса транспортируется на мембрану АПК. Антигенпрезентующими клетками чаще всего служат моноцитарно-макрофагальные клетки, зрелые В-лимфоциты, но могут быть и клетки Лангерганса в коже, клетки глии, эндотелия, синовиальных оболочек и другие.

Взаимодействие АПК с Т-клетками осуществляется через комплекс TCR/CD3, при участии молекул адгезии: ICAM (Intracellular adhesion molecule-внутриклеточная молекула адгезии) и LFA-(Lymphocyte functional antigen-функциональный антиген лимфоцитов), которые взаимодействуют друг с другом, связывая мембранные структуры Т-лимфоцитов и АПК клеток, и играют роль дополнительного сигнала в активации клеток.

Генетическая неполноценность молекул LFA-1 — причина «**синдрома дефицита адгезии лейкоцитов**», а дефект другой молекулы адгезии — CD40 выявлен при **гипер-IgM синдроме**. Презентация АГ является фактором *селекции* (выбора клона лимфоцитов с идиотипом, комплементарным АГ для последующего его накопления путем пролиферации с помощью цитокина ИЛ-2). Селекция продолжается в ходе иммунного ответа, что повышает аффинность антител и соответственно напряженность иммунитета.

Механизм активации пролиферации является многоступенчатым: фосфорилирование CD3-рецептора инициирует каскад активации кальций-фосфатидилинозитолового сигнального пути с участием протеинкиназы С, мобилизацией Ca⁺⁺ из внутриклеточных запасов с последующим включением ферментов (кальмодулин-зависимых). Активация протеинкиназы С приводит к экспрессии ряда факторов транскрипции, необходимых для синтеза ИЛ-2, и, таким образом, пролиферации Т-клеток. Для оптимальной экспрессии ИЛ-2, кроме перекрестного связывания TCR/CD3, CD4 с МНС класса II (Ia-антигеном), необходимо вовлечение костимулирующей молекулы CD28 Т-хелпера и ее контррецептора — B7(CD80) на поверхности антигенпрезентующей клетки, что усиливает продукцию ИЛ-2.

Роль различных ферментов и путей активации находит свое отражение в патогенезе некоторых первичных иммунодефицитных состояний. Так, дефицит протеин-киназы, ассоциированной с зета-цепью TCR (ZAP-70), приводит к дефициту CD8⁺ и нарушению функций CD4⁺ лимфоцитов (комбинированное ИДС). Дефицит гамма цепи рецептора ИЛ-2 (как уже отмечалось выше) вызывает X-сцепленную форму тяжелой комбинированной иммунологической недостаточности (ТКИН).

Антигенный рецептор В-лимфоцитов передает сигналы к внутриклеточным посредникам с помощью аналогичных TCR-механизмов. Функцию CD3 молекулы Т клеток у В-лимфоцитов, по-видимому, выполняет специфический для них CD19, связанный с мембранным Ig рецептором и содержащий в

своем цитоплазматическом «хвосте» участок, активирующий фосфолипазу-3-киназу.

Итогом первичного иммунного ответа является накопление спектра специфических ЦТЛ и спектра антител, то есть в крови циркулируют разнообразные по специфичности клетки и антитела, что объясняется полидетерминантностью большинства чужеродных белков. Одновременно повышается содержание НК-клеток, цитокинов, активных компонентов системы комплемента, возрастает активность фагоцитов, меняется клеточный и белковый состав крови (белки острой фазы), повышается прокоагулянтная активность. Однако не всегда формируется готовность к повторной встрече с антигеном в виде иммунитета. Возможно развитие сенсибилизации, что при последующем контакте с антигеном реализуется в виде различных типов аллергии, а также толерантности. От чего зависит результат первичного иммунного ответа? Прежде всего от наследственных факторов, в том числе и наличия определенных аллелей и гаплотипов HLA (табл. 226). Имеет значение химическая структура АГ, его молекулярная масса, доза, путь проникновения (через естественные барьеры или непосредственно в кровь), участие адьювантов. На характер и силу иммунологического ответа влияют: эндокринный статус, питание, сопутствующие инфекции, стресс, лекарственные препараты и многие другие факторы. Несостоятельность фагоцитарного звена препятствует эффективной элиминации АГ и способствует накоплению ЦИК.

Вторичный иммунный ответ отличается ускоренной пролиферацией клеток памяти и синтезом сразу антител IgG класса. Особенностью реакции новорожденного на первый контакт с антигеном является отсутствие клеток памяти и появление их после повторных контактов (необходимость ревакцинации!).

ФУНКЦИИ HLA СИСТЕМЫ

Система гистосовместимости играет главную роль в межклеточных взаимодействиях, определяющих:

- 1) способность к распознаванию «своего и чужого»;
- 2) морфогенез в антенатальном периоде через экспрессию HLA-антигенов и продукцию АТ к ним;
- 3) контроль силы иммунного ответа через Iг-гены (immune respons gene — ген иммунного ответа HLA-II класса);
- 4) контроль цитотоксичности (противовирусной защиты и т. п.);
- 5) контроль ауто толерантности, следовательно предрасположенности к аутоиммунным расстройствам;
- 6) генетический контроль активности системы комплемента;
- 7) генетический контроль уровня тестостерона и чувствительности к стероидам;

- 8) участие в репродукции;
- 9) участие в клеточной адгезии.

Статистическая связь HLA-антигенов и заболеваний представлена в табл. 226. Относительный риск заболевания определяют по формуле:

$$X = \frac{\text{частота признака у больных} \times (1 - \text{частота признака в контрольной группе})}{\text{частота признака в контроле} \times (1 - \text{частота признака у больного})}$$

Биологический смысл этого показателя — определение степени риска развития заболевания у носителей антигена HLA по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген.

Анализ таблицы свидетельствует о положительной корреляции между частотой встречаемости определенных HLA-антигенов и заболеваний. Подавляющее большинство **HLA-ассоциированных** болезней являются в той или иной степени **иммунопатиями**, при которых проявляется аутоиммунный или иммунодефицитный компонент. Генетически обусловленный риск заболевания при наличии определенных генов HLA, по-видимому, имеет различный механизм. «Молекулярная мимикрия» — одна из гипотез, предполагающая структурное сходство HLA-детерминант и антигенов некоторых патогенных возбудителей, вследствие чего организм проявит к последним толерантность как к «своим». Подобный механизм имеет место при анкилозирующем спондилите: антигенная детерминанта B27 имеет фрагмент, аналогичный поверхностному антигену Kliebsiella, что делает невозможным формирование иммунного ответа на данный микроорганизм. Таким образом, имеется непосредственное включение HLA-молекул в патогенез болезни, что резко повышает риск заболевания при наличии B27.

Однако в подавляющем большинстве ассоциированных с HLA заболеваний механизм другой, наиболее вероятным представляется сильное неравновесное сцепление определенных аллелей DR с аллелями Iг-гена (предполагается многоаллельность данного гена), контролирующего характер иммунного ответа через процесс презентации антигена. DR3 и DR4-аллели могут, по мнению Ю. М. Зарецкой, служить маркерами слабого в целом типа первичного иммунного статуса. Sw3-положительные лица характеризуются *низким* уровнем иммунного ответа на вакцинацию против оспы, у A5-положительных — на антигены стрептококков *in vitro*, у Bw16-положительных — на вакцинацию против гриппа группы А. На роль Iг генов указывает ассоциация между антигеном Е амброзии и определенным гаплотипом HLA у лиц, страдающих аллергией к амброзии. Иммунологические феномены, находящиеся под контролем Iг-гена, опосредуются Т-хелперами, но существуют эффекты, опосредуемые через Т-супрессоры, в частности, неотвечаемость на пыльцу кедра продукцией IгЕ. Наличие среди HLA-ассоциированных болезней лимфопролиферативных и пороков развития согласуется с концепцией несостоятельности иммунологического контроля морфогенеза и онкогенеза.

Таблица 226

Заболевания, ассоциированные с HLA-генами

Заболевания	HLA	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B27	89,0
Синдром Рейтера	B27	37,0
Артриты, обусловленные инфекциями	B27	18,0
Ювенильный хронический артрит	B27	4,5
	DRw8	3,6
Ревматоидный артрит	Dw4/ DR4	6,0
Псориаз	B27	2,0
	Bw38	6,5
Системная красная волчанка (СКВ)	Bw15	5,1
	DR3	5,8
Синдром Шегрена	Dw3	19,0
Хронический активный гепатит	B8	4,1
	DR3	6,8
Герпетиформный дерматит	B8	4,6
	DR3	16,6
Склеродермия	B7	1,7
Псориаз	Bw17	6,1
	Cw6	4,8
Пузырчатка	A10	5,9
	B5	6,3
	DR4	14,4
Целиакия	DR3	21,0
Пернициозная анемия	DR5	5,4
Идиопатический гемохроматоз	A3	8,2
	B14	26,7
	A3,B14	90,0
Лимфогранулематоз	A1	12,0
Сахарный диабет 1-го типа	DR4	6,4
	DR3	3,3
	B8	2,7
	BfF1	15,0
Гипертиреоз	B8	2,9
	Dw3	3,7
Болезнь Аддисона	B8	5,1
	Dw3	10,5
Тиреоидит Хашимото	DR5	3,2
Тиреоидит подострый (синдром де Кервена)	Bw35	16,8
Синдром Кушинга	A1	2,5
Идиопатический мембранозный гломерулонефрит	DR3	12,0
Нефротический синдром с минимальными изменениями	B12	3,5
Синдром Гудлассера	DR2	15,9
Поликистоз почек	B5	2,6
IgA-нефропатия	DR4	4,0
Миастения	B8	4,2
	DR3	2,5
Рассеянный склероз	Dw2	8,2
	DR3	2,5
Шизофрения	A28	2,3

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Иммунодефициты (ИД) — снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущие к нарушению антигенного гомеостаза организма и прежде всего снижению способности организма защищаться от микробов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Особого внимания требует точная номенклатура и стандартизация диагностических критериев ИД, ибо открытия в области молекулярных механизмов иммунитета и генетических основ ИД совершаются постоянно и зачастую первоначальные описания и представления о патогенезе ИД не соответствуют современным иммунологическим технологиям. Комитет экспертов ВОЗ по первичным ИД (ПИД) в связи с этим собирается каждые 3 года и формулирует уточненные представления о ПИД. В России Минздравом РФ, Межведомственным научным советом по иммунологии и Государственным научным центром — Институтом иммунологии РФ изданы стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СТИА) под ред. акад. РАМН Р. М. Хаитова (М., ГЭОТАР-МЭД, 2001, 95 с.), которыми и следует руководствоваться в практической работе с больными, у которых подозревают или диагностирован ИД, атопическая болезнь.

ИД делят на первичные (ПИД) и вторичные (ВТИД).

Первичные иммунодефициты — врожденные (генетические или эмбриопатии) нарушения системы иммунитета с дефектами одного или нескольких ее компонентов, а именно: клеточного или гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. В настоящее время идентифицированы многие десятки врожденных дефектов системы иммунитета, но очевидно, что действительное число ПИД значительно больше. Скрининг на ИД требует исследования у пациента состояния В-клеточных, Т-клеточных и комбинированных В- и Т-клеточных функций. Необходимо определение систем биологической амплификации (комплемента, цитокинов) и базисных эффекторных механизмов (фагоцитоза и воспалительного ответа) (СТИА, 2001).

Классификация

Классификация включает: *комбинированные* иммунодефициты, преимущественно *антительные* дефекты (недостаточность системы *В-лимфоцитов*); преимущественно *Т-клеточные* дефекты; недостаточность системы *комплемента*; дефекты *фагоцитоза*. Отдельно рассматриваются иммунодефициты, связанные или вторичные по отношению к другим заболеваниям, вызванным хромосомной нестабильностью, хромосомными дефектами, общей задержкой роста, аномалией скелета, поражением кожи, врожденными нарушениями метаболизма, гиперкатаболизмом иммуноглобулинов.

Генетический дефект может быть реализован на стадии стволовой клетки, дифференциации Т и В лимфоцитов, созревания плазматических клеток или их кооперации в иммунном ответе в связи с дефектом специфических рецепто-

ров, дефектом молекул адгезии и их лиганд, дефектом цитокинов и их рецепторов, а также дефектом генов, кодирующих ферменты вторичных внутриклеточных посредников.

Распространение

Распространение первичных наследственных иммунодефицитных состояний точно не установлено. По данным литературы, селективный дефицит иммуноглобулина А встречается 1 : 300–700 человек; дефицит IgM — 1 : 1000; тяжелый комбинированный иммунодефицит — 1 : 20 000–50 000 населения; агаммаглобулинемия Брутона — 1 : 100 000; синдром Вискотта—Олдрича — 1 : 200 000; дефицит аденозин-дезаминазы (АДА) — 1 : 700 000 человек. Суммарная частота наследственных форм ИДС составляет около 2 : 1000. 50–75% общего количества больных с первичными ИДС составляют дети с дефектом В-лимфоцитов, 5–10% — Т-клеточного иммунитета, а остальные (из идентифицируемых форм) составляют комбинированные ИДС. Дефект фагоцитоза встречается 1 : 2000–3000, комплемента — 1 : 1500–3000. Частота минорных транзиторных форм ИДС не установлена.

Клиническая картина

Клиническая картина ИДС имеет ряд общих черт:

1. *Рецидивирующие и хронические инфекции* дыхательных путей, придаточных пазух, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, часто вызываемые оппортунистическими бактериями, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии и торпидные к обычной терапии.
2. *Гематологические дефициты*: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).
3. *Аутоиммунные расстройства*: СКВ-подобный синдром, артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит.
4. Нередко ИДС сочетается с *аллергическими реакциями* 1-го типа в виде экземы, отека Квинке, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов, иммуноглобулина, крови.
5. *Опухоли и лимфопролиферативные* заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.
6. У больных с ИДС часто отмечают *расстройства пищеварения*, диарейный синдром и синдром мальабсорбции.
7. Больные с ИДС отличаются *необычными реакциями на вакцинацию*, а применение у них живых вакцин опасно развитием сепсиса.
8. Первичные ИДС часто сочетаются с *пороками развития*, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди Георге.

По характеру возбудителей инфекций (преимущественно бактериальные или преимущественно вирусные и микобактериальные) можно заподозрить дефект гуморального или клеточного звеньев иммунитета. Так, освобождение организма от микробов, киллинг которых успешно осуществляется в фагоцитах, обеспечивается главным образом механизмами гуморального иммунитета (В-клеточного). Микроорганизмы, не погибающие в фагоцитах: микобактерии, микоплазмы, простейшие, а также вирусы, уничтожаются вместе с клеткой путем специфического и неспецифического цитолиза, контролируемого Т-лимфоцитами. Так как среди Т-клеток имеются как регуляторные, так и эффекторные субпопуляции, то дефект ранних стадий их дифференцировки или дефект общего звена в трансдукции сигнала к внутриклеточным посредникам может проявиться в виде нарушений и клеточного иммунитета, и в синтезе антител на тимусзависимые антигены.

Диагностика первичного иммунодефицита

При персистирующих или повторных инфекциях, вызванных необычными или оппортунистическими микроорганизмами, следует подозревать первичный или вторичный иммунодефицит. Особенно характерным являются хронические рецидивирующие кандидозы кожи и слизистых оболочек, инфекции, вызванные простейшими. Задержка роста, стойкая гипотрофия, диарейный синдром, экзема, необъяснимый гематологический дефицит свидетельствуют в пользу ИДС. Вероятность диагноза иммунодефицита возрастает, если в семье в данном или предыдущем поколениях уже наблюдались подобные заболевания, а также случаи смерти детей в раннем детском возрасте.

Скрининговое исследование следует начинать с количественного определения основных клеточных популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов. Следует определить концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgA и IgE. Анализ основных эффекторных механизмов должен включать систему комплемента, фагоцитоз и воспалительную реакцию. Оценку антительного ответа можно провести после иммунизации и однократной ревакцинации вакцинами дифтерии/столбняка. У неиммунизированных детей рекомендуют определение уровня «естественных» антител: α и β изогемагглютининов, антистрептолизина, бактерицидных антител против *Escherichia coli*. Для оценки гуморального ответа на углеводные антигены применяют пневмококковый полисахарид, однако они противопоказаны детям младше 2 лет, а у детей до 5 лет интерпретация результатов затруднена.

Т-клеточный иммунитет можно исследовать на основании ответа лимфоцитов периферической крови на фитомитогены и универсальные антигены *in vitro*.

Бактерицидность фагоцитов оценивают по степени восстановления нитросинового тетразолия (НСТ) после обработки клеток стимуляторами фагоци-

тоза или по оценке киллинга микроорганизмов, или продукции перекисных радикалов с помощью хемилюминесценции.

Воспалительную реакцию можно оценить путем измерения хемотаксиса и хемокинеза, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Количество В-лимфоцитов можно оценить на основании мембраносвязанных иммуноглобулинов или при использовании моноклональных антител к специфическим В-клеточным антигенам: CD19 и CD20. Аналогичным методом определяют содержание субпопуляций Т-лимфоцитов: анти-CD3-антитела метят все Т и NK клетки, анти-CD4 антитела выявляют хелперы/индукторы, анти-CD8 — супрессоры/киллеры. Активированные Т-лимфоциты можно подсчитать с помощью моноклональной сыворотки против CD25 (IL-2R α) или против CD71 (рецептора к трансферрину), а их активность — по концентрации IL-2 в супернатантах, активированных фитогемагглютинином мононуклеарных клеток.

Для диагностики и классификации ИДС всегда необходим анализ крови, а в некоторых случаях пункция костного мозга. У большинства больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) имеется стойкая лимфопения (менее 1×10^9 /л). Нормальное количество лимфоцитов не исключает ТКИД. Для больных с общей вариательной иммунной недостаточностью и селективным дефицитом IgA показано исследование ткани кишечника иммуногистологическими и гистологическими методами на предмет выявления плазматических и лимфоидных клеток (в норме эти клетки находят в биоптатах кишечника у здоровых детей старше 15–20 дней).

Специальные исследования: при подозрении на ТКИД или Т-клеточные дефекты обязательно определение уровня аденозиндезаминазы (АДА) и пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ) эритроцитов у всех пациентов. У больных с неврологическими заболеваниями и при атаксии с телеангиэктазией (АТ) полезно определение концентрации α -фетопротеина в крови (она повышена у 95% больных с АТ), а также исследование хромосом. У больных с ТКИД необходимо исследовать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС–II класса) на мононуклеарных клетках для исключения дефицита МНС II.

Комбинированные иммунодефициты (CID)

Комбинированные иммунодефициты включают в себя группу заболеваний, клинически и иммунологически характеризующуюся дефектом как Т-, так и В-лимфоцитов. Диагностические критерии обычно включают начало заболевания в раннем возрасте в виде тяжелых, потенциально смертельных инфекций, глубокое нарушение клеточного иммунитета, дефицит антител и лимфопению. Клинически выявляют: задержку роста и моторного развития, персистирующие, вялотекущие, упорные инфекции, вызванные

низковирулентными микроорганизмами (например, *Candida*, *Pneumocystis carinii*, *cytomegalovirus*), что требует дифференциальной диагностики с ВИЧ-инфекцией у младенцев.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИД) представляет собой гетерогенную группу состояний с варьируемыми клинико-лабораторными проявлениями. Выделяют 2 генетических варианта: Х-сцепленную и аутосомно-рецессивную. При Х-сцепленных формах наблюдают нормальное и даже повышенное содержание циркулирующих В-клеток. Уровень сывороточных иммуноглобулинов, как правило, снижен. При большинстве вариантов ТКИД имеется гипоплазия тимуса («швейцарский тип», синдром Незелофа, синдром Оменна), однако, при синдроме Гуда наблюдается тимома, но во всех случаях отмечен дефицит Т-лимфоцитов. Генетической основой Х-сцепленной ТКИД является мутация гена, кодирующего γ цепь (общую) рецепторов: ИЛ-2, 4, 7, 9, 15. В 1995 г. у больных с аутосомно-рецессивной формой ТКИД была открыта мутация в гене Т-клеточной протеинкиназы (Jak3), участвующей во внутриклеточной передаче сигнала от цитоклиновых рецепторов, несущих γ цепь, то есть при обоих генетических вариантах тяжелой комбинированной иммунологической недостаточности выявлена несостоятельность одного и того же сигнального пути, что и объясняет сходство клинических проявлений ТКИД.

Дефицит аденозиндезаминазы (АДА) наследуют аутосомно-рецессивно. Генетический дефект вызван мутациями в пределах гена 20-й хромосомы, кодирующего АДА. Прогрессивно снижаются уровни Т- и В-клеток и иммуноглобулинов в связи с накоплением токсических метаболитов (dATФ и S-аденозилгомоцистеина), ингибирующих рибонуклеотидредуктазу и, таким образом, синтез ДНК и пролиферацию клеток. С иммунологическими дефектами ассоциированы аномалии хрящей (ребер, лопаток, таза). Диагноз ставят на основании обнаружения в моче дезоксиаденозина и отсутствия в лизатах эритроцитов фермента аденозиндезаминазы.

Дефицит пурипнуклеозидфосфоорилазы (ПНФ) является результатом мутации гена, локализованного в 9-й хромосоме и ответственного за синтез данного фермента. Токсический метаболит — гуанозинтрифосфат (dГТФ), накапливающийся в результате дефицита фермента, нарушает пролиферацию клеток. Т-лимфоциты более чувствительны к dГТФ, чем В-лимфоциты, и поражаются в большей степени. В этом состоит иммунологическое различие между дефицитами АДА и ПНФ. Ассоциированными признаками являются: аутоиммунные гемолитические анемии и неврологические симптомы в виде судорог, спастической тетраплегии, атаксии.

Дефицит молекул II класса МНС («синдром лысых лимфоцитов»). Это гетерогенная группа заболеваний (выделено, по крайней мере, 3 подгруппы), обусловленных дефектом в белках, запускающих транскрипцию молекул

II класса, в результате чего нарушается функция распознавания антигена с участием CD4+лимфоцитов. При этом содержание Т- и В-клеток существенно не изменено, но уменьшена субпопуляция Т-хелперов, нарушен клеточный иммунитет и синтез антител. Иммунологические расстройства ассоциируются с задержкой развития и затяжной диареей.

Ретикулярная дизгенезия — это редкое, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание. Оно является результатом нарушения созревания как лимфоидных, так и миелоидных предшественников (дефект стволовой клетки). Заболевание характеризуется резко выраженной лимфопенией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, септическим течением инфекционного процесса с летальным исходом в первые недели жизни.

Дефицит CD3 γ или CD3 ϵ протекает при нормальном содержании в крови Т-, В-клеток и иммуноглобулинов. В связи с различной степенью экспрессии CD3 рецепторов на мембране Т-клеток клинические проявления такого дефицита варьируемы даже в одной семье.

Дефицит CD8 лимфоцитов встречается редко, наследуется аутосомно-рецессивно, обусловлен мутацией гена, кодирующего протеинкиназу, ассоциированную с ζ -цепью Т-клеточного рецептора (ZAP70), и участвующего в передаче сигнала в клетку. Количество CD4+клеток нормально или повышено, но они функционально неактивны. Трансплантация костного мозга у некоторых детей привела к коррекции дефицита.

Комбинированные иммунодефициты, связанные с другими крупными дефектами

В данную группу включены заболевания, при которых иммунодефицит является одним из основных синдромов, но не единственным.

Синдром Вискотта—Олдрича является X-сцепленным заболеванием, клинически характеризующимся триадой признаков: рецидивирующими инфекциями, атопическим дерматитом и геморрагическим синдромом вследствие тромбоцитопении. В основе лежит дефект цитоскелета гемопоэтических стволовых клеток. Дефектный ген локализуется в коротком плече X-хромосомы. Ген клонирован, он кодирует белок, состоящий из 501 аминокислоты и названный белком синдрома Вискотта—Олдрича (функция его пока неизвестна). Поверхностные гликопротеиды мембран лейкоцитов и тромбоцитов нестабильны. Лимфоциты при сканирующей микроскопии имеют характерный «лысый» вид (это может быть использовано для пренатальной диагностики). Количество В-лимфоцитов нормальное, но продукция антител (в первую очередь IgM) нарушена, особенно к полисахаридным антигенам. Далее развивается прогрессирующая лимфопения, преимущественно за счет Т-лимфоцитов.

Нарушение иммунологического контроля аутоотолерантности и онкогенеза реализуется в виде присоединения аутоиммунных расстройств (тяжелый васкулит, гломерулонефрит) и злокачественных лимфоретикулярных опухолей. В крови отмечают низкий титр изогемагглютининов и 80% тромбоцитов имеют диаметр менее 2 мкм. Уровни иммуноглобулинов, сыворотки крови: IgG — норма, IgM — снижен, IgA и особенно IgE — высокие. Заболевание проявляется в младенческом или раннем детском возрасте, прогноз, как правило, неблагоприятный.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В его основе лежат нарушения регуляции клеточного цикла, приводящие к хромосомной нестабильности и высокой чувствительности к ионизирующей радиации (последнее может быть использовано для пренатальной диагностики). В лимфоцитах выявляют поломки хромосом, инверсии, транслокации, затрагивающие участки генов Т-клеточного рецептора и комплекса генов иммуноглобулинов.

Клинически синдром проявляется в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии, мелких гемангиом (особенно на мочках ушей и склерах) и, наконец, у 70% больных развивается иммунодефицит в виде рецидивирующих синульмональных инфекций, хотя и не всегда в раннем детстве. Общий риск опухолей у гетерозигот повышен в 3,5 раза. Смерть обычно наступает в молодом возрасте, чаще всего от злокачественных новообразований. Заболевание имеет очень много генетических вариантов (идентифицировано уже 6 групп). Иммунологически отмечают переменное снижение иммуноглобулинов и Т-лимфоцитов. Характерным признаком данного синдрома является очень высокий уровень α -фетопротеина.

Аномалия Ди Георге (Ди Джорджи) является эмбриопатией с повреждением развития тимуса и множественными органными дефектами. У 80–90% пациентов имеется делеция 22-й хромосомы, сочетающаяся с симптомокомплексом: пороки сердца + патология лицевого скелета + гипоплазия тимуса + «расщепление неба» + гипокальциемия из-за гипоплазии околощитовидных желез (так называемый САТСН — акроним из названий вовлеченных органов). Характерные черты лица (диспластичные ушные раковины, гипертелоризм, широкая переносица, «рыбий рот», антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия, расщелина неба), частые судороги в связи с гипокальциемией, сердечная недостаточность позволяют предположить диагноз. Инфекции не являются ведущим симптомом. Только у 20% больных снижено количество и функция Т-лимфоцитов, но характерна диссоциация между низким уровнем НК-клеток и повышенным В-лимфоцитов. Уровни Ig — норма. Со временем у выживших детей возможно приобретение естественным способом функциональных Т-лимфоцитов и коррекция иммунодефицита. Прогноз в этом случае зависит от возможности корригировать порок сердца, гипокальциемию. У всех выживших в первый месяц жизни больных имеется грубая задержка нервно-психического развития.

Комбинированные иммунодефициты могут сопутствовать множеству врожденных и наследственных заболеваний: *хромосомной нестабильности с дефектами репарации* (например, синдром Блума, анемия Фанкони); *хромосомным дефектам* (например, синдром Дауна, синдром Тернера); *аномалии скелета; иммунологической недостаточности с общей задержкой роста* (например, синдромы: Дубовица, Шимке, Гетчинсона—Гилфорда, Грисцелли); *иммунодефициты с дерматологическими дефектами* (например, врожденный дискератоз, энтеропатический акродерматит, синдром Нетертона, синдром Папийона—Лефевра); *наследственным дефектам метаболизма* (например, дефицит транскобаламина 2, метилмалоновая ацидемия, наследственная оротовая ацидурия, биотин-зависимая недостаточность карбоксилазы, маннозидоз, болезнь накопления гликогена 1b типа, синдром Чедиака—Хигаси); *гиперкатаболизму иммуноглобулинов*; *другим*: гипер-IgE синдром (Иова); хронический кожно-слизистый кандидоз; наследственная или врожденная аспления.

Преимущественно Т-клеточные дефекты

Кроме иммунодефицитных состояний, включающих дефект Т-системы и изложенных в разделе комбинированных ИДС, описаны отдельные случаи первичных иммунных дефектов с нарушением функций субпопуляций Т-лимфоцитов.

Первичный дефицит CD4 клеток, сопровождающийся прогрессирующим снижением CD4+Т-лимфоцитов, поражением клеточного иммунитета (не связанным с ВИЧ инфекцией) и проявляющийся клинически в виде криптококкового менингита и кандидоза ротовой полости. Генетика и патогенез этого нарушения не выяснены. Рекомендуют оценку количества CD4+ у других членов семьи.

Первичный дефицит CD7 Т-клеток. У ребенка с ТКИН был описан дефицит CD7+Т-лимфоцитов. Генетическое наследование не установлено.

Дефицит ИЛ-2 описан у ребенка с ТКИН при нормальном количестве циркулирующих Т-клеток. Установлена неспособность к транскрипции гена ИЛ-2. Тип наследования этого дефекта не установлен.

Множественная недостаточность цитокинов. Описан ребенок с ТКИН, страдающий дефицитом ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и γ -интерферона. В его клетках отсутствовал ядерный фактор активированных Т-клеток (промотор). Генетика дефекта еще не известна.

Дефект передачи сигнала. У нескольких детей с ТКИН выявлено нарушение кальциевого потока и синтеза диацилглицерола после антигенной стимуляции их Т-клеток. Генетика не выяснена.

Иммунодефициты с преимущественным дефектом синтеза антител

X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) известна как первая описанная форма иммунодефицита (1952 г.). Наследуется рецессивно, встречается у мальчиков и начинает проявляться на первом году жизни в виде рецидивирующих гнойных инфекций: бронхолегочной системы (бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов (гнойные отиты, синуситы), кишечника (энтериты, колиты), глаз (конъюнктивиты), кожи (пиодермии), лимфоузлов (лимфадениты). Обычно миндалины у этих детей гипоплазированы, лимфоузлы часто не пальпируются. Генетический дефект локализуется на длинном плече X хромосомы и заключается в мутации ранее неизвестного гена цитоплазматической протеинкиназы, обозначаемой как *btk* (Bruton tiosine kinase, или В-клеточная тирозинкиназа).

Диагностическими критериями являются: выявленная по крайней мере двукратно низкая концентрация в крови всех изотипов иммуноглобулинов в результате отсутствия синтеза антител (уровень IgG — менее 2 г/л, а на первом году — менее 1 г/л, уровни IgA и IgM у детей школьного возраста менее 0,2 г/л), низкое количество циркулирующих В-клеток (обычно менее 5/1000 лимфоцитов). В лимфоузлах, даже после повторных иммунизаций, отсутствуют герминальные центры и плазматические клетки. Структура вилочковой железы, количество и функция Т-лимфоцитов не изменены, у части детей повышен уровень Т-супрессоров. Для больных детей характерны рецидивирующие инфекции, вызванные пневмококками, гемофильной палочкой, стрептококками и стафилококками на фоне отсутствия лейкоцитоза даже при тяжелом течении. Устойчивость к вирусным инфекциям в целом сохранена, хотя встречаются случаи тяжелых энтеровирусных полирадикулоневритов и поствакцинального полиомиелита. У старших детей часто развиваются бронхоэктазы, фиброз легких, легочное сердце, возможен сепсис.

При длительном наблюдении у 20–25% больных отмечен артрит (по типу ювенильного ревматоидного); у 25% — синдром мальабсорбции; у 20–25% — экзема; у 5–10% — злокачественные лимфоретикулярные опухоли. Типично отставание в физическом развитии, нередко агранулоцитоз. Клиника вариабельна даже в одной семье. С тех пор, как идентифицирован генетический дефект, обнаружено, что его клинические проявления гораздо шире, чем думали раньше. Поэтому все мальчики с преимущественным дефектом антителообразования должны быть обследованы на наличие мутации гена *btk*.

Описана форма **X-сцепленной гипоагаммаглобулинемии с дефицитом гормона роста**, ранее известная как семейная форма иммунодефицита. Болеющие мальчики из разных семей имели или не имели мутации в гене *btk*. Гены, кодирующие гормон роста и его рецепторы, не картированы на X-хромосоме, поэтому механизм связи данных двух дефектов пока не ясен.

Гипер-IgM синдром представляет группу агаммаглобулинемий. Выделены 2 формы:

- а) Х-сцепленная (70% случаев);
- б) аутосомно-рецессивная (30%).

При **Х-сцепленной форме** установлен генетический дефект в виде мутации в гене лиганда (рецептора для CD40) — CD40L, экспрессирующегося на активированных Т-лимфоцитах (табл. 223) и обеспечивающего контакт с В-лимфоцитом через CD40 (рецептор В-клетки), необходимый для переключения синтеза изотипов (классов). CD40L сходен с фактором некроза опухолей.

У большинства больных данный лиганд не экспрессируется вообще, но у части детей — экспрессируется аномальный (нефункциональный) белок. В последнем случае проявления заболевания будут менее тяжелыми. Типичны такие же рецидивирующие и тяжелые гнойно-бактериальные инфекции, как и при агаммаглобулинемии в сочетании с нейтропенией, тромбоцитопенией, гемолитическими и гипопластическими анемиями. У некоторых больных выявляют дефекты клеточного звена иммунитета. В отличие от агаммаглобулинемии типичны гиперплазия небных миндалин, гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфоузлов. Лабораторная диагностика основана на выявлении (минимум двукратно) сывороточной концентрации IgG менее 2 г/л, IgA менее 0,05 г/л при IgM более 3 г/л.

Гипер-IgE синдром — первичное иммунодефицитное состояние, диагноз которого ставят на основе повторного (минимум двукратного) обнаружения очень высокой концентрации сывороточного IgE (более 1000 МЕ в 1 мл) при наличии в анамнезе атопического дерматита и повторных глубоких гнойных инфекций с «холодным» течением. Типичными клиническими проявлениями синдрома являются: атопический дерматит, повторные «холодные» абсцессы подкожной клетчатки, лимфоузлов, придаточных пазух («холодные» синуситы, отиты), печени, а также эпизоды тяжелых острых пневмоний (у 50% — деструктивные с образованием пневмоцеле, абсцессов), диспластические черты лица, частые переломы трубчатых костей. Патогенетической коррекции иммунодефицита до настоящего времени не предложено, и лечение сводится к терапии клинических проявлений и, прежде всего, инфекций. Обсуждают целесообразность длительной (пожизненной) антибиотикотерапии (СтИА, 2001).

Делеция генов тяжелых цепей иммуноглобулинов встречается у 5–10% европеоидов. Генетический дефект состоит в делеции и дупликации в участке гена хромосомы 14, кодирующем константный регион тяжелых цепей иммуноглобулинов. У гомозигот с такими делециями отмечается недостаток соответствующих классов и субклассов иммуноглобулинов. Гетерозиготы в большинстве случаев клинически здоровы, но некоторые могут страдать от повторных гнойных инфекций.

Дефицит к-цепей описан в нескольких семьях. Обнаружена мутация в гене к-цепи, локализованном во 2-й хромосоме. Тип наследования — аутосом-

но-рецессивный. Количество циркулирующих В-клеток и Ig может быть сниженным или нормальным.

Селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA связан с дефектами дифференцировки изотипов. Диагностическим критерием является нормальный общий уровень сывороточного IgG со снижением уровня одного или более субклассов IgG. Для взрослых наиболее характерно снижение IgG₃, а для детей — IgG₂, особенно в сочетании с низким ответом на полисахаридные антигены. Уровень IgG₄ в норме широко варьирует, у многих здоровых людей не выявляют с помощью стандартных методов, поэтому его изолированный дефицит трудно как-либо интерпретировать. Так как IgG₁ является основным субклассом сывороточного IgG, его дефицит не может не вызвать снижение общего уровня IgG, и в этом случае заболевание относится к «**Общей вариательной иммунной недостаточности**». Содержание IgA при данном дефиците часто снижено.

Дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов. Диагностическим критерием является отсутствие ответа на определенный специфический антиген и нормальный ответ на другие антигены, а также нормальный уровень сывороточных IgG и IgM. Большинство людей клинически здоровы, но некоторые страдают от повторных синопульмональных инфекций. Снижение антительного ответа на полисахаридные антигены часто выявляют у больных серповидно-клеточной анемией, аспленией, синдромом Вискотта—Олдрича и синдромом Ди Георге. Люди, не отвечающие на полисахаридные антигены, хорошо продуцируют антитела на конъюгированные вакцины. Наследование неизвестно.

Общая вариательная иммунная недостаточность (ОВИН). Этот термин в англоязычной литературе (CVID) используют для описания группы еще не дифференцированных синдромов, общим признаком которых является дефект синтеза антител. Диагноз базируют на исключении всех прочих известных причин первичных ИДС. Так как это состояние пока не разделено на составляющие синдромы, то ОВИН является одним из наиболее частых первичных иммунодефицитов, его диапазон — от 1 : 50 000 до 1 : 200 000. Клинические проявления чаще всего возникают на втором-третьем десятилетии жизни в виде повторных гнойных инфекций респираторного тракта, включая бронхоэктатическую болезнь. Пациенты с ОВИН в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям, особенно хроническим воспалительным. Мальабсорбция с потерей массы тела, диареей, дефицитом витаминов сходны с проявлениями спру (аглютенная диета может быть неэффективной).

Необычайно высока среди больных ОВИН частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей, у трети больных выявляют диффузную лимфоаденопатию и/или спленомегалию. Как и следовало ожидать, значительно повышена частота аутоиммунных заболеваний (не только у больных, но и у членов их семей).

Обычно (но не всегда) дефект продукции антител сопровождается снижением уровня сывороточного IgG и часто IgM. IgA не обнаруживают, или он заметно ниже нормы практически у всех больных (суммарная концентрация сывороточных IgG, IgA, IgM менее 3 г/л). У некоторых больных может быть нарушен и клеточный иммунитет, но клинические проявления больше соответствуют дефекту продукции антител.

В семьях, где имеются несколько больных с ОВИН, выявлена повышенная частота определенных аллелей МНС. Иммунологический дефект связывают с нарушением передачи сигнала через Т-клеточный рецептор в процессе презентации антигена. Количество В-лимфоцитов, несущих маркер CD19, может быть снижено, но убедительных данных за внутренний В-клеточный дефект нет. У части больных отмечают сниженную продукцию ИЛ-2.

Среди типов наследования ОВИН возможны аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и Х-сцепленный, однако чаще всего встречаются спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

Дефицит IgA — самый частый из идентифицируемых иммунодефицитов. Как уже отмечалось, он встречается у европеоидов с частотой 1 : 300–700 (у японцев — 1 : 18 500). Сущность дефекта состоит в неспособности к конечной дифференцировке в IgA-продуцирующие В-клетки, однако у разных больных этот механизм может быть различным. Общее количество лимфоцитов — нормальное. Критерий лабораторной диагностики синдрома — уровень IgA в сыворотке крови менее 0,05 г/л при достаточном уровне других иммуноглобулинов и отсутствии признаков других ИДС (например, атаксии-телеангиоэктазии). При полном дефиците IgA отсутствуют оба субкласса IgA₁ и IgA₂ в сыворотке. У большинства индивидуумов нет явных симптомов заболевания, но имеется выраженная склонность к рецидивирующим синопульмональным инфекциям. В типичных случаях к этому присоединяется диарейный синдром, часты аутоиммунные расстройства в виде ревматоидного артрита, дерматомиозита, системной красной волчанки, хронического активного гепатита. У части детей отмечают аллергические реакции 1-го типа: сенная лихорадка, атопическая бронхиальная астма. Среди лиц с дефицитом иммуноглобулина А зарегистрирована повышенная заболеваемость лимфоретикулярными злокачественными опухолями. У 40% больных выявляют антитела к тяжелым цепям IgA, которые связывают с переливанием препаратов крови, содержащих данный класс иммуноглобулинов. В некоторых семьях установлено аутосомно-рецессивное наследование заболевания. Имеется ассоциация определенных гаплотипов МНС с дефицитом IgA и ОВИН.

В классификацию ВОЗ в раздел первичных ИДС с нарушением продукции антител включена «**Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия**». Как известно, IgG у новорожденного ребенка имеет материнское происхождение. Время начала и скорость синтеза собственных иммуноглобулинов значительно варьирует. Часть доношенных детей (низкий уровень IgG у недоношенных прежде всего связан с тем, что основная масса IgG поступает трансплацентарно в последнем триместре беременности) имеет задержку на-

чала активной продукции антител до 12 и даже 36 мес после рождения. Это особенно часто наблюдают в семьях с иммунодефицитами. Предполагаемый патогенез заключается в задержке созревания хелперной функции. Наследование неизвестно. При отсутствии других дефектов состояние корригируется само по себе и не требует лечения. Диагноз ставят детям в возрасте от 1 года до 5 лет на основании повторных низких уровней одного из сывороточных иммуноглобулинов (IgG ниже 5 г/л, IgA ниже 0,2 г/л, IgM ниже 0,4 г/л) при исключении других ИД.

Количественные и качественные дефекты фагоцитов

Наследственные нейтропении. Содержание нейтрофилов менее 1500 в мкл крови оценивают как нейтропению. Первичный дефицит нейтрофилов имеет много вариантов.

Инфантальный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана) наследуют по аутосомно-рецессивному типу и клинически характеризуют хроническими гнойными инфекциями кожи, слизистых оболочек, придаточных пазух, легких. Выражена склонность к септическому течению инфекционного процесса. Общее содержание лейкоцитов в пределах нормы, но количество нейтрофилов — менее 300 в мкл крови. Прогноз неблагоприятный.

Циклическая нейтропения наследуется по аутосомно-доминантному или рецессивному типам. Она характеризуется периодической гранулоцитопенией с интервалами 3–4 нед. Обычно в этот момент отмечают лихорадку, боли в суставах, животе, увеличение печени и селезенки. Нередко к этому присоединяются инфекции верхних дыхательных путей, конъюнктивиты, пиодермии. Приступ может продолжаться 2–7 дней и более. При отсутствии септических осложнений прогноз благоприятный. Заболевание может протекать как периодическая болезнь с амилоидным поражением почек.

Семейная доброкачественная нейтропения наследуется как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам. Количество лейкоцитов колеблется в пределах 3000–4000 в мкл и менее. Клинически болезнь может ничем не проявляться, но часто имеется склонность к затяжному, рецидивирующему течению банальных инфекций. Прогноз благоприятный.

Дефекты фагоцитарной функции. Функция нейтрофилов зависит от их движения в ответ на хемотаксические стимулы, прилипания, эндоцитоза и уничтожения или разрушения поглощенных частиц. Подвижность клеток зависит от цельности цитоскелета и контрактильной системы; направленное движение может быть опосредовано рецепторами. Эндоцитоз зависит от экспрессии определенных мембранных рецепторов (например, для IgG, C3b) и вязкости мембраны.

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)

а) X-сцепленная связана с дефицитом белка 91кД цитохрома b, приводящим к отсутствию продукции перекисных радикалов и, следовательно, нарушению киллерной функции как нейтрофилов, так и моноцитов. Клинически это проявляется формированием инфекционных гранулем, особенно в лимфоузлах, печени и легких. Возбудителями, как правило, являются продуцирующие каталазу бактерии: стафилококки, *E. coli*, *Serratia marcescens*, грибы *Nocardia* и *Aspergillus* и другие. Данная форма заболевания встречается чаще у мальчиков. Начинается ХГБ обычно до 2 лет экземой и рецидивирующими гнойными процессами кожи, а вслед за ними развиваются гнойные лимфадениты. Сепсис является закономерной эволюцией инфекции при ХГБ. Другими проявлениями ХГБ могут быть задержка физического развития, БЦЖит, дерматиты, диарея, перианальные и печеночные абсцессы, стоматит, нарушения проходимости ЖКТ и мочевых путей (образование гранулем).

У некоторых больных отмечают делецию короткого плеча X-хромосомы, в этих случаях могут быть обнаружены дополнительные клинические проявления в виде мышечной дистрофии Дюшена, пигментного ретинита, задержки сепарации пупочного канатика.

б) Аутосомно-рецессивная ХГБ связана или с дефектом белка (22кД), ген которого находится на 16-й хромосоме, или с патологией одного из двух компонентов фермента NADPH-оксидазы. Нарушается киллерная функция в основном нейтрофилов. Клиника аналогична X-сцепленной форме. При всех вариантах ХГБ уровни сывороточных иммуноглобулинов и популяций Т и В лимфоцитов, как правило, не изменены. Лечение симптоматическое. Из антибиотиков предпочтение отдают рифампицину, который хорошо проникает в лейкоциты. Периодическое назначение сульфаниламидов усиливает бактерицидную активность нейтрофилов и одновременно является профилактикой инфекций. Прогноз неблагоприятный, однако после 10 лет течение более доброкачественное.

Дефицит адгезии лейкоцитов 1 типа связан с недавно описанными дефектами молекул адгезии Т-лимфоцитов и фагоцитов (CD11a, CD11b, CD11c см. табл. 223). Все эти дефекты являются следствием мутации гена 21-й хромосомы и вызванного этим нарушения синтеза общей для этих рецепторов β -цепи (CD18). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Поражаются нейтрофилы + моноциты + лимфоциты + НК, при этом нарушена подвижность, хемотаксис, прилипание и эндоцитоз. Фенотипические проявления зависят от количества экспрессированных молекул адгезии (возможно присутствие < 1% от нормы, но, возможно, и около 10%). Дефект всех перечисленных функций фагоцитов клинически проявляется в виде кожных инфекций, парадонтоза, медленного заживления ран и частых кишечных и перианальных свищей.

Дефект адгезии лейкоцитов 2-го типа вызван неспособностью данной категории больных синтезировать фукозу из маннозы и в связи с этим образовывать лиганд молекул селектинов, обеспечивающих подвижность, хемо-

таксис, прилипание. Хромосомная локализация гена еще не выяснена. Клиника напоминает предыдущий вариант ИДС, но его особенностью является задержка умственного развития.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нейтрофилов связан с частыми мутациями (известно более 200) гена, локализованного в X-хромосоме, приводящими к синтезу дефектного фермента. Это приводит к снижению продукции перекиси водорода при активации фагоцитов и нарушению способности убивать каталаза-положительные внутриклеточные микроорганизмы. Клиника та же, что при ХГБ, но она появляется в более старшем возрасте. Дефицит данного фермента в эритроцитах приводит к сопутствующей анемии. Для диагностики используют тест с нитросиним тетразолием (НСТ).

Дефицит миелопероксидазы встречается не редко (1 : 2000–1 : 4000 в США). Наследование аутосомно-рецессивное, ген локализован в 17-й хромосоме. Дефицит фермента в гранулоцитах приводит к их неспособности убивать грибы *Candida* и длительным кандидозным инфекциям.

Дефицит вторичных гранул описан у небольшой группы больных, нейтрофилы которых имеют аномальную структуру (двудольчатое ядро), в них отсутствуют специфические вторичные гранулы, содержащие лактоферрин. При этом нарушен механизм окисления и снижена способность убивать бактерии. Точная природа дефекта не ясна. Тип наследования аутосомно-рецессивный. У больных отмечена склонность к прогрессирующему течению легочных инфекций и инфекционные поражения кожи.

Синдром Швахмана (нейтропения, ассоциированная с недостаточностью поджелудочной железы). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гематологически определяют лейкопению с нейтропенией, анемию с повышением уровня фетального гемоглобина, тромбоцитопению, гипогаммаглобулинемию. Клинически отмечают отставание увеличения массы тела, диарею, нарастающую анемизацию. В дуоденальном содержимом отсутствуют ферменты поджелудочной железы: трипсин, липаза, амилаза, химотрипсин, а в стуле содержится большое количество жира. Больных характеризует склонность к рецидивирующим инфекциям легких, кишечника, ушей. Лечение симптоматическое, включающее большие дозы панкреатина.

Дефекты комплемента

Система комплемента является фактором неспецифической защиты, а ее компоненты служат медиаторами иммунитета, воспаления и гемостаза, процесс активации которых представляет собой частичный ограниченный протеолиз (вместе с тромбиновой, плазминовой и кининовой системами она составляет взаимосвязанную полисистему плазменных протеаз). Классическая система комплемента состоит из 9 компонентов (C1-C9) и 5 регуляторных

белков (С1 ингибитор, С4 связывающий белок, пропердин, Фактор Н и Фактор I). Классический путь активации начинается с С1q, а альтернативный — с С3. На различных этапах активации образуются биологически активные компоненты, обеспечивающие целый спектр эффектов: хемотаксис и экзоцитоз нейтрофилов, опсонизацию, участие в нейтрализации вирусов, элиминацию иммунных комплексов, освобождение гистамина из тучных клеток, усиление сосудистой проницаемости и, таким образом, участие в регуляции микроциркуляции. Литическая способность по отношению к бактериальным и животным клеткам зависит от активации С5–С9 компонентов. Классический путь активации комплемента важен для растворения иммунных комплексов.

Генетические дефекты описаны почти для всех компонентов комплемента человека. Во всех случаях дефекты наследуют фенотипически как аутосомно-рецессивные (исключение составляет пропердин, имеющий Х-сцепленное наследование, табл. 227). Гетерозиготы могут быть выявлены, так как их сы-

Таблица 227

Недостаточность системы комплемента

Комплемент	Тип наследования	Хромосомная локализация	Симптомы
С1q	АР	1	Аутоиммунная болезнь, СКВ-подобный синдром, рецидивирующие инфекции
С1г	АР	12	СКВ-подобный синдром, хронический гломерулонефрит, инфекции, некроз кожи
С1s	АР	12	СКВ-подобный синдром
С4	АР	6	То же +, аутоиммунный хронический гепатит, сахарный диабет 1-го типа, геморрагический васкулит, нефротический синдром
С2	АР	6, сцеплен с HLA-A25, B18, DR2	СКВ-подобный синдром, геморрагический васкулит, полимиозит, мембранозный гломерулонефрит, хронический лимфолейкоз, герпетиформный дерматит, сепсис
С3	АР	19	Рецидивирующие гнойные инфекции без нейтрофилиза, мембранопротеративный гломерулонефрит, признаки липодистрофии, эритематозная сыпь
С5	АР	9	Нейссерияльные инфекции (гонококковые и менингококковые), СКВ-синдром, артрит, себорейный дерматит, диарея
С6	АР	5	Клинически не проявляется
С7	АР	5	Нейссерияльные инфекции, в том числе менингит
С8a и С8g	АР	1	Нейссерияльные инфекции, СКВ-синдром, пигментная ксеродерма
С8b	АР	1	Нейссерияльные инфекции, СКВ
С9	АР	5	Нейссерияльные инфекции
С1-ингибитор	АР	11	Наследственный ангионевротический отек, СКВ
Фактор 1	АР	4	Повторные гнойные инфекции
Фактор Н	АР	1	То же
Фактор D	АР	?	Нейссерияльные инфекции
Пропердин	Х-сцепл.	Х	То же

воротка содержит половину нормального уровня дефектного компонента комплемента. Дефицит С1-ингибитора передается по аутосомно-доминантному типу и ассоциируется с наследственным ангионевротическим отеком (*болезнь Квинке*). Гены фактора В, С2, С4 компонентов локализируются на коротком плече 6-й хромосомы между генами HLA-D и HLA-B, то есть сцеплены с генами главного комплекса гистосовместимости. Для многих компонентов системы комплемента выявлен генетический полиморфизм. Имеются расовые различия в частоте дефектов отдельных компонентов комплемента, например, дефицит С9 с большой частотой встречается среди японцев.

Все больные с дефектами системы комплемента в большей или меньшей степени подвержены инфекциям, особенно нейссерияльным, а также вирусным с длительной персистенцией вируса в организме. Другой особенностью данной группы ИДС является высокая частота иммунокомплексных заболеваний (в частности, СКВ-подобного синдрома, иммунокомплексного нефрита, васкулита), что объясняют ролью комплемента в элиминации ЦИК.

Наиболее изученным из дефектов является наследственный ангионевротический отек, при котором в сыворотке крови содержится от 5 до 30% нормальной концентрации С1-ингибитора. Первые проявления болезни относятся к раннему возрасту и выражаются рецидивирующими приступами отека кожи без покраснения и зуда. Возможен отек гортани (круп), кишечника (диарея), а также СКВ-синдром. Провоцирующими факторами могут быть травма, охлаждение, эмоциональный стресс, менструации. Так как гепарин ингибирует С1 компонент комплемента, то лечение острого приступа проводят гепарином, антигистаминными препаратами и ϵ -аминокапроновой кислотой. Однако начинают лечение тяжелого острого приступа при наследственном ангионевротическом отеке с переливания свежей или свежезамороженной плазмы в дозе не менее 250–300 мл струйно и затем по 100 мл капельно каждые 4 ч. Терапия наследственных дефектов системы комплемента включает использование антибиотиков, а ангионевротический отек эффективно лечат пролонгированными препаратами андрогенов (метилтестостерон назначают в дозе 0,2 мг/кг в сутки, а даназол — 10 мг/кг в сутки), однако применение этих препаратов у детей ограничено и вместо них можно назначать внутрь ϵ -аминокапроновую кислоту (4–12 г в сутки) или транексамовую кислоту (1–1,5 г в сутки) под контролем коагулограммы. При повторных нейссерияльных инфекциях в некоторых случаях требуется иммунизация.

ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Терапия первичных иммунодефицитов представляет собой весьма сложную задачу. Этиотропная терапия может заключаться в коррекции генетического дефекта методами генной инженерии. Принципиально такая возможность имеется в случае клонирования гена, ответственного за продукцию дефицитного белка, например, при дефиците аденозиндезаминазы (АДА).

Однако такой терапевтический подход пока является экспериментальным, так как достичь стабильной экспрессии фермента лимфоидными предшественниками не удается. Еще сложнее обстоит дело, когда в основе лежат аномалии хромосом. К этому следует добавить, что большая часть генетических дефектов еще не идентифицирована.

Основные усилия при установленном первичном иммунодефиците сосредоточены на:

- 1) *профилактике инфекций* (гигиенические мероприятия, асептика, антисептика, закаливание и, иногда, активная иммунизация по специальной методике; живые вакцины не применяют в связи с опасностью сепсиса);
- 2) *заместительной коррекции дефектного звена иммунной системы* в виде трансплантации костного мозга, замещения иммуноглобулинов, переливания нейтрофилов (при сепсисе, вызванном дефектом фагоцитов);
- 3) *заместительной терапии ферментами* (при дефиците АДА и ПНФ, а также при наследственной недостаточности поджелудочной железы, сочетающейся с нейтропенией), витамином В₁₂ и др.;
- 4) в некоторых случаях может быть эффективна *терапия цитокинами* (интерлейкинами, фактором некроза опухолей, γ -интерфероном, колоние-стимулирующими факторами). Все эти направления в лечении ИДС можно считать патогенетическими.

Особое место в терапии иммунодефицитов занимает лечение инфекций (выбор антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов; выбор схемы, дозы и длительности лечения). Значительные трудности представляет терапия аутоиммунных расстройств, опухолей, лимфопролиферативных процессов и сопутствующих гематологических, желудочно-кишечных, кожных и других осложнений ИДС.

Для большинства первичных иммунодефицитов с дефектом клеточного звена иммунитета терапией выбора является пересадка HLA-идентичного костного мозга. **Трансплантация костного мозга** от генетически идентичных доноров (чаще всего сибсов) приводит к полной иммунологической реконструкции многих пациентов с ТКИН, включая пациентов с АДА, ПНФ и даже с ретикулярной дисгенезией. Положительные результаты получены при синдроме Вискотта—Олдрича, нарушении адгезии лейкоцитов и дефиците МНС II класса. Выживаемость больных с ТКИН после трансплантации идентичного костного мозга составляет в среднем 76%, с синдромом Вискотта—Олдрича колеблется от 65% (при HLA-идентичных неродственных) до 90% (при HLA-идентичных родственных). К сожалению, две трети пациентов не имеют совместимых доноров (особое внимание при подборе уделяют совместимости по HLA-D), что требует специальной подготовки реципиентов для предупреждения отторжения трансплантата. В последнем случае восстановление иммунной системы достигается позднее, чем при использовании идентичных доноров.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является результатом иммунологической реакции Т-лимфоцитов донора против НЛА-несовместимых тканей реципиента и может развиваться не только при пересадке костного мозга, но и при переливании крови иммунодефицитному реципиенту. В связи с этим, больным с клеточными формами иммунодефицита никогда не следует проводить переливания крови¹. Обычно *острая* РТПХ появляется на 8–20-й день после трансплантации и манифестируется лихорадкой, гемолитической анемией с положительным тестом Кумбса, эритемой, макулопапулезной кожной сыпью, диареей, меленой, гепатоспленомегалией, арегенераторной панцитопенией, сердечной и неврологической симптоматикой. Часто РТПХ приводит к смерти. Для предупреждения ее предложено несколько схем, включающих использование циклоспорина А, изолированно или в сочетании с метотрексатом. Применяют также методы элиминации Т-клеток из трансплантата (в частности с помощью моноклональных антител).

Персистирующее *подострое* течение РТПХ характеризуется гепатомегалией, желтухой, кожными сыпями, диарейным синдромом с потерей массы тела. Оно может продолжаться в течение многих месяцев, становясь хроническим, приводя к тяжелым поражениям (по типу болезни Шегрена), инфекционным осложнениям, циррозу печени. В крови повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Эффективность *трансплантации костного мозга* оценивают на основании как клинических, так и лабораторных данных. Клиническими признаками улучшения состояния могут быть, например, прибавка массы тела, быстрое разрешение кандидамикоза и другие. Лабораторными критериями «становления иммунного ответа» являются: появление в циркулирующей крови Т и В клеток; генетические маркеры доноров, включая ферментативную активность у больных, имевших ее дефицит; нарастание уровней иммуноглобулинов; появление гуморальных антител после антигенной стимуляции; возвращение к нормальному уровню С1; появление клеточноопосредованных реакций. Наиболее надежным доказательством приживления является установление химеризма (по характеристике НЛА антигенов, антигенам эритроцитов и другим признакам). Исследование иммунологического статуса необходимо периодически повторять до тех пор, пока будут сохраняться признаки ИДС по некоторым параметрам. У некоторых детей сразу после коррекции иммунологической недостаточности активизируется предрасполагающая пневмоцистная легочная инфекция. Так как возможен летальный исход, рекомендуют профилактическое назначение сульфаметоксазол-триметоприма. Для профилактики вирусных осложнений используется гипериммунный γ -глобулин (например, цитотек — антицитомегаловирусный иммуноглобулин)

¹ Исключением является полностью насыщенная кислородом, облученная и лишенная таким образом лимфоцитов кровь. Переливания крови также более безопасны после предварительного замораживания крови и последующего центрифугирования, однако жизнеспособные лимфоциты сохраняются даже в образцах отмытых эритроцитов, необработанной плазме, препаратах тромбоцитов.

и другие противовирусные препараты. Вирус Эпштейна—Барр может вызвать у реципиентов трансплантата костного мозга развитие В-клеточной лимфомы, профилактика которой пока не разработана.

Замещение иммуноглобулинов в качестве эффективного способа иммунологической коррекции X-сцепленной агаммаглобулинемии предложено более 40 лет назад. В настоящее время общепринято, что больные с первичными специфическими дефектами продукции IgG (но не IgA!) должны получать заместительную терапию препаратами (предпочтительно внутривенно) иммуноглобулинов, что является спасающим жизнь лечением. Своевременно начатая и правильно проводимая заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (0,2 г/кг в неделю до 1,2 г/кг в месяц и далее поддерживающая терапия 0,2 г/кг в месяц) позволяет прервать цикл рецидивирующих инфекций и прогрессирующее поражение легких даже при наличии бронхоэктазов. Опыт показывает, что для обеспечения оптимального клинического состояния необходимо поддерживать концентрацию сывороточного IgG, по крайней мере, на уровне 3–4 г/л. Препараты IgG для внутривенного введения содержат в основном IgG₁ и IgG₂. Показания и дозы для коррекции селективного дефицита субклассов IgG не установлены.

Гипо- и агаммаглобулинемию с гипер-IgM-синдромом лечат так же, как описано выше, но в период начальной терапии при выявлении диагноза наиболее целесообразно вводить иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM — Пентаглобин.

При селективном дефиците IgA заместительная терапия внутривенными вливаниями иммуноглобулинов не показана и более того — противопоказана, ибо у больных с повышенной частотой при этом развиваются аллергические осложнения, в том числе анафилактический шок. СтИА (2001) содержит следующие рекомендации таким больным:

Бронхомунал — утром натощак по 3,5 мг 1 раз в день (10–30 дней). В последующие 3 мес по 1 капсуле в день в течение 10 дней каждого месяца.

Рибомунил — разовая доза составляет 3 таблетки или содержимое из одного пакетика, предварительно растворенное в воде. Препарат принимают утром натощак 1 раз в день в первые 3 нед лечения ежедневно в первые 4 дня каждой недели. В последующие 2–5 мес — в первые 4 дня каждого месяца.

Биостим — первый курс по 2 капсулы по 1 мг утром в течение 8 дней, 3 нед перерыв, второй курс по 1 капсуле по 1 мг утром в течение 8 дней.

Ликопид в возрастных дозировках.

Нуклеинат натрия — по 0,2 г 3 раза в день в течение трех недель.

Конечно, препараты дают последовательно, чередуя курсы с растительными адаптогенами.

Замещение ферментов применяют, как уже указывалось выше, при дефиците аденозиндезаминазы и пуриноклеозидфосфорилазы. Использование для этой цели замороженных и облученных эритроцитов, вводимых повторно 1–2 раза в месяц новорожденным с данным ИДС, успешно лишь у 25–30% детей. Очевидно, что количества ферментов эритроцитов, перерабатывающих

пурин, недостаточно для инактивации метаболитов, токсичных для лимфоцитов. Имеются попытки применить бычью АДА, модифицированную полиэтиленгликолем. Этиотропная терапия находится на стадии клинического эксперимента.

Витаминотерапию назначают с заместительной целью у больных с наследственной недостаточностью транскобаламина 2 — транспортного белка витамина В₁₂, приводящей к нарушению пролиферативных процессов (клеток крови, соединительной ткани, эпителия) и прежде всего функции В-лимфоцитов. Фармакологические дозы В₁₂ (ежедневно внутрь 1–2 мг или внутримышечно 10 мкг/кг) быстро снимают все симптомы. Также может оказаться необходимой фолиевая кислота.

Применение диеты с ограничением дисахаридов и глютена показано при сопутствующих ИДС заболеваниям кишечника: целиакии и спруподобном синдроме. Иногда оправдано кратковременное парентеральное питание. Диарейный синдром, вызванный лямблиозом и кампилобактериозом, успешно лечат метронидазолом, кларитромицином (см. соответствующие разделы учебника).

Лечение инфекций следует осуществлять своевременно, полными дозами антибактериальных препаратов (после оценки чувствительности) направленного (узкого) спектра действия. Профилактическое применение антибиотиков не рекомендуют в связи с опасностью развития инфекций, вызванных грибами и резистентными микроорганизмами. При лечении больных с персистирующими и тяжелыми вирусными (герпетическими) инфекциями применяют противовирусные препараты, такие как ацикловир. При инфекциях, сопутствующих дефектам фагоцитоза, в случае необходимости применяют хирургическое лечение, а при сепсисе может потребоваться переливания нейтрофилов. Описаны случаи успешного применения γ -интерферона в терапии хронической гранулематозной болезни, а для профилактики инфекций при данном заболевании используют бисептол.

Применение препаратов вилочковой железы обосновывают участием гормонов и гормоноподобных биологически активных веществ тимуса в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Наиболее перспективным оказалось применение 5-й фракции тимозина при синдроме Ди-Георге, Вискотта—Олдрича, Незелофа, гипоплазии вилочковой железы, атаксии-телеангиэктазии и кожно-слизистом кандидозе. α_1 -тимозин, тимулин и тимопоэтин синтезированы методом генной инженерии. Отечественные препараты: Т-активин (АФТ-6) и тималин, являются экстрактами тимуса. Они находят свое применение при вторичных ИДС (см. ниже). Попытки коррекции первичных ИДС трансплантацией эмбриональной печени, вилочковой железы, лимфоидной ткани глоточного кольца хотя и имели определенный успех при синдроме Ди-Георге и кожно-слизистом кандидозе, но отступили на второй план в результате прогресса в трансплантации костного мозга. Возможно, метод получения стволовых клеток из пуповинной крови в будущем окажется перспективным в заместительной терапии комбинированных и Т-клеточных иммунодефицитов.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефицитные состояния, или вторичные иммунодефициты (ВтИД) — нарушения иммунной системы, развивающиеся в постнеонатальном периоде у детей или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов. Среди ВтИД выделены три формы: приобретенная, индуцированная, спонтанная (СтИА, 2001).

Наиболее ярким примером *приоб­ретенной формы ВтИД* является ВИЧ-инфекция с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Спонтанная форма ВтИД характеризуется отсутствием явной (очевидной) причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности у больного с чередой следующих друг за другом часто вяло текущих инфекционных заболеваний и отсутствием каких-либо отклонений в иммунном статусе (при современном уровне обследования). Согласно СтИА (2001) эта форма является доминирующей среди ВтИД. Однако при этом не учитывают дефекты микронутриентов питания, в частности микроэлементозы, гиповитаминозы и др. (см. главу 5), экологические вредности, дефекты стиля жизни семьи, перекрестную инфекцию в семье, детском коллективе (см. «Введение»), поэтому, на наш взгляд, доминирует у детей безусловно индуцированная форма ВтИД. Спонтанная — это ВтИД с не выявленными причинами.

Индуцированная форма ВтИД у детей наиболее часто вызвана дефицитами питания (в том числе и внутриутробными), инфекциями, среди которых особое место занимают внутриутробные, диарейным синдромом.

Значительную роль в возникновении ВтИД играют лекарственные препараты: общеизвестен эффект цитостатиков и стероидных гормонов. Депрессорное же влияние многих антибиотиков, препаратов, применяемых при наркозе, длительный прием М-холинолитиков, β-адреномиметиков, α-адренолитиков, повышающих уровень цАМФ, не всегда принимают во внимание. Необходимо помнить, что одни и те же препараты в зависимости от дозы могут выступать как в роли иммунодепрессантов, так и стимуляторов (это касается прежде всего глюкокортикоидов и цитостатиков). Подавление Т-супрессоров может оказать стимулирующее действие, в то же время супрессорным эффектом обладают препараты, стимулирующие Т-супрессоры, например, левамизол, Т-активин, вилозен и другие (см. ниже). Механизмы лекарственной иммуносупрессии различны, особенно гетерогенна группа антибиотиков. Тетрациклины, сульфаниламиды, триметоприм, метранидазол оказывают антифолатное действие.

Основные причины ВтИД:

1. Дефект питания
2. Инфекции
3. Гельминтозы
4. Протеинурия в связи с болезнями почек
5. Хроническая почечная недостаточность (уремия)

6. Диарейный синдром
7. Стресс-синдром
8. Оперативное вмешательство (наркоз + стресс + травма)
9. Эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз и др.)
10. Лекарства (глюкокортикоиды, антибиотики, цитостатики и другие иммунодепрессанты)
11. Низкая масса тела при рождении.

Глюкокортикоиды вызывают иммуносупрессию через ряд механизмов:

1. Снижают хемотаксис и секрецию медиаторов моноцитами (в том числе ИЛ-1).
2. Снижают пролиферативную активность в большей степени Т-, но также и В-лимфоцитов, освобождение лимфокинов (в том числе ИЛ-2), цитотоксичность лимфоцитов.
3. Стимулируют супрессорную активность.

Глюкокортикоиды, стабилизируя мембраны лизосом, рибосом, липосом, подавляют эффекторные механизмы иммунного ответа. При проведении терапии внутривенными препаратами γ -глобулина (особенно на фоне имеющегося ИДС) нужно помнить, что большие дозы блокируют FcR на фагоцитах и В-лимфоцитах со всеми вытекающими последствиями. Препараты, содержащие моноклональные антитела к различным рецепторам (CD4, CD5, CD3, молекулам адгезии, ИЛ-1), вызывают блокаду иммунного ответа на различных этапах воспаления.

Лечебные мероприятия, прежде всего реанимационные, включая операции, наркоз, плазмаферез, облучение, являются причинами временных ВтИД. Нельзя недооценивать и роль стресса как иммунодепрессивного фактора (нередко аутоиммунные заболевания манифестируют после тяжелого стресса). Сочетание нескольких факторов, опасных по развитию ИДС, повышает риск его возникновения или углубляет имеющийся.

ВтИД — спутник сахарного диабета, аутоиммунных процессов, хронической почечной недостаточности, злокачественных новообразований, ожоговой болезни, цирроза печени, старения. Между инфекцией, аутоиммунными заболеваниями (особенно системными), опухолями и иммунодефицитом имеется тесная взаимосвязь (см. рис. 136). ИДС предрасполагает ко всем трем. В свою очередь, каждое из них нарушает механизмы регуляции иммунитета и является причиной ВтИД. Таким образом формируются порочные круги, и не всегда легко определить первопричину. Общность медиаторов иммунитета, воспаления и гемостаза (см. эффекты цитокинов) предполагает наличие как при первичных, так и при вторичных иммунодефицитах, имеющих значительную продолжительность, расстройства пролиферации, кроветворения, тромбоцитопоэза, прокоагулянтной активности, гемостаза.

Механизмы подавления иммунитета при вторичных ИДС — различны и, как правило, имеется сочетание нескольких: повреждающее действие на макрофагально/моноцитарное звено с нарушением любой из функций (хемотаксиса, фагоцитоза, бактерицидной и бактериостатической активности; эндоцитоза, процессирования и презентации антигена; секреции эффекторных и регуляторных молекул; прямой и непрямой цитотоксичности (АЗКЦ)); прямой или опосредованный цитотоксический или/и супрессорный эффект на регуляторные (чаще Т-хелперы) и эффекторные популяции/субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, естественные киллеры, гранулоциты.

Инфекции вызывают ВтИД разной глубины, характера и длительности. Имеет значение не только вид патогена, но и его вирулентность, доза, путь проникновения, а также наследственное предрасположение и преморбидный фон (например, предшествующее голодание, охлаждение, травма, стресс, оперативное вмешательство и другие факторы). Эти же факторы, осложнившие течение основного заболевания, усиливают ИДС, в частности инфекция, предшествовавшая оперативному вмешательству, значительно повышает риск послеоперационных осложнений. Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью иммунодефицита. Острые инфекции вызывают временный ВтИД, пик которого часто совпадает с острым периодом заболевания (корь, краснуха, грипп, острый гепатит, паротит и другие), однако восстановление иммунного статуса может затянуться на месяцы. Общеизвестно, что ВтИД являются важным звеном патогенеза инфекций. С ними связывают развитие вторичных инфекционных осложнений, возбудителями которых часто являются условно-патогенные микроорганизмы, простейшие, грибы. Нередко именно они определяют клиническое течение и исход заболевания. Вторичные инфекции проявляются в виде отита, пневмонии, синдрома токсического шока, менингита, сепсиса. При гнойно-септическом процессе не всегда легко понять, каким возбудителем первично вызван инфекционный процесс. Важно помнить, что модуляция иммунного ответа на вторичные инфекции может проявляться и в виде усиления (неспецифического) иммунного ответа, при этом часто в динамике заболевания эффект усиления и подавления сменяют друг друга. Выявление ИДС в ходе инфекционного процесса может быть использовано в прогностических целях. Например, выявление дефекта нейтрофилов при брюшном тифе предшествует рецидиву заболевания; аналогичный прогноз имеет факт снижения количества Т-хелперов при инфекционном мононуклеозе и паротите. На фоне иммунодефицита возрастает риск бактерионосительства. Высокий уровень ЦИК в пуповинной крови, отражающий неблагоприятное течение беременности, повышает риск инфекции в раннем неонатальном периоде. **Хронические инфекции**, особенно вирусные, как правило, подавляют иммунитет и в некоторых случаях пожизненно. Так как различные инфекции вызывают иммунодефицит с разной иммунологической характеристикой, то для оптимизации терапии и ведения больных в периоде реконвалесценции необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Паразитарные инфекции (протозои, гельминты) обладают выраженным иммунодепрессивным эффектом, прежде всего, на систему мононуклеарных фагоцитов, но могут подавлять как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Трипано- и шистосомоз подавляют в большей мере клеточный иммунитет. Иммуносупрессивное действие паразитов реализуется, в частности, через выработку цитотоксинов и супрессивно действующих факторов.

Вирусы как облигатные паразиты отличаются тропизмом, в том числе, и к иммунокомпетентным клеткам. Поэтому они оказывают наиболее активное действие на иммунную систему, особенно в случае длительной их персистенции в организме. ВТД при этом может длиться от нескольких недель (после гриппа, краснухи) до нескольких месяцев (после кори, гепатита) и даже годы. При инфекционном мононуклеозе дефект иммунитета был отмечен даже спустя 250 дней от момента появления клинических признаков заболевания. Вирусная инфекция, как правило, способствует рецидиву бактериальной инфекции.

Механизмы вирусной иммунодепрессии многообразны:

1. Лимфотропные вирусы (например, Эпштейна—Барр или ВИЧ) могут вызывать Т-клеточную лимфопению прямо или через стимуляцию апоптоза (запрограммированной смерти клетки) Т-хелперов и НК-клеток при участии фактора некроза опухоли [ТНФ- α] и интерферона. Вирусы (краснухи, ветряной оспы, ЕСНО, герпеса, полиомиелита) угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов и изменяют пути рециркуляции лимфоцитов (вирус гриппа), с чем связывают развитие лимфаденитов.
2. Вирусы способны индуцировать подавление иммунитета через Т-супрессоры. Дисбаланс Т4/Т8 в сторону увеличения Т8-супрессоров отмечен при цитомегалии, мононуклеозе и ВИЧ.
3. Вирусы, модифицируя мембраны лимфоцитов и макрофагов, могут снижать экспрессию рецепторов, в частности HLA II класса, нарушая процессы клеточной адгезии, кооперации и индукции иммунного ответа, что явится начальным звеном в цепи патогенеза иммунодефицита (например, вирусы гепатита В, гриппа А, полиовирусы типа 1).
4. Вирусы могут влиять на продукцию цитокинов, в частности, снижать синтез ИЛ-2 (цитомегаловирус) и рецепторов к ним (выявлено при хроническом гепатите В, цитомегалии), колониестимулирующих факторов, комплемента.
5. Многие вирусы (например, кори и гриппа) способны вызывать дефект гранул полиморфноядерных лейкоцитов и образование перекисных радикалов, то есть подавлять бактерицидность фагоцитов.
6. Повышенное образование или нарушенная элиминация ЦИК, вызывая блокаду FcR и C3R на различных типах клеток, подавляет иммунный ответ на афферентном (презентация, кооперация), регуляторном и эффекторном уровнях (например, цитомегаловирус).

- 7 Если инфекционный агент имеет общие с тканями организма перекрестно реагирующие антигенные (ПРА) детерминанты, он может спровоцировать *аутоиммунный процесс с последующим ИДС*.
8. Поликлональная активация В-лимфоцитов¹ (пролиферация большинства клонов без предварительной селекции, которая в норме осуществляется в процессе презентации при участии Т-хелпера) может привести к гипериммуноглобулинемии при отсутствии специфичности иммунитета (аналогично тому, что наблюдают при СПИДе). При этом одновременно возможна активация потенциально аутореактивных клонов В-лимфоцитов и, следовательно, провокация аутоиммунного процесса, поддерживающего порочный круг с участием ИДС.

Инфекционный процесс у беременной женщины, в частности, вызванный краснухой, приводит к комбинированному иммунодефициту (в меньшей степени это свойственно вирусу цитомегалии, однако длительность ИДС при этой инфекции заставляет обратить на нее пристальное внимание у всех женщин репродуктивного возраста), при этом нарушается контроль за морфогенезом у эмбриона / плода и возникают пороки развития (предполагают наличие иммунологического взаимодействия между одноименными органами матери и плода).

На наш взгляд гораздо более высокая (по сравнению с другими развитыми странами) инфекционная заболеваемость детей раннего возраста России обусловлена ВТИД вследствие внутриутробных инфекций (ВУИ) и внутриутробных дефицитов питания (особенно по микронутриентам). Московский вирусолог профессор Л. С. Лозовская (1998) из Научного центра здоровья детей РАМН на основании определения у новорожденных Москвы антигенов вирусов выявила их присутствие (то есть ВУИ) у 515 из 1000 всех детей при клинически выраженной патологии — у 92,3% (в том числе у 74,3% — смешанную инфекцию), а у новорожденных без патологии при рождении — у 23,3%. Конечно, подавляющее большинство этих детей рано или поздно очистились от инфекции, но до этих пор у них был ВТИД.

Бактериальные инфекции реже приводят к длительному иммунодефициту, но механизмы его сходны с вышеперечисленными. Особенно часто к нарушению иммунорегуляции приводят дефекты фагоцитарного звена и поликлональная стимуляция лимфоцитов. Эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных бактерий в больших дозах способен стимулировать неспецифическую активацию Т-супрессоров. Бактерии (за исключением микобактерий) в сво-

¹ Свойством поликлональной активации обладают многие паразитарные агенты, эндотоксины грамотрицательных бактерий, многие вирусы (например ВИЧ), а также иммуностимуляторы бактериального и грибкового происхождения, что может иметь отрицательный эффект и должно быть учтено. Отмечено, что бактериальный эндотоксин до контакта организма с антигеном вызывает супрессию, а после контакта оказывает адьювантный, то есть стимулирующий эффект.

ем большинстве являются мощными активаторами системы мононуклеарных фагоцитов из-за наличия в их составе липопептидов и липополисахаридов (многие из них используются для иммуностимуляции, однако она не является селективной, а учитывая спектр биологически активных веществ, выделяемых активированными моноцитами — до 100!, эффект может быть непредсказуемым). Некоторые бактериальные токсины (например, стафилококковый энтеротоксин) обладают свойствами суперантигенов, неспецифически стимулирующих 20% Т-хелперов и синтез ими ИЛ-2, гиперпродукция которого может вызвать даже токсический шок. Бактериальные патогены, стимулирующие продукцию ИЛ-1, активируют ось «гипофиз—надпочечники» и вызывают тем самым неспецифическую гормональную иммуносупрессию. Подавление ГЗТ имеет место не только в результате микобактериальной, но и при пневмо-, и менингококковой инфекциях, при коклюше, тифе, скарлатине, бруцеллезе.

Необходимо помнить, что иммунологический статус больного зависит от степени тяжести процесса и меняется в динамике. Так, например, при сифилисе в ранней стадии снижается количество Т-клеток и повышается число В-лимфоцитов; в период лихорадки и ранней реконвалесценции, наоборот, возрастает уровень Т-клеток (особенно хелперов), а формирование хронического бактерионосительства сопровождается подъемом Т-супрессоров.

Дефекты питания (голодание) в первую очередь подавляют первичный иммунный ответ на фоне нормального уровня иммуноглобулинов, но по мере прогрессирования нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет, блокируются функции макрофагов и гранулоцитов. **Дефицит неорганических соединений** (железа, цинка, меди) вызывает значительные дисфункции в иммунной системе. Недостаток *железа* подавляет пролиферативную активность Т-клеток и продукцию лимфокинов, выявляемую даже при латентных формах дефицита, а также нарушает продукцию нейтрофилами перекисных радикалов и миелопероксидазы, что существенно повышает чувствительность к бактериальным инфекциям. Функция В-звена обычно сохраняется. Дефицит *цинка* (может быть вызван мальабсорбцией) сопровождается атрофией лимфоидных тканей (особенно вилочковой железы¹), а также дефектом функций гранулоцитов. Лимфопения с нарушением функций нейтрофилов наблюдается при недостатке *меди*. Дефицит *Mg* (особенно в сочетании с дефицитом *Ca*) вызывает снижение уровней IgG и IgM. Подробно сти см. в главе 5.

ВИД при **сахарном диабете** имеет сложный механизм, в котором переплетаются метаболические и иммунопатологические процессы:

- 1) нарушение энергетического обеспечения функций моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов со всеми вытекающими последствиями, в том чис-

¹ Препараты Zn используются как иммуностимуляторы, во многом воспроизводящие эффекты тимусных гормонов. Показаны только при установленном дефиците цинка.

ле и обеспечения синтеза регуляторных пептидов, цитокинов, молекул адгезии, клеточных рецепторов;

- 2) нарушение пластического обеспечения синтеза антител, эффекторных белков (например, комплемента), цитокинов, рецепторов вследствие усиления катаболических процессов;
- 3) изменение функциональной активности белков (в том числе мембранных) вследствие их гликозилирования в условиях гипергликемии;
- 4) системный аутоиммунный процесс с повышенным образованием и замедленной элиминацией ЦИК, являющихся иммунодепрессантами (см. выше);
- 5) антилимфоцитарный цитотоксический эффект, опосредованный через рецепторы к инсулину на активированных лимфоцитах (обнаруживаются после инсулинотерапии);
- 6) нарушение функций клеток, в том числе иммунокомпетентных, связанное с ацидозом, гипераммониемией, производными гуанидина и другими токсическими метаболитами (особенно при диабетической нефропатии). Развитие *уремической стадии* хронической почечной недостаточности сопровождается лимфопенией, сочетающейся с активацией клеток супрессоров и снижением продукции антител;
- 7) изменение гормонального баланса (в ответ на гипопroduкцию инсулина или первичный избыток контринсулярных гормонов) в сторону иммуносупрессорной его направленности.

Ожоги опасны развитием ВТИД, что связано со значительными изменениями в иммунологическом статусе больного с обширными ожогами, а также с повреждением кожного барьера и опасностью инфицирования. Уже в первые 1–2 дня снижается уровень сывороточных Ig (плазмопотеря) и уровни CD3+ и CD4+ клеток при относительной сохранности CD8+. Через 1–2 нед концентрация Ig может восстановиться и даже появляются признаки повышенной активности В-лимфоцитов, связанные с антигенной стимуляцией вследствие *травмы*. Значительное нарушение клеточного иммунитета установлено у больных с площадью поражения более 30%. Дисбаланс CD4/8 является прогностически неблагоприятным фактором. Снижение хелперной активности, продукции ИЛ-2, нарушение хемотаксиса и бактерицидной активности фагоцитов связывают с ингибиторными свойствами ожоговых токсинов. Положительный медикаментозный эффект оказывает плазмаферез.

Крупные **хирургические операции под общим наркозом** могут привести к серьезным ВТИД в виде лимфопении со снижением продукции ИЛ-2 (уже в первые сутки после операции), с угнетением функции гранулоцитов и макрофагов, торможением ГЗТ и антителообразования. Объяснить это следствием стрессорной гормональной иммуносупрессии невозможно, так как продолжительность послеоперационного ВТИД составляет 1 мес. Безусловно, большинство средств для наркоза, угнетая функцию иммунокомпетентных клеток, особенно фагоцитов, вносят определенный вклад в развитие иммунодефици-

та, однако сама операционная *травма* способна вызвать значительные сдвиги в иммунной системе. Связано ли это с циркуляцией ингибиторов, эффектом эндорфина, продукцией блокирующих аутоантител или другими механизмами, пока неясно. Характер иммунологического статуса больного в послеоперационном периоде во многом определяется состоянием, предшествующим операции и основным заболеванием.

Особое место среди хирургических операций занимает *спленэктомия*. Селезенка выполняет несколько важных функций, связанных с обеспечением иммунитета: она является местом образования и депонирования лимфоцитов (в ней содержится в 5–7 раз больше лимфоидных клеток, чем в циркулирующей крови); в селезенке синтезируется тафцин, участвующий в фагоцитозе; фильтрующая функция селезенки имеет особое значение для защиты от капсульных бактерий. Выраженную инфекцию регистрируют примерно у 8% оперированных, а после экстирпации на первом году жизни — у 50% детей. Экстремальные формы постспленэктомической инфекции с тяжелым течением, ознобом, тромбозами, расстройством электролитного баланса, иногда шоком описаны у 1–5% больных. Возбудителями инфекции чаще являются пневмококки, а также нейссерии, гемофильная палочка, клебсиеллы и реже — стафилококки и стрептококки. С профилактической целью в течение полугода после операции назначают бициллин-5.

На связь *злокачественных опухолей* с ВТИД уже указывалось в начале данного раздела: нарушение иммунологического контроля пролиферации предрасполагает к злокачественному росту, а сам прогрессирующий опухолевый процесс с метастазами сопровождается лимфопенией (на фоне возрастания количества Т-супрессоров), нарушением первичного иммунного ответа и механизма переключения синтеза классов антител (с IgM на IgG). Иммунологические взаимоотношения между опухолевыми клетками и организмом «хозяина» (носителя) представляют собой сложный динамичный процесс, имеющий различные характеристики на разных этапах заболевания, и лишь на заключительной стадии имеет место глобальный ВТИД.

Диагноз

В стандартах диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА, 2001) рекомендуют следующий план обследования больных, у которых подозревают ВТИД:

1. Обязательные лабораторные обследования

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания.
- Исследования иммунного статуса (определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, уровней IgA, IgM, IgG, активности фагоцитоза).

2. Дополнительные методы исследования

- Определяют в зависимости от основного заболевания и сопутствующей патологии.

— Специальные иммунологические исследования в зависимости от клинических проявлений и выявленных дефектов при первичной оценке иммунного статуса основными наиболее распространенными методами (исследование функциональной активности разных классов и субклассов лимфоцитов, гемолитическая активность системы комплемента, неспецифические острофазовые показатели, интерфероновый статус, иммунный контроль условно-патогенных инфекций и др.).

3. Инструментальные исследования

— Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

4. Консультации специалистов

— Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

Добавить к изложенному стоит лишь необходимость составления и анализа родословной больного, желательность определения HLA-принадлежности.

В стандартах диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА, 2001) констатируют, что больных с ВТИД по выявляемым дефектам иммунного статуса лабораторными исследованиями можно разделить на три группы:

1-я — больные, имеющие клинические признаки нарушения иммунитета в сочетании с выявленными изменениями в параметрах иммунного статуса;

2-я — больные, имеющие только клинические признаки иммунной недостаточности без выявленных изменений в параметрах иммунного статуса;

3-я — лица, имеющие только изменения в параметрах иммунного статуса без клинических признаков иммунной недостаточности. Понятно, что эту группу детей медикаментозно лечить не следует, ибо мы лечим больного, а не лабораторные показатели.

Терапия

вторичных иммунодефицитных состояний

Разнообразие причин ВТИД делает необходимым внимательное отношение врача любой специальности не только к корректной терапии основного заболевания, но и учету возможного ВТИД. Признание ВТИД в качестве патогенетического звена инфекционного процесса, с которым связывают развитие присоединяющихся госпитальных инфекций, аутоиммунных расстройств и злокачественных опухолей, требует сочетания этиотропного лечения первичной инфекции с коррекцией сопровождающих их временных ВТИД.

Очевидно, среди «часто и длительно болеющих детей» ВТИД поддерживается вторично непрерывной цепью инфекционных процессов, и для выхода

из этого порочного круга требуется уже направленная иммунотерапия. Однако правильная тактика ведения периода реконвалесценции с самого начала: повышенные требования к санитарно-эпидемиологическому режиму, гигиенические мероприятия, рациональное питание, витаминотерапия и терапия микроэлементами, коррекция дисбактериоза, адекватная физическая нагрузка или массаж, закаливание, ограничение посещения детских коллективов — позволила бы, возможно, обойтись без специальных препаратов иммуностимуляторного действия. Санаторно-курортное лечение выполняет ту же восстановительную функцию.

Знание врачом ведущих механизмов развития ВтИД, при данной патологии, соответствующее ведение больного и правильная ориентация родителей ребенка с точки зрения времени восстановления нормального иммунологического статуса становятся существенным фактором саногенеза. Множественность физиологических механизмов обеспечения баланса в иммунной системе свидетельствуют о широких возможностях организма к самокомпенсации иммунологической недостаточности, поэтому риск ВтИД не означает немедленное назначение иммуностимуляторов. Чаще всего рациональным является применение адаптогенов (элеутерококка, женьшеня, заманихи, золотого корня и других).

Основными показаниями для применения препаратов, направленных на стимуляцию иммунитета или коррекцию дисбаланса разных звеньев иммунной системы, являются:

- 1) *хронические инфекции*, приводящие к ВтИД (при ВИЧ-инфекции испытывались все иммуномодуляторы), при этом целью терапии является:
 - а) восстановление иммунологической реактивности;
 - б) элиминация возбудителя в случае его персистенции и ликвидация бактерионосительства (в этом случае применяют прежде всего антигенспецифическую иммунокоррекцию в виде вакцино- и серотерапии);
- 2) ВтИД, связанные со злокачественным опухолевым процессом;
- 3) системные аутоиммунные заболевания, ведущим иммунопатологическим механизмом которых является иммунокомплексный (механизм иммунодефицита, опосредованный ЦИК, изложен выше).

Главным направлением фармакологической коррекции нарушений иммунной системы остается *антиген-неспецифическая коррекция*. При этом врач обязан иметь информацию об исходном иммунологическом статусе больного: дефиците тех или иных популяций клеток, цитокинов, иммуноглобулинов, витаминов, неорганических соединений. Целесообразно также выделение клинико-иммунологического варианта заболевания. (например, серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит требуют различного подхода к терапии). Оценка эффективности иммунотерапии должна быть как иммунологической, так и, прежде всего, клинической. К сожалению, строгого параллелиз-

ма между клиническим эффектом и улучшением иммунологических показателей часто не наблюдают: практика показывает, что иммунопрепараты могут давать хороший клинический эффект без положительной динамики иммунологических параметров и наоборот, поэтому даже восстановление «до нормы» какого-либо отдельного иммунологического показателя не гарантирует положительный клинический эффект.

Единой общепринятой классификации иммунопрепаратов не существует. Используют несколько принципов: *по происхождению* (бактериального, животного, растительного и т. д.); *по способам получения* (экстракты, синтетические, рекомбинантные); *химической структуре* (липополисахариды, производные пиримидина и пурина, препараты нуклеиновых кислот); *по механизму действия* (стимуляция, депрессия, блокада, восстановление способности к иммунному ответу). Часто классификации включают сочетание нескольких критериев. Несмотря на отсутствие избирательности действия препаратов на клетки, они различаются по силе воздействия на отдельные виды и популяции, что позволяет делать выбор, ориентируясь на иммунологический диагноз (табл. 228). Иммуностимулирующие препараты, разрешенные к применению в России, и их дозы у детей приведены в Приложении 4.

Применение *вакцин и липополисахаридных биомодификаторов* ограничено тем, что они все обладают свойствами поликлональных активаторов. При их использовании возможны как местные реакции (язвы мест инъекций, лимфоаденопатии), так и общие в виде лихорадки, артралгии, стенокардии, гепатоспленомегалии, коллапса, анафилаксии. Возможно усиление опухолевого роста. *МДП* (мурамидилдипептид) — минимальный компонент стенки микобактерий, синтезирован во Франции. Он повышает устойчивость к инфекциям, стимулируя ГЗТ и клеточную цитотоксичность. Его структурный аналог отечественного производства — *ГМДП* (глюкозоаминилмурамиддипептид) стимулирует продукцию ИЛ-2, является поликлональным активатором Т-лимфоцитов. *Биостим* — гликопротеид из *Klebsiella pneumoniae* нашел применение при бронхолегочной патологии, он индуцирует синтез ИЛ-1, активирует НК-клетки, стимулирует АЗКЦ. Для профилактики рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, бронхов и ЛОР-органов рекомендован *рибомунил* — препарат бактериальных рибосом. Широкое использование за рубежом получил препарат из группы растительных липополисахаридов — *лентинан*, стимулирующий макрофаги, продукцию интерферона, колониестимулирующих факторов, активность комплемента, что сопровождается повышением резистентности к ряду возбудителей: микобактериям, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, вирусу энцефалита, аденовирусу (типа 12) и другим.

Сходный с вакцинами эффект вызывают препараты нуклеиновых кислот, в частности, *нуклеинат Na*, получаемый из дрожжей. Он уменьшает дефицит Т- и В-клеток, IgM, повышает устойчивость к заражению многими бактериями, положительно зарекомендовал себя при хроническом паротите, хронической пневмонии у детей, язвенной болезни, а также в лечении осложнений радио- и химиотерапии. Препараты *тРНК из дрожжей* обладают детоксицирующим эффектом.

Таблица 228

Рекомендации к дифференцированному применению медикаментов при иммунодефицитных состояниях (Стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология», 2001)

1. При дефиците функции моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) применяют:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- Ликопид в дозе 1 и 10 мг.

При наиболее тяжелых формах лейкопений используют препараты гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов

- Молграмостим (Лейкомакс) 150, 300 и 400 мкг;
- Филграстим (Нейпоген) 300 и 480 мкг;
- Граноцит (Ленограстим) 105, 265 и 365 мкг.

2. При дефектах клеточного звена иммунитета назначают один из препаратов:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- 0,01% раствор Тактивина в дозе 1 мл п/к;
- 0,01% раствор Тимогена в дозе 1 мл в/м;
- Тималин 10 мг;
- Имунофан.

При нарушении синтеза антител В-лимфоцитами показаны:

- Миелопид 0,003 г;
- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг.

3. При нарушении гуморального звена иммунитета (агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия) проводят заместительную терапию препаратами иммуноглобулина.

IgG-содержащими препаратами:

- Сандоглобулин 1, 3, 6 и 12 г во флаконе;
- Октагам 50, 100 и 200 мл во флаконе;
- Интраглобин 2,5 и 5 г в ампуле;
- Биавен 1 и 2,5 г во флаконе.

IgM-содержащими:

- 5% раствор пентаглобина 10, 20 и 50 мл.

Заместительную терапию проводят в режиме насыщения (уровень IgG не ниже 4 г/л плазмы больного), поддерживающая под контролем врача-иммунолога.

4. При нарушении синтеза α - и γ -интерферонов показано назначение следующих препаратов:

- Индукторы интерферонов (Амиксин, Циклоферон, Неовир, Полудан);
- Интерфероны:
- природные (Человеческий лейкоцитарный интерферон, Эпиферон,

Лейкинферон);

- рекомбинантные (Реаферон, Роферон, Виферон, Реальдирон, Интрон А, Инрек).

Требования к результатам лечения:

- Купирование клинических проявлений ИД.
- Уменьшение частоты рецидивов заболевания.

Нормализация или тенденция к нормализации исходно измененных показателей иммунитета

Низкомолекулярные иммунокорректоры представляют собой новый класс иммуномодуляторов, наиболее изученный японскими исследователями. *Бес-татин* повышает содержание антителопродуцирующих клеток, обладает противоопухолевым эффектом, а в низких концентрациях стимулирует грануло-

поз. Препараты этой же группы — *эбелактоны А и В* снижают содержание провоспалительных медиаторов. К низкомолекулярным «простым» соединениям относят *лобензарит* и *тиобутарит* (близкий по эффекту к D-пеницилламину), стимулирующие Т-хелперы, Т-супрессоры, естественные киллеры и индукцию интерферона.

Вилочковая железа играет главную роль в процессе созревания Т-клеток, что определяет особый интерес к терапии *препаратами тимуса*, однако необходимо помнить, что клетки тимуса (стромальные, эпителиальные, лимфоидные) выделяют вещества, направленные на различные субпопуляции лимфоцитов (хелперы, супрессоры), различные стадии созревания и дифференцировки Т-клеток и проявляют дозозависимый эффект, поэтому интегративным ответом иммунной системы может быть не только стимуляция, но и супрессия. Именно в данном случае особенно важно лабораторное подтверждение дефицита конкретных субпопуляций и сывороточного тимического фактора. Гормоны тимуса показаны при рецидивирующих инфекциях у детей на фоне иммунодефицита, а также при лечении хронических легочных инфекций антибиотиками, вызывающими иммунодепрессию. При СПИДе препараты тимуса оказались неэффективными

Основным механизмом действия *тимулина* (сывороточного тимического фактора) является стимуляция преимущественно Т-супрессоров. *Тимозины* (целая группа полипептидов, структура многих из них не полностью изучена) обладают разными свойствами: $\alpha 5$ -тимозин стимулирует Т-хелперы, а $\alpha 7$ — Т-супрессоры. Отечественным препаратом 5-й фракции тимуса является *тималин*. *Тимопоэтин* и его аналог — синтетический пентапептид *тимопентин* воздействуют на претимоциты, способствуя дифференцировке их в зрелые Т-клетки (в большей степени повышают уровень супрессоров), дифференцировку В-клеток ингибируют. Препарат *левamisол*, возможно, действует через тимопоэтин. Хороший клинический эффект выявлен у 75% больных хроническим бронхитом через 6 мес лечения *Т-активин*ом на фоне ВИД с преимущественным нарушением Т-клеточного звена, установленного до начала терапии при иммунологическом обследовании. *Препараты Zn* действуют подобно гормонам тимуса, но эффективны только при дефиците цинка, поэтому необходимы строгие показания к их применению.

Специального внимания в качестве иммунокорректоров заслуживает группа медиаторов иммунного ответа и, прежде всего, *интерлейкинов 1 и 2*, *колониестимулирующих* факторов, а также *интерферонов*. ИЛ-2, полученный методом генной инженерии, стимулирует пролиферацию и дифференцировку цитолитических Т-клеток, естественных киллеров, испытан при хронических инфекциях. Однако рекомендуют, помимо общепринятых показателей, оценивать исходный уровень ИЛ-2 в сыворотке и индукцию γ -интерферона, так как он эффективен лишь при низкой эндогенной активности. Имеются сообщения об успешном его применении при СПИДе (о токсическом эффекте гиперпродукции ИЛ-2 см. выше). ИЛ-1, вероятно, действует опосредованно через стимуляцию продукции ИЛ-2.

Интерферон имеет несколько аспектов действия, среди которых важнейшими являются противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и радиопротекторное. Сформулировано понятие «интерфероновый статус», в основу оценки которого положено определение:

- 1) сывороточного ИФ,
- 2) способности к продукции α -ИФ,
- 3) способности к продукции γ -ИН.

При этом более значима взаимосвязь компонентов, а не отдельно взятые значения (в физиологических условиях уровень сывороточного ИФ не превышает 4 МЕ, и он представлен смесью интерферонов различных типов). *g-Интерферон* способен вызывать как стимулирующее, так и супрессорное влияние на воспалительный процесс. Предполагают его участие в механизме поддержания иммуносупрессии плода в норме, а также в предотвращении имплантации оплодотворенной яйцеклетки при введении внутриматочных контрацептивов. *a-Интерферон* успешно применяют в лечении сепсиса, активно стимулируя Т-клетки и нейтрофилы. Человеческий рекомбинантный α_2 -интерферон в сочетании с антиоксидантами (препарат *виферон*) рекомендован Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных (группа риска ВТИД). Препарат назначают в свечах. Он позволил уменьшить в 5 раз введение препаратов крови и сократить длительность антибиотикотерапии при тяжелых формах инфекции в неонатальном периоде. В России синтезирован и допущен в клиническую практику ряд стимуляторов синтеза интерферона — Циклоферон, Амиксин, Неовир, Полудан. Препараты (первые три) назначают обычно в суточной дозе 5–8 мг/кг повторными курсами в течение 5–10 дней при длительно текущих инфекциях — гепатитах, герпесе, хламидийной, кампилобактериозе и др. Полудан применяют в виде глазных капель и субконъюнктивальных инъекций.

Нашли свое применение в терапии вторичных иммунодефицитов регуляторные пептиды, полученные из тяжелых цепей иммуноглобулинов (*тафцин, ригин*) в качестве стимуляторов противоопухолевого иммунитета (активируют функции макрофагов, синтез антител и цитотоксических лимфоцитов).

Ограничения для широкого применения иммунокорригирующей терапии связаны с рядом обстоятельств:

- 1) отсутствие селективно действующих препаратов (большинство из них, кроме влияния на те или иные субпопуляции лимфоцитов, воздействуют на макрофагально/моноцитарное звено с последующей стимуляцией непредсказуемого спектра цитокинов и, следовательно, непредсказуемости эффекта);
- 2) трудности комплексной лабораторной оценки, отсутствие общепринятой трактовки иммунологического статуса до начала терапии и его мониторинга, без чего подобная терапия становится опасной для больного;

- 3) отсутствие общепринятых схем лечения в связи с неразработанностью проблемы фармакодинамики и фармакокинетики иммунопрепаратов (необходимо помнить, что все биопрепараты имеют дозозависимый эффект);
- 4) отсутствие строгих данных о сравнительной эффективности моно- и сочетанной терапии;
- 5) противоречивость результатов терапии одними и теми же препаратами, полученных в разных клиниках, даже при одних и тех же заболеваниях.

Главным же препятствием является то, что, несмотря на интенсивное изучение данной проблемы в последнее десятилетие и поступление в клиническую практику ежегодно не менее 5 новых препаратов, **физиологические механизмы** функционирования иммунной системы, включающие разные типы клеток (макрофаги, лимфоциты, гранулоциты), различные по эффекту субпопуляции (хелперы, супрессоры); цитокины с разнонаправленным эффектом; участие в иммунном ответе молекул адгезии; сложность трансмембранной передачи сигналов и механизмов активации внутриклеточных посредников; наличие механизмов ауторегуляции, в том числе сети регуляторных идиотипов (см. начало главы), гормонов, нейромедиаторов — **все еще не ясны**. Сложность и разнообразие патогенетических механизмов ВТИД, связанное с нозологией, клиническим вариантом болезни, наличием сопутствующих заболеваний, возрастом, индивидуальной иммунологической реактивностью, препятствует оптимизации терапии и переходу от эмпирического по существу уровня на научный. Одновременно большую ценность приобретает опыт применения комплексной оценки клинико-иммунологических тестов до начала терапии конкретным препаратом и в динамике у больших групп больных со сходным клиническим вариантом заболевания. Актуальным является изучение иммунологических механизмов и генетических маркеров клинической эффективности иммуностимулирующих препаратов. Поиск препаратов селективного действия — одно из главных условий успеха иммунотерапии вторичных ВТИД.

Глава 24

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА (СПИД), ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Заболевание впервые верифицировано как самостоятельная болезнь — СПИД в 1981 г., когда у 5 взрослых мужчин-гомосексуалистов диагностировали пневмонию, вызванную *pneumocystis carini*, до того описанную лишь как вспышечное заболевание у глубоконедоношенных детей или у больных с опухолевыми заболеваниями, получавшими интенсивную цитостатическую терапию. В 1983 г. группа французских исследователей под руководством Люка Монтанье выделила из лимфатических узлов больных (и американские ученые во главе с Робертом Галло из крови) возбудитель заболевания — ретровирус, названный Human T-lymphotropic virus III (HTLV III), Lymphadenopathy-associated virus (LAV), а позднее (в 1986 г.) — Human immunodeficiency virus I (ВИЧ-I). В 1985 г. группа Монтанье выделила из крови больного СПИДом в Гвинее-Бисау вирус, отличающийся по 1 гену от ВИЧ-I и названный в дальнейшем ВИЧ-II. Этот вирус циркулирует преимущественно в Западной Африке. ВИЧ-II вызывает СПИД, клинически не отличающийся от обусловленного ВИЧ-I. Пока ВИЧ-II инфекция в нашей стране не выявлена.

Ведущий специалист по ВИЧ-инфекции в нашей стране акад. РАМН В. В. Покровский пишет (1996): «Бесспорно, что распространение ВИЧ происходило в первую очередь в странах, где доминировала индивидуалистическая философия, и в странах, где коммерческий секс для определенных групп населения является единственным, а потому и естественным средством к существованию». В. В. Покровский выделяет следующие этапы развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России:

- 1986–1987 г. — заболевание выявляли преимущественно у иностранцев или лиц, имевших половые контакты с иностранцами;
- 1988–1989 г. — регистрация внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекции (в том числе и у детей) в ряде городов России (Элиста, Волгоград, Ростов);
- 1990–1995 г. — медленный рост числа ВИЧ-инфицированных, зараженных половым путем, преимущественно в крупных городах;

— с 1996 г. — начало эпидемического подъема заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди инъекционных наркоманов.

На 1 апреля 2001 г. в России зарегистрировано 103 024, а к сентябрю этого же года уже 1 375 000 случаев ВИЧ-инфекции/СПИД. В 2001 г. в России зарегистрировано больше новых случаев ВИЧ-инфекции (88 120 человек), чем за весь предыдущий период с 1987 г. Значит, и в России наступили времена принципов, о которых пишет В. В. Покровский. По прогнозам специалистов в ближайшие годы количество ВИЧ-инфицированных в России может достигнуть полумиллиона человек и больше.

По данным ВОЗ в 2000 г. в мире число инфицированных ВИЧ достигло 40 млн. Каждый день в мире ВИЧ-инфицируется 8500 человек. В декабре 1999 г. по данным UNAIDS в мире жило 172 млн детей и 1478 млн женщин с ВИЧ/СПИД, и ежегодно рождаются около 600 000 ВИЧ-инфицированных детей. За годы эпидемии от СПИДа умерло около 20 млн человек, включая 2277 россиян, среди которых подавляющее большинство — люди трудоспособного возраста и дети [Рахманова А. Г., 2000].

Хотя ВИЧ-инфекцию студенты-педиатры изучают на кафедрах инфекционных болезней, но, учитывая изложенное выше, ни один современный медицинский учебник не может обойтись без хотя бы краткого освещения проблемы, ибо «повторение — мать учения». Любознательный студент для более глубокого изучения ВИЧ-инфекции должен обращаться к специальным изданиям, например монографиям и руководствам В. В. Покровского и А. Г. Рахмановой.

Этиология

ВИЧ относится к семейству ретровирусов (Retroviridae) и состоит из РНК-содержащего ядра, имеющего ферменты — обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу и протеазы. В оболочке ядра есть белок гликопротеид gp120, обуславливающий прикрепление вируса к клеткам организма, имеющим рецептор — белок CD4. При попадании ВИЧ в клетку человека, РНК под влиянием ревертазы синтезирует ДНК, которая встраивается в ДНК-клетки хозяина и далее продуцирует новые вирусные частицы — копии РНК-вируса, оставаясь в клетке пожизненно. Как и все ретровирусы, ВИЧ характеризуется высокой изменчивостью, и считают, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции от бессимптомной до манифестной происходит эволюция вируса от менее вирулентного к более вирулентному варианту.

ВИЧ по стойкости во внешней среде напоминает вирус гепатита В: он погибает при температуре 57 °С через 30 мин, при 70–80 °С — через 10 мин, при 100 °С — через 2 мин. Вирус инактивируется приблизительно через 10 мин в присутствии 20% спирта, эфира, ацетона, 0,2% раствора гипохлорида натрия, 1% раствора глютаральдегида, но относительно устойчив к ультрафиолетовым лучам, ионизирующей радиации и замораживанию при 70 °С. В жидкой среде при температуре 23–27 °С ВИЧ сохраняет активность в течение 15 дней, при температуре 36–37 °С — 11 дней.

В крови, предназначенной для переливания, ВИЧ переживает годы, а в замороженной сперме — несколько месяцев. Низкая концентрация ВИЧ в других биологических жидкостях определяет его быструю инактивацию.

Эпидемиология

Источником инфекции является только больной человек. Пути передачи:

- 1) *половой* (у взрослых и подростков — гомосексуальный и гетеросексуальный; первый — чаще);
- 2) *гемотрансфузионный* (после переливания инфицированной цельной крови или ее компонентов: плазмы, тромбоцитной или лейкоцитной массы, концентратов факторов свертывания крови);
- 3) *перинатальный* (с подвидами ее):
 - а) антенатальный, трансплацентарный от инфицированной матери;
 - б) интранатальный (при прохождении ребенка по инфицированным родовым путям матери, хотя строго этот путь не доказан, а потому нет необходимости делать кесарево сечение у ВИЧ-инфицированных женщин для профилактики заражения ребенка);
- 4) *инъекционный и инструментальный* (при использовании загрязненных вирусом шприцев, игл, катетеров и т. д.);
- 5) *трансплантационный* (пересадка инфицированных органов, костного мозга, искусственная инсеминация инфицированной спермой);
- 6) *молочный* (заражение ребенка инфицированным материнским молоком, хотя в Элисте описан и новый путь: от госпитально инфицированного ребенка заражение матери при грудном вскармливании, вероятно, через трещины соска);
- 7) *профессиональный и бытовой*: заражение через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами (слизью из влагалища, грудным молоком, отделяемым из ран, цереброспинальной жидкостью, содержимым трахеи, плевральной полости и др.) больных ВИЧ-инфекцией.

В США 0,5% больных СПИДом инфицированы при профессиональных контактах. Риск заражения при случайном уколе контаминированной ВИЧ-кровью иглой здорового человека оценивают приблизительно в 0,3%. ВИЧ не передается при бытовых контактах с больным СПИДом через слюну, слезную жидкость, воздушно-капельным путем, а также через воду или пищу, хотя у больных СПИДом из слюны, слезной жидкости, мочи, стула и выделяют вирус, но в количестве, не достаточном для заражения.

Доля детей среди заболевших СПИДом в разных странах мира колеблется от 2% (в США) до 20–40% (в тех странах, где распространение ВИЧ-инфекции невелико и преобладает госпитальный тип инфицирования). В США, по данным Центра по контролю болезней, путь инфицирования детей в основ-

ном антенатальный (перинатальный — 80% больных), далее у 11% детей установлено инфицирование при переливании крови и ее компонентов, 5% — дети с гемофилией и другими коагулопатиями, и у 3% детей путь инфицирования не установлен. В начале 80-х годов в США 80–90% больных гемофилией верифицированы как ВИЧ-инфицированные.

Согласно оценкам различных групп исследователей, ежегодно СПИД развивается у 3–6% инфицированных, а за 5 лет от момента инфицирования заболевают 30–35% людей. В среднем у 13–39% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, развивается ВИЧ-инфекция. Если женщина родила уже одного ВИЧ-инфицированного ребенка, то при следующей беременности риск возрастает до 50%. Выявление р24-антигена в крови беременной повышает риск инфицирования плода в 3 раза. Выявлена также зависимость между снижением количества CD4-лимфоцитов у беременной и риском инфицирования плода. Полагают, что $\frac{2}{3}$ детей от инфицированных матерей заразились перинатально (50% — в родах, а 14% — при грудном вскармливании), поэтому таким детям рекомендуют искусственное вскармливание. *Лечение* беременной *зидовудином* на протяжении 2–3 триместров, внутривенное введение зидовудина в родах и лечение им в течение 6 нед после родов снижает вероятность инфицирования ребенка в 2–3 раза [Wilfert С. и соавт. 1997]. Данные авторы рекомендуют следующую схему: *беременным* на 14–35-й неделях беременности — зидовудин по 100 мг 5 раз в день ежедневно; *роженицам* — зидовудин внутривенно 2 мг/кг в течение первого часа и 1 мг/кг в час в дальнейшем до рождения ребенка; *ребенку* зидовудин назначают внутрь в виде сиропа, 2 мг/кг через 8–12 ч после родов и далее каждые 6 ч в течение первых 6 нед жизни.

Инкубационный период от момента заражения до появления первых признаков СПИДа варьирует от нескольких месяцев до 5 лет и более (вплоть до 11 лет). Средний инкубационный период при трансплацентарном инфицировании (до появления первых клинических признаков СПИДа) — 3 года, при трансфузионном, инъекционном — 3,5 года.

Сероконверсию (появление в крови антител к ВИЧ) обычно отмечают через 6–12 нед после момента инфицирования. При перинатальном инфицировании «окно антителонегативного периода» может быть гораздо большим — вплоть до 1,5–2 лет. Особенно это относится к детям, внутриутробно инфицированным не только ВИЧ, но и возбудителями краснухи, цитомегалии, токсоплазмоза и др.

Патогенез

ВИЧ инфицирует CD4+ клетки, к которым относятся прежде всего Т-хелперы, а также моноциты/макрофаги (Мн/Мф). Так как концентрация вирионов в клетках в несколько сотен раз выше, чем внеклеточно, то наиболее вероятным представляется инфицирование клеток слизистой оболочки путем их прямого контакта с Мн/МФ и лимфоцитами семенной жидкости или ваги-

нального секрета зараженного человека. Возможно также инфицирование свободными вирионами клеток слизистой оболочки с последующим инфицированием макрофагов через клеточные контакты, миграцией их в регионарные лимфоузлы и диссеминацией по органам и системам.

Инфицирование клетки осуществляется связыванием гликопротеина (gp120) оболочки вируса с CD4 на мембране клетки-мишени, выполняющего функцию рецептора. На поверхности Мн/Мф находится около 200 молекул CD4, в то время как на поверхности Т4-лимфоцитов — около 7000 молекул на клетку, следовательно основной клеткой, поражаемой вирусом ВИЧ, является Т-лимфоцит-хелпер. Нужно иметь в виду, что различные варианты вируса обладают различным клеточным тропизмом и вирулентностью. Известно, что инфицирование макрофагов осуществляется преимущественно путем фагоцитоза или FcR-опосредованного эндоцитоза (через FcR-III). Клетки, не имеющие CD4-молекул, но инфицированные ВИЧ-вирусом, очевидно, имеют в качестве рецептора другие структуры. Так, недавно было показано, что фиксация вируса на нейронах осуществляется через рецептор для интерлейкина 7 (ИЛ-7R).

После проникновения в клетку вирусная РНК, благодаря наличию в вирусном геноме Pol-гена (одного из 10 генов вирусного генома, кодирующего синтез обратной транскриптазы), трансформируется в ДНК, комплементарную вирусной РНК, а затем в ДНК, встраивающуюся в клеточный геном и являющуюся провирусом. На обнаружении вирусной ДНК-последовательности в структуре клеточного генома основан один из точных методов диагностики ВИЧ-инфекции (ДНК-полимеразная реакция). Следующим этапом является репликация вируса клеткой с образованием множества копий вируса. Заключительная стадия ВИЧ-репродукции — новые вирусные частицы покидают клетку.

Активная репликация вируса с выходом его в кровь происходит в течение нескольких недель после инфицирования и сопровождается повышением количества вирионов в крови до 5000 в 1 мкл. Через 4–5 мес ВИЧ практически исчезает из крови (количество вирионов — менее 1 в 1 мкл), чтобы вновь появиться уже через 4–10 лет на стадии выраженных клинических симптомов ВИЧ-инфекции. Сходную динамику имеет специфический *антиген* сердцевини вируса — p24, экспрессируемый содержащей вирус клеткой (рис.148). *Антитела* к оболочечным и внутреннему антигенам появляются позднее, достигают максимальных значений через 5–6 мес и остаются на относительно постоянном уровне длительное время даже на стадии клинических проявлений, особенно антитела к капсидным антигенам, поэтому их выявление имеет диагностическое значение, но не может быть использовано для оценки стадии процесса и контроля эффективности терапии.

Вопрос о том, в каких клетках и где локализуется вирус на бессимптомной стадии, окончательно не решен. Обсуждают 2 возможности:

1. Проникновение с помощью макрофагов через гемато-энцефалический барьер в ЦНС с инфицированием микроглии и нейронов. Вирионы

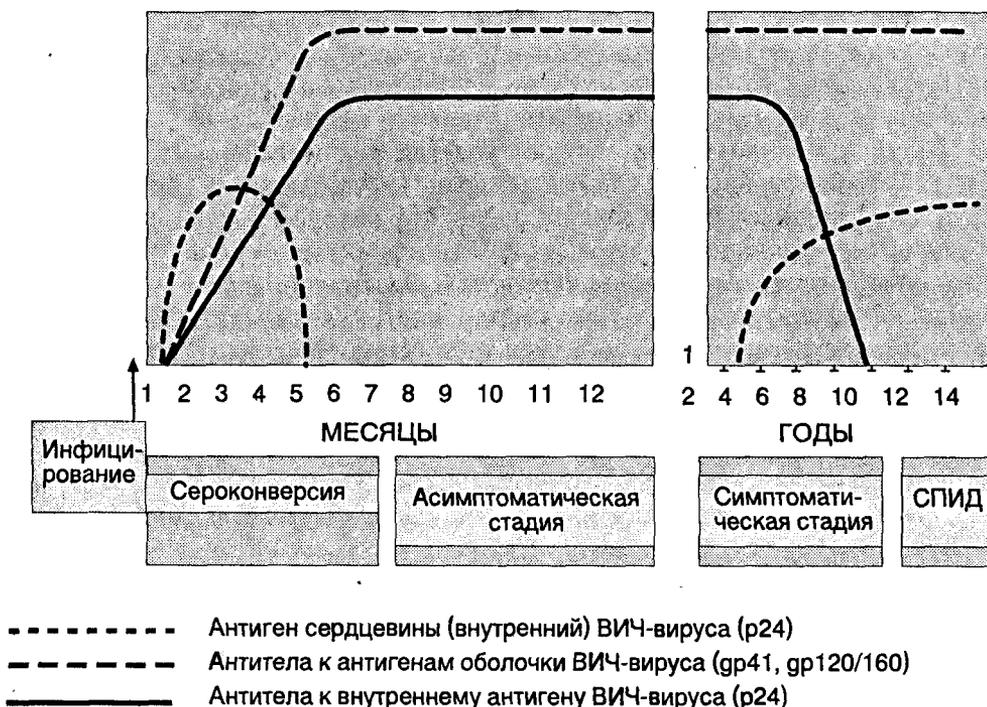


Рис. 148. Типичные иммунологические проявления в динамике ВИЧ-инфекции.

ВИЧ при этом локализуется во внутриклеточных вакуолях (а не вне клеток, как это имеет место в культуре лимфоцитов), что делает их труднодоступными для иммунной системы организма и является своеобразным резервуаром вируса. Более 90% ВИЧ-инфицированных имеют ВИЧ в клетках нервной системы.

2. Контролируемая иммунной системой репликация вируса в лимфоузлах, где пораженные вирусом CD4-лимфоциты образуют синцитий.

Принципиальная возможность такого контроля подтверждается тем, что у лиц с асимптомным течением 30% CD4+ клеток в лимфоузлах инфицированы, в то время как в крови — лишь 1 из 10 000 клеток. Уничтожение вируса осуществляется как при участии антител, в частности, вируснейтрализующих и через АЗКЦ, так и, главным образом, с помощью специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ, CD8+клеток), уничтожающих инфицированные вирусом клетки. CD8+Т-лимфоциты, кроме того, выделяют ряд растворимых супрессорных факторов, останавливающих репликацию вируса в пораженных CD4+Т-хелперах.

Ведущим звеном патогенеза иммунодефицитного состояния при ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, инициирующих и гуморальный ответ на тимусзависимые антигены, и клеточный. Выделяют 2 фазы патогенеза:

- 1) медленная потеря CD4-лимфоцитов — соответствует асимптоматической стадии и
- 2) стремительная потеря CD4-лимфоцитов — соответствует клинически выраженной стадии болезни.

Первая фаза протекает на фоне функционирования механизмов иммунологического контроля за размножением первичных, менее вирулентных вариантов вируса. Именно состояние иммунной системы, количество ВИЧ-специфических CD8+ Т-киллеров определяет длительность первой бессимптомной фазы, что подтверждается высокими показателями цитолитических CD8-клеток у лиц с длительным инкубационным периодом. Плавный характер снижения Т-хелперов объясняют изменением продукции цитокинов (фактора некроза опухоли — ФНО и ИЛ-1) инфицированными макрофагами. Предполагают, что измененная молекула цитокина запускает в CD4 интактных лимфоцитах механизм «запрограммированного самоубийства» — апоптоз (предложены и другие механизмы индукции апоптоза). Таким образом, уменьшение популяции Т-хелперов идет как за счет инфицированных, так и неинфицированных CD4-клеток, при этом скорость элиминации клеток преобладает над их пополнением. Медленный темп снижения Т-хелперов связан также с нецитопатогенным, моноцитотропным штаммом ВИЧ-вируса.

В настоящее время переход к быстро прогрессирующему снижению Т-хелперов и связанным с этим падением цитолитической активности CD8-клеток, то есть дефициту клеточного иммунитета, связывают с нарушением цитокиновой сети. Имеются 2 класса Т-хелперов: Th1 и Th2, различающиеся спектром образуемых цитокинов. Th1, продуцируя ИЛ-2 и γ -интерферон, ответственны за стимуляцию клеточного иммунитета, то есть противовирусную защиту и очищение организма от других возбудителей, не погибающих в фагоцитах. Th2, секретируя ИЛ-4 и ИЛ-10, поддерживают гуморальный иммунный ответ, одновременно ингибируя продукцию ФНО, ИЛ-1, колониестимулирующих факторов, цитотоксичность. В динамике ВИЧ-инфекции прогрессивно снижаются уровни ИЛ-2 и γ -интерферона и возрастают ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10, что свидетельствует об уменьшении Th1-хелперов и увеличении фенотипа Th2, логическим следствием чего является неконтролируемое размножение ВИЧ. На основании такого изменения субпопуляций хелперов можно предсказать ухудшение клинической картины.

Неконтролируемое размножение ВИЧ в различных органах (ЦНС, лимфоузлах, костном мозге, легких, толстой кишке и других), сопровождаемое интенсивным мутационным процессом (до 10 мутаций в каждом цикле репликации) приводит к формированию гетерогенных штаммов вируса: медленно и быстро реплицирующихся; образующих и не образующих синцитий; цитопатогенных и нецитопатогенных. Образование и превалирование агрессивных вариантов вируса вызывает быструю гибель CD4-клеток, нарушение функций Т-киллеров, нарушение микробицидной, киллерной и противоопухолевой активности Мн/Мф, что в конечном счете приводит к развитию оппортунистических

инфекций, аутоиммунных расстройств, злокачественных опухолей и поражения нервной системы.

Нейротоксический эффект связывают с усиленной продукцией инфицированными макрофагами местно ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, аполипопротеина Е, которые в свою очередь стимулируют продукцию нервными клетками нейропептидов (в частности субстанции Р), что повышает образование макрофагами токсических форм кислорода и провоспалительных цитокинов.

Классификация

У взрослых в России используют клиническую классификацию ВИЧ-инфекции, предложенную в 1989 г. В. И. Покровским:

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений:
 - А. Острая инфекция.
 - Б. Бессимптомная инфекция.
 - В. Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия.
3. Стадия вторичных заболеваний:
 - А. Уменьшение массы тела менее чем на 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий лишай, повторные фарингиты и синуситы.

Таблица 229

Классификация ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет

Иммунологические критерии	Клинические критерии			
	Н — без симптомов	А — легко выраженные симптомы	В — умеренные клинические симптомы	С — тяжелая симптоматика
Нет иммуносупрессии	Н1	А1	В1	С1
Умеренная иммуносупрессия	Н2	А2	В2	С2
Тяжелая иммуносупрессия	Н3	А3	В3	С3

Таблица 230

Классификация иммуносупрессии у детей младше 13 лет

Иммунологические критерии	Возраст детей; абсолютное (в 1 мкл крови) количество CD4+ лимфоцитов и процент их от общего числа лимфоцитов					
	До 12 мес		1-5 лет		6-12 лет	
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%
Нет иммуносупрессии	Равно или более 1500	Равно или более 25	Равно или более 1000	Равно или более 25	Равно или более 500	Равно или более 25
Умеренная иммуносупрессия	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Тяжелая иммуносупрессия	Менее 750	Менее 15	Менее 500	Менее 15	Менее 200	Менее 15

Б. Уменьшение массы тела более чем на 10%, необъяснимая диарея или лихорадка, сохраняющаяся более 1 мес; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; повторные или стойкие (продолжительностью не менее 2 мес) поражения кожи, сопровождающиеся изъязвлениями; локализованная саркома Капоши.

В. Генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; лимфоидный интерстициальный пневмонит; кандидоз пищевода; генерализованный туберкулез; атипичные микобактериозы; кахексия; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

4. Терминальная стадия.

Центр по контролю за болезнями и их профилактике США (Center for Disease Control and Prevention — CDC) в 1994 г. принял следующую модификацию классификации ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет (табл. 229, 230).

Клиническая картина

Клиническая картина СПИД — конечная стадия ВИЧ-инфекции проявляется широким спектром клинических расстройств, большинство из которых неспецифичны.

СДС (1993 г.) рекомендует руководствоваться при постановке диагноза СПИД у детей старше 13 лет и взрослых следующим перечнем заболеваний при наличии у больного серологических доказательств ВИЧ-инфицирования (в частности полученных методом иммунного блотинга):

1. Кандидоз трахеи, бронхов и легких.
2. Кандидоз пищевода.
3. Рак шейки матки (инвазивный).
4. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).
5. Криптококкоз внелегочный.
6. Криптоспороидоз кишечный хронический (дольше 1 мес).
7. Цитомегаловирусная болезнь (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов).
8. Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения).
9. Энцефалопатия, обусловленная воздействием ВИЧ.
10. Простой герпес: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес, или бронхит, пневмония, эзофагит.
11. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный.
12. Изоспориаз кишечника хронический (дольше 1 мес).

13. Саркома Капоши.
14. Лимфома Беркитта.
15. Лимфома мозга первичная.
16. Иммунобластическая саркома.
17. Микобактериозы, вызванные *M. kansasii*, *M. avium*, диссеминированные, внелегочные.
18. Туберкулез легких.
19. Туберкулез внелегочный.
20. Другие микобактериозы (или недифференцированные) диссеминированные или внелегочные.
21. Пневмонии рецидивирующие (2 раза и более в течение 12 мес).
22. Пнеумоцистная пневмония.
23. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
24. Сальмонеллезная септицемия, рецидивирующая.
25. Токсоплазмоз мозга.
26. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.
27. Количество CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл или менее 15% общего количества лимфоцитов

У взрослых и детей старше 13 лет стадия инкубации (от момента заражения до появления первых клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител) обычно продолжается от 3 нед до 3 мес, но в единичных случаях может увеличиваться до 1 года. В этой стадии диагноз ВИЧ-инфекции может быть поставлен при обнаружении в сыворотке пациента антигена p24, нуклеотидов ВИЧ или выделения ВИЧ из крови.

Острая инфекция (стадия 2А по В. И. Покровскому) протекает как мононуклеозо- и гриппоподобный синдром и отмечается примерно у половины пациентов: лихорадка разной степени выраженности, явления фарингита, лимфоаденопатия, увеличение печени и селезенки, расстройство стула, и разнообразные (уртикарные, папулезные, петехиальные) нестойкие кожные высыпания. Возможны менингеальные явления. Продолжительность стадии острой инфекции составляет около 2–3 нед и далее заболевание переходит либо в стадию бессимптомной инфекции, либо в стадию персистирующей генерализованной лимфоаденопатии. Сероконверсия обычно совпадает со стадией острой инфекции.

Для 2В-стадии характерно увеличение не менее двух лимфатических узлов (до размера более 1 см, сохраняющееся более 3 мес) в двух различных группах, исключая паховые лимфоузлы. Дальнейшие стадии болезни характеризуются прогрессирующим угнетением иммунной системы. Стадия 3А обычно развивается через 3–5 лет от момента заражения, 3Б — через 5–7 лет

и ЗВ — через 7–10 лет. Однако иногда терминальная стадия болезни наступает у больного через 2–3 года после инфицирования.

Учитывая то, что большинство детей инфицируются от ВИЧ-инфицированных матерей в перинатальном периоде, при рождении они клинически здоровы и имеют нормальную массу и длину тела. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей приведены в табл. 231. Согласно Дж. Скарлатти

Таблица 231

Клинические категории ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет (CDC, 1994)

Категория Н — нет симптомов или один из категории А.

Категория А — легко выраженные симптомы.

Ребенок с двумя и более ниже перечисленными симптомами, но не относящимися к симптомам категории В или С:

- лимфоаденопатия (равны или более 0,5 см более чем в 2 местах; билатерально одной группы);
- гепатоспленомегалия;
- спленомегалия;
- дерматит;
- паротит;
- рецидивирующие или персистирующие инфекции дыхательных путей, синусит или средний отит;

Категория В — умеренные клинические симптомы.

Ребенок, имеющий ниже перечисленные симптомы, не относящиеся к категории А и С:

- анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (менее 1000 в 1 мкл), тромбоцитопения (менее 100000 в 1 мкл) длящиеся более 30 дней;
- бактериальные менингит, пневмония, сепсис (один эпизод);
- кандидозы, молочница, персистирующие более 2 мес у детей старше 6 мес;
- кардиомиопатия;
- цитомегаловирусная инфекция у ребенка старше 1 мес;
- рецидивирующая или хроническая диарея;
- гепатит;
- рецидивирующий герпетический стоматит (более 2 эпизодов в год);
- герпетические бронхит, пневмония, эзофагит у детей старше 1 мес;
- опоясывающий герпес (более 2 эпизодов или захватывающий более 1 дерматома);
- лейомиосаркома;
- лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) или легочная лимфоидная гиперплазия (ЛЛГ);
- нефропатия;
- нокардиозы;
- персистирующая более 1 мес лихорадка;
- токсоплазмоз у ребенка старше 1 мес;
- диссеминированная ветряная оспа.

Категория С — тяжелая симптоматика.

СПИД-индикаторные болезни; состояния, определяющие диагноз СПИДа:

- серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие (то есть подтвержденные культурой не менее 2 раз за 2-летний период) — сепсис, пневмония, менингит, остеомиелит, абсцессы внутренних органов или полостей тела (исключая отиты, поверхностные кожно-слизистые абсцессы, катетер-ассоциированные);
- кандидоз пищевода или легких (bronхов, трахей, ткани легкого);
- кокцидиомикоз диссеминированный;

- криптококкоз внелегочный;
- криптоспоридоз или изоспороз с диареей персистирующей более 1 мес;
- цитомегаловирусная болезнь у ребенка старше 1 мес (исключая изолированные ЦМВ-поражения печени, селезенки, лимфатических узлов);
- энцефалопатии (наличие следующих симптомов, персистирующих более 2 мес, при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции) — 1) задержка психомоторного развития, 2) задержка роста головы или приобретенная микроцефалия или атрофия мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ядерно-магнитным резонансным исследованием у ребенка старше 2 лет, 3) два или более приобретенных моторных нарушений — парезы, патологические рефлексы, атаксия, расстройства походки;
- герпетическая инфекция, вызывающая кожно-слизистые язвы, персистирующая более 1 мес или вызывающая у ребенка старше 1 мес эзофагит, бронхит, пневмонит;
- диссеминированный гистоплазмоз;
- саркома Капоши;
- первичная лимфома мозга;
- лимфома Беркитта или лимфома В-клеточная, или иммунобластная лимфома;
- диссеминированный или внелегочный туберкулез;
- другой диссеминированный или внелегочный микобактериоз;
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- сальмонеллезная септицемия (не тифозная) рецидивирующая;
- токсоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес;
- везинг-синдром в отсутствии других болезней, кроме ВИЧ-инфекции, которые могли бы обусловить следующие симптомы: 1) истощение с потерей более 10% массы тела, 2) хроническая диарея (более чем двукратный стул ежедневно в течение 1 мес), 3) документированная интермиттирующая или постоянная лихорадка в течение более чем 1 мес

(1996), у 23–26% перинатально инфицированных детей полная клиническая картина СПИДа развивается уже на первом году жизни, включая лимфоаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, задержку физического (гипотрофия) и психомоторного развития, ВИЧ-энцефалопатию, нейроинфекции иной этиологии, лимфоидную интерстициальную пневмонию, рецидивирующую диарею, паротит, кардиомиопатии, нефропатии, гепатит, рецидивирующий оральный кандидоз и другие оппортунистические инфекции. ВИЧ-энцефалопатия проявляется в виде прогрессирующей спастической диплегии, атаксии, псевдобульбарного паралича, приобретенной микроцефалии. Саркома Капоши у детей очень редка, тогда как неходжинские В-лимфомы (типа Беркитта) у детей встречаются чаще.

У части детей доминируют неспецифические признаки, примерно у половины — оппортунистические инфекции, из которых наиболее часто — пневмоцистная пневмония, выявляемая с максимальной частотой в возрасте 3–6 мес. Для пневмоцистной пневмонии характерны: поражение интерстициальной ткани, одышка в покое, тахикардия, стойкий непродуктивный кашель, признаки дыхательной недостаточности, лихорадка. Примерно сходную картину отмечают при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (пневмоните) — заболевании неизвестной этиологии с диффузной инфильтрацией интерстициальной ткани легких — лимфоцитами (CD8+) и плазматически-

Таблица 232

**Характеристика пневмоцистной пневмонии (ПцП)
в сравнении с легочной лимфоидной гиперплазией (ЛЛГ)
и лимфоидным интерстициальным пневмонитом (ЛИП)
(Рубинштейн А., 1990)**

Симптомы	ЛЛГ/ЛИП	ПцП
Острое начало	-	+
Постепенное начало	+	Редко
Лихорадка	-	+
Одышка с западением грудины	Поздно	Рано, острая
Гипоксия	То же	Рано, тяжелая
Уменьшение дыхательных шумов	-	+
Стридор, шумное дыхание	Редко	+
Хрипы	-	+
Пальцеобразные и узелковые изменения на рентгенограмме легких	+	-
Увеличение слюнных желез	+	-
Генерализованная лимфоаденопатия	++	-
Подъем активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови	+	++
Подъем уровня IgG в сыворотке крови	++	+
Повышенное содержание Т8+ лимфоцитов в смыве бронхов	++	-
Ткани: ВИЧ-геном	+	-
Геном вируса Эпштейна—Барр	+	-

ми клетками. Дифференциальная диагностика пневмоцистной и лимфоцитарной пневмоний представлена в табл. 232. Нередко она возможна лишь при биопсии легочной ткани.

Дж. Скарлатти (1996) подчеркивает, что на первом году жизни примерно у половины детей отмечается увеличение размеров печени и селезенки, лимфоаденопатия. Другие признаки появляются позднее. У детей чаще, чем у взрослых, возникают серьезные бактериальные инфекции, вызываемые гемофильной палочкой, пневмококком, сальмонеллами, стафилококками; лимфоцитарный интерстициальный пневмонит, энцефалопатии. По данным ряда авторов, у детей, больных СПИДом, энцефалопатии регистрируют у 93%, интерстициальные легочные пневмониты — у 25–50%.

Обобщая особенности течения ВИЧ-инфекции у детей, обращают внимание на более быстрое прогрессирование болезни с вовлечением в патологический процесс практически всех органов; большую частоту лихорадки; интоксикации; генерализованной бактериальной инфекции; тромбоцитопении с развитием геморрагического синдрома. Большинство детей, у которых СПИД развился на первом году жизни, не доживают до 3 лет. В то же время описаны дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых СПИД развился лишь в школьном возрасте, а также дети с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшиеся более 10 лет без развития клиники СПИДа. Однако о выздо-

ровании в этих случаях говорят с большой осторожностью, так как нельзя исключить диагностическую ошибку при первом обследовании.

ВИЧ-эмбриофетопатия вполне реальна: у нескольких абортированных плодов (от женщин, больных СПИДом) на 18–20 нед гестации из мозга и вилочковой железы был выделен вирус. Согласно описанию, для ВИЧ-эмбриофетопатии характерна задержка внутриутробного развития по диспластическому типу с микроцефалией и другими признаками черепно-лицевого дисморфизма (широкий плоско выступающий лоб, уплощенный корень носа, экзофтальм, гипертелоризм, косой разрез глаз, толстые губы, треугольный выступающий желобок верхней губы, голубые склеры). Однако многие оспаривают специфичность описанной картины, так как большинство таких детей родились от матерей, страдавших (кроме СПИДа) наркоманией, алкоголизмом, токсикоманией, целым рядом соматических заболеваний.

Диагноз

Диагноз ВИЧ-инфекции — клинико-лабораторный. Предложено много методов специальной диагностики, одни из которых выявляют антитела к различным антигенам вируса, другие — количество антителопродуцирующих лимфоцитов, специфичных к ВИЧ, третьи — либо сам вирус, либо вирусные антигены, либо геном ВИЧ-вируса в клетках человека. Наиболее распространены методики выявления антител к ВИЧ и различным его антигенам, в частности иммуноферментный анализ (ИФА). Его применение обосновано лишь в качестве скрининг-обследования, так как, с одной стороны, 1 из 10 инфицированных остается нераспознанным, а с другой, он дает много ложноположительных результатов. Особенно часто их отмечают у беременных, у лиц, получавших гемотрансфузии или иммуноглобулины, а также при болезнях крови, печени и системных аутоиммунных заболеваниях.

У взрослых и подростков сывороточные антитела к ВИЧ появляются через 6–12 нед после инфицирования

Более чувствительным и достоверным является метод иммунного блотинга (Western blot — Вестерн блот — разновидность твердофазного иммунного анализа), выявляющий антитела не только к специфическим поверхностным антигенам (gp120, gp41, p17), но и к белкам сердцевины вируса (p24, p7, p9). ДНК провируса можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), чувствительность которой достигает 90% (Дж. Скарлатти, 1996). ДНК или РНК ВИЧ определяют также методом гибридизации нуклеиновых кислот (ГНК) *in situ*.

На рис.147 представлена динамика типичных иммунологических проявлений при СПИДе. Кроме специфических методов, сохраняет свою значимость для практического врача неспецифический, но информативный метод определения в крови концентраций Т4- и Т8-лимфоцитов, снижение Т4 является главным в картине иммунного статуса.

Практически все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют при рождении антитела к ВИЧ, но не все из этих детей могут быть

инфицированными. Полагают, что материнские антитела способны сохраняться у ребенка до 1 и даже до 1,5 лет. В 1995 г. Европейский центр по эпидемиологическому мониторингу СПИД предложил критерии постановки ВИЧ-инфекции у детей:

А. Ребенка считают инфицированным ВИЧ, если:

1. Ребенок младше 18 мес и известно, что у него имеются антитела к ВИЧ или он рожден от ВИЧ-позитивной матери, а также получены положительные результаты при исследовании крови (но не пуповинной) в двух независимых постановках одного или нескольких тестов для выявления ВИЧ:
 - а) получена культура ВИЧ;
 - б) отмечена положительная ПЦР;
 - в) выявлен антиген ВИЧ (чаще р24).
2. Ребенок 18 мес и старше, рожденный от серопозитивной матери или получавший трансфузии крови или ее продуктов, или имевший иной установленный путь передачи, если у него многократно обнаруживают антитела к ВИЧ или другие положительные тесты, указанные в пункте 1.

Б. Инфекционный статус ребенка считают неопределенным, хотя имеется риск перинатальной передачи, но нет вышеперечисленных критериев инфицированности, однако:

- а) ребенок серопозитивен в ИФА и в подтверждающем тесте, при этом ему нет 18 мес к моменту обследования;
- б) ребенок рожден от инфицированной матери, но нет данных о результатах обследования на антитела к ВИЧ.

В. Ребенка считают неинфицированным, хотя он родился от серопозитивной матери, но при этом:

- а) документированы 2 и более негативных анализа на определение антител к ВИЧ в ИФА в возрасте от 6 мес до 18 мес или 1 негативный результат в возрасте 18 мес и старше;
- б) нет других лабораторных свидетельств инфекции;
- в) нет болезней, свидетельствующих о развитии СПИД.

Комитет по педиатрическому СПИДу Американской академии педиатрии (1997 г.) рекомендует схему лабораторного обследования и иммунизации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в первые полгода жизни. Она представлена в табл. 233.

При оценке иммунного статуса Центр по контролю за болезнями США в 1994 г. рекомендовал руководствоваться данными, представленными в табл. 230.

Таблица 233

Лабораторный мониторинг и иммунизация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (от рождения до 6 мес жизни)

Мероприятия	Возраст								
	рожд	2 нед	4 нед	6 нед	2 мес	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
Оценка риска других болезней (сифилис, токсоплазмоз, HBsAg, цитомегаловирус)	+								
Назначение зидовудина (см. выше)	+	+	+	+					
Полный клинический анализ крови (в том числе лейкоцитарная формула)	+		+	+	+	+	+		
Профиль Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+)			+			+	+		
ПЦР для ВИЧ-ДНК или ВИЧ-культура	+		+				+		
Уровни иммуноглобулинов									
Начало профилактики пневмоцистной пневмонии				+					
Иммунизация против:									+
— гепатита В	+		+						+
— дифтерии, коклюша, столбняка					+		+		+
— гемофильной инфекции					+		+		+
— полиомиелита (инактивир. вакц.)					+		+		+

Помимо изложенного в табл. 230, считают целесообразным каждые 3–6 мес у ВИЧ-инфицированных или детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, определять в крови активность печеночных ферментов, так как их умеренное повышение часто вызывается ВИЧ инфекцией. У детей старше полугода количество и субпопуляции Т-лимфоцитов определяют каждые 3–6 мес, а уровни иммуноглобулинов каждые 6 мес. Также 1 раз в 6 мес делают рентгенографию грудной клетки для выявления лимфоцитарного интерстициального пневмонита и других поражений легких и нейросонографию для обнаружения ранних признаков энцефалопатии. При подозрении на ВИЧ-энцефалопатию полезно использование компьютерной томографии мозга и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), позволяющих выявить атрофию белого вещества, кальцификаты в базальных ядрах и другие признаки нейроинфекции.

Лечение

Рекомендации Центра по контролю за болезнями и их профилактике США (CDC, 1998) представлены в табл. 234, 235, а дозы препаратов и их наиболее частые побочные эффекты — в Приложении 1.

Отечественные общие рекомендации по началу антиретровирусной терапии следующие [Рахманова А. Г., 2000]:

- перед началом или изменением антиретровирусной терапии дважды должна быть измерена вирусная нагрузка и количество CD4+ Т-клеток;
- все пациенты с симптоматической или продвинутой ВИЧ-инфекцией должны получать высокоинтенсивную противовирусную терапию;

Таблица 234

Рекомендации по началу антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией (CDC, 1998)

Клиническая категория	Количество CD4+ лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки	Рекомендации
Имеются симптомы ВИЧ-инфекции	Любые показатели CD4+ лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки	Терапия рекомендуется
Нет симптомов ВИЧ-инфекции	Количество CD4+ лимфоцитов менее 500 в 1 мкл или ВИЧ РНК более 10 000 (bDNA) или более 2000 (RT-PCR)	Настойчиво предлагать лечение, а при желании больного начать его
Нет симптомов ВИЧ-инфекции	Количество CD4+ лимфоцитов более 500 в 1 мкл или ВИЧ РНК менее 10 000 (bDNA) или менее 2000 (RT-PCR)	Большинство экспертов воздерживаются от лечения

Таблица 235

Рекомендуемые противовирусные препараты для терапии при установленной ВИЧ-инфекции (CDC, 1998; сведения о препаратах и дозах см. Приложение 1)

Колонна А	Колонна Б
Индинавир Нельфинавир Ритонавир Саквинавир Ритонавир + Саквинавир	Зидовудин + Диданозин Ставудин + Диданозин Зидовудин + Залцитобин Зидовудин + Ламивудин Ставудин + Ламивудин
<p>Предпочитаются: один препарат из колонны А (ИП — ингибиторы протеаз) + один препарат из колонны Б (два НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)</p> <p>Альтернатива: один ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), например Невирипин + два НИОТ или Саквинавир</p> <p>Обычно не рекомендуют: два НИОТ</p> <p>Не рекомендуют: все виды монотерапии (кроме назначения беременным с низкой вирусной нагрузкой и высоким количеством CD4+ лимфоцитов Зидовудина для профилактики перинатального инфицирования плода); Ставудин + Зидовудин; Залцитабин + Диданозин; Залцитабин + Ламивудин</p>	

- решение о назначении антиретровирусной терапии пациентам с асимптомной ВИЧ-инфекцией должно основываться на комплексной оценке вирусологических, иммунологических и психосоциальных факторов. В целом, терапия показана пациентам с количеством CD4+ Т-клеток менее 500 в 1 мкл крови; если количество CD4+ Т-клеток более 500 в 1 мкл крови, пациенты могут находиться под наблюдением врача без назначения антиретровирусной терапии или получать специфическое лечение. В таких случаях необходимо учитывать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции к СПИДу, определяемый уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4+ Т-клеток;
- с целью достижения максимальной вирусной супрессии необходимо начинать терапию с высокоинтенсивных режимов, включающих ингиби-

- тор протеазы и два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы; могут быть использованы другие комбинации, но они менее оптимальны;
- многие факторы, включая возобновление определения РНК ВИЧ в плазме после начальной супрессии до неопределяемого уровня, могут указывать на терапевтическую неудачу;
 - решение относительно изменения терапии или назначения новых режимов должны быть тщательно обсуждены;
 - пациентам с острой ВИЧ-инфекцией, вероятно, показана высокоинтенсивная антиретровирусная терапия; длительность лечения определено не установлена и может продолжаться в течение многих лет, если не всей жизни.

Изложенное выше — схема, которую периодически пересматривают и информацию быстро распространяют среди «спидиологов». Следует упомянуть, что выпускают отечественный азидотимидин тимазид в капсулах по 0,1 г и его рекомендуют к использованию в тех ситуациях, когда показано применение ретровируса, зидовудина. Одним из наиболее эффективных отечественных ингибиторов обратной транскриптазы является никавир (5-Н-фосфат натрия азидотимидина), выпускаемый в таблетках по 0,2 г. Рекомендуют принимать препарат перед едой и запивать водой. Доза никавира для детей 10–20 мг/кг/сутки в 2 приема [Рахманова А. Г., 2000].

Иммуноглобулин внутривенно показан ВИЧ-инфицированным детям при:

- 1) уровне IgG в сыворотке крови менее 2,5 г/л;
- 2) рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях (2 и более эпизодов в год бактериемии, менингита, пневмонии);
- 3) падении титра антител к общим патогенам;
- 4) детям, у которых после двукратной коревой вакцинации нет противокоревых антител, а также у живущих в регионах с высокой заболеваемостью корью;
- 5) бронхоэктазах и неэффективной стандартной циклической антибиотикотерапии.

Иммуноглобулин для внутривенного введения вводят в дозе 400 мг/кг каждые 4 нед. При тромбоцитопении, обусловленной ВИЧ-инфекцией, показано введение иммуноглобулина внутривенно в дозе 500–1000 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней. Ранняя диагностика, профилактика и лечение оппортунистических инфекций очень важны в ведении ВИЧ-инфицированных детей.

Пневмоцистная пневмония — наиболее типичный индикатор СПИДа, обычно развивается у ВИЧ-инфицированных детей между 3 и 6 мес жизни, существенно сокращая продолжительность их жизни. Считают, что у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных женщин, следует начинать профилактику пневмоцистной пневмонии в 4–6-недельном возрасте. Рекомендации

Американского Центра по контролю за болезнями (CDC, 1999) по профилактике пневмоцистной пневмонии представлены в табл. 236 и 237.

Лечение *пневмоцистной пневмонии* проводят триметопримом (15–20 мг/кг/сутки) и сульфаметоксазолом (75–100 мг/кг/сутки) внутривенно в 3–4 инъекциях или в тех же дозах внутрь. Внутривенное введение предпочтитель-

Таблица 236

Профилактика пневмоцистной пневмонии у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от возраста и иммунного статуса (CDC, 1999)

Возраст и ВИЧ-иммунный статус	Профилактика пневмоцистной пневмонии	CD4+ мониторинг
Ребенок от ВИЧ-инфицированной матери, до 4–6 нед от рождения	Нет профилактики	В возрасте 1 мес
Тот же ребенок от 4–6 нед до 4 мес	Профилактика	В возрасте 3 мес
4–12 мес, ВИЧ-инфицированные или с неопределенным статусом	Профилактика	В возрасте 6, 9 и 12 мес
ВИЧ-инфицированность достоверно исключена	Нет профилактики	Нет
1–2 года, ВИЧ-инфицированные	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 750 в мкл в возрасте старше года, или CD4+ менее 15% лимфоцитов	Каждые 3–4 мес
2–5 лет, ВИЧ-инфицированные	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 500 в мкл, или CD4+ лимфоцитов менее 15%	То же
Старше 5 лет, ВИЧ-инфицированные, до развития пневмоцистной пневмонии	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл, или CD4+ менее 15%	То же

Таблица 237

Дозы препаратов для профилактики пневмоцистной пневмонии у детей

Рекомендуемый режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим (когда пациент не переносит терапию триметопримом-сульфаметоксазолом)
Триметоприм-сульфаметоксазол: 150 мг/м ² в сутки триметоприма и 750 мг/м ² в сутки сульфаметоксазола (или 5 мг/кг в сутки триметоприма и 25 мг/кг в сутки сульфаметоксазола) внутрь в 2 приема за сутки, 3 дня в неделю (например: понедельник, вторник, среда)	Те же препараты, в таких же дозах, но через день (например, понедельник, среда, пятница). Суточную дозу можно давать в 1–2 приема. Те же препараты, в таких же дозах, разделенных на 2 приема, но ежедневно всю неделю	Дапсон 2 мг/кг (но не более 100 мг) 1 раз в день внутрь. Аэрозоль пентамидина (для детей старше 5 лет) 300 мг через специальный ингалятор 1 раз в течение 1 мес. Атоваквон для детей 1–3 мес и старше 2 лет 30 мг/кг в сутки ежедневно внутрь за 1 прием и детям 4–24 мес 45 мг/кг/сутки внутрь за один прием

нее, так как такие дозы триметоприма-сульфаметоксазола обычно плохо переносятся при энтеральном приеме. Длительность курса лечения 14–21 день.

Альтернативным является внутривенное введение пентамидина в дозе 4 мг/кг (разделить на два вливания через 12 ч) также в течение 2–3 нед. Побочными эффектами пентамидина являются: снижение артериального давления, сердечные аритмии, рвота, мегалобластические изменения в крови, лейкопения, обменные нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гиперкалиемия), кожные сыпи и даже синдром Стивенса—Джонса. Осложнениями при назначении триметоприма с сульфаметоксазолом могут быть: дефицит фолиевой кислоты (нарушения функции желудочно-кишечного тракта, гипотрофия, лейкопения, мегалобластическая анемия и др.), метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, метаболический ацидоз, олигурия и лейкоцитурия из-за выпадения сульфаниламида в осадок в почечных канальцах. В связи с этим при назначении обоих препаратов для профилактики ряда осложнений целесообразно давать ребенку фолиевую кислоту (лейковорин) в дозе 5 мг внутрь ежедневно.

Герпес-инфекция, протекающая как диссеминированная с поражением мозга, пневмонией — показание для назначения ацикловира (см. Приложение 1) — ингибитора тимидинкиназы вирусов герпеса I и II типов, а также ветряной оспы, опоясывающего герпеса (вирус герпеса III типа). При энцефалите препарат назначают внутривенно капельно в дозе 20 мг/кг 3 раза в сутки с интервалом в 8 ч в течение 14–21 дня. Побочные эффекты у детей раннего возраста и новорожденных редки, хотя у подростков и взрослых отмечают энцефалопатические реакции, головные боли, артериальную гипотензию, диспептические явления, повышенную кровоточивость и некоторую иммунодепрессию.

Цитомегаловирусную инфекцию при диссеминированном течении следует лечить агрессивно. Однако обнаружение цитомегалов в моче и стуле еще не является таким показанием, так как они могут быть и у здоровых детей. При цитомегаловирусных энцефалитах, колитах, пневмониях показано назначение ганцикловира внутривенно в течение 14–21 дня (5 мг/кг каждые 8 часов). Далее возможна поддерживающая терапия ганцикловиром 5 мг/кг в сутки 5 дней в неделю. У 10–20% леченных ганцикловир вызывает тяжелые гранулоцитопении. Препаратом выбора может быть фоскарнет 60 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 10 дней. Осложнения: почечная недостаточность, неврологические нарушения. При почечной недостаточности используют минимальные дозы ганцикловира.

При *генерализованных кандидозах* назначают флуконазол (дифлюкан) внутривенно или внутрь в суточной дозе 3–9 мг/кг (в один прием) или анкотил внутрь в суточной дозе 100–150 мг/кг, разделенной на 4 приема, или амфотерицин В внутривенно (суточная доза от 0,25 мг/кг с постепенным повышением до 0,5–1 мг/кг, вводят 1 раз в сутки в течение 4–6 ч). Все эти препараты могут вызывать подавление функции костного мозга, почечную недостаточность, обладают выраженной гепатотоксичностью, кардиотоксичностью, способны вызывать тяжелые аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Наиболее токсичен амфотерицин В. Обычный курс

внутривенной терапии кандидозов — 2–3 нед, но иногда приходится его проводить и более длительно.

Бактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных часто принимают тяжелое септическое течение, поэтому их важно как можно раньше верифицировать с помощью всех возможных методов обследования (микроскопического, микробиологического, иммунологического и др.), используя любой доступный для анализа материал (кровь, мочу, кал, содержимое гнойников, слизь из дыхательных путей, ликвор и др.).

Профилактические прививки ВИЧ-инфицированным детям особенно необходимы, ибо вследствие иммунодефицита они очень чувствительны к инфекциям. Противопоказана таким детям лишь живая полиомиелитная вакцина (оральная), ее следует заменить вакциной парентеральной, убитой. Все остальные вакцины, в том числе и против гепатитов А и В, пневмококковой инфекции, гриппа, кори, краснухи (см. также табл. 224), рутинно используемые у здоровых детей, также вводят и ВИЧ-инфицированным.

ВОЗ не рекомендует воздерживаться от вакцинации ВСГ у ВИЧ-инфицированных детей, но при симптоматической стадии ВИЧ-инфекции считает, что ее делать не следует. В США всем ВИЧ-инфицированным (а не только пациентам с симптоматической ВИЧ-инфекцией) ВСГ не проводят (Red book, 2000). Туберкулиновые пробы можно проводить.

ВИЧ-инфицированные дети при контакте с больными ветряной оспой должны получить специфический иммуноглобулин внутривенно.

Если у больного СПИДом возникла рана, опасная по столбняку, ребенок должен получить внутривенно (или внутримышечно) противостолбнячный иммуноглобулин.

Контакт с больным корью — показание для введения ВИЧ-инфицированным детям иммуноглобулина внутримышечно в дозе 0,25 мл/кг, а детям со СПИДом — 0,5 мл/кг.

Госпитализацию ВИЧ-инфицированных детей следует производить в инфекционные отделения (оптимально в специальные отделения или палаты). Персонал должен использовать разовые перчатки при выполнении следующих процедур у ВИЧ-инфицированных детей: взятие крови для анализа и все процедуры, при которых имеется контакт с кровью; интубация, эндоскопия, лечение «больных» зубов, орошение и промывание ран, гнойников и др.; венесекция и пункция сосудов, замена сосудистых катетеров, трахеотомия и уход за стомой; люмбальная пункция, пункция различных полостей (плевральной, брюшной и т. д.). В рекомендациях Центра по контролю за болезнями США сказано, что если у медицинского персонала нет повреждений кожных покровов (раны, экзема и др.), то достаточно мытья рук после контакта с мочой, стулом, рвотными массами, слезами, назальным и оральным секретом, пеленания детей с ВИЧ-инфекцией.

Считают, что если все же произошло повреждение перчаток или медицинский работник контактировал с кровью (или другими выделениями ВИЧ-инфицированного), то профилактический прием азидотимидина в первые 72 ч

после контакта (200 мг внутрь каждые 6 ч в течение 1 мес) может предотвратить развитие ВИЧ-инфекции.

Прогноз

Обычно между выявлением первых клинических признаков СПИДа и смертью больного проходит 2–3 года, хотя есть «долгожители» — 5 лет и более. Большинство детей, инфицированных перинатально, умирают в возрасте до 5 лет. Появление оппортунистических инфекций до 2 лет жизни резко ускоряет летальный исход.

Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными проводят по месту жительства: в городах участковыми педиатрами, а в районах — районными педиатрами.

Рекомендуют выделить три группы учета:

- 1-я группа — инфицированные ВИЧ без клинических признаков болезни;
- 2-я группа — инфицированные ВИЧ с клиническими признаками заболевания (длительная лихорадка, лимфоаденопатия, повышенная потливость, энцефалопатия и др.);
- 3-я группа — инфицированные ВИЧ с оппортунистическими инфекциями (пневмоцистная пневмония, генерализованная герпетическая инфекция, цитомегалия, распространенные кандидамикозные поражения и др.).

Детей первой группы врач осматривает 1 раз в 3 мес. Два раза в год их госпитализируют в специальный стационар, где проводят контрольно-диагностическое обследование: антитела к ВИЧ, В- и Т-лимфоциты (с определением CD4+ и CD8+ лимфоцитов), иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы и др., общий анализ крови и мочи. По результатам клинико-иммунологического обследования решают вопрос о проведении превентивной терапии. Эти дети находятся на общем режиме и получают физиологическое питание в соответствии с возрастом, преморбидным фоном, наличием других заболеваний. Физиологические нагрузки существенно не ограничивают. Дети могут посещать общую школу. Родителям следует объяснять важность тщательного соблюдения общегигиенических мероприятий и ими, и ребенком: частое мытье рук перед едой, после туалета, прогулки; недопустимость еды невымытых фруктов и овощей, недостаточно кулинарно обработанного мяса, рыбы. Для профилактики токсоплазмоза нежелателен контакт ребенка с кошками. Риск лямблиоза и криптоспориоза возрастает при питье речной или озерной воды, купании в реках и озерах, тесных контактах с молодыми сельскохозяйственными животными.

Детей из второй группы учета после выписки из специализированного стационара, где им устанавливают развернутый клинико-иммунологический диагноз, должен осматривать участковый врач 1 раз в месяц. Они находятся на щадящем режиме с дополнительным дневным отдыхом, школьникам разрешают занятия на дому, рекомендуют лечебную гимнастику. Питание — четырехразовое, с полноценной диетой, богатой витаминами. Два раза в год эти

дети проходят клинико-иммунологическое обследование и лечение в региональном специализированном центре.

Дети из третьей группы учета находятся в стационаре до выздоровления от оппортунистической инфекции или стойкой стабилизации процесса. После выписки из стационара участковый врач осматривает таких детей 2 раза в месяц, в зависимости от состояния. Двигательный режим определяют в связи с состоянием физического развития, наличием интеркуррентных заболеваний и тяжестью их проявлений. Он может быть постельным, полупостельным, щадящим. Диету назначают в зависимости от состояния органов пищеварения, наличия диарейного синдрома, аппетита и др.

Показанием для госпитализации ВИЧ-инфицированных детей в специализированный стационар является ухудшение общего состояния в связи с наложением интеркуррентного заболевания (ОРВИ, пневмонии, пиелонефрита и др.) или развитие оппортунистической инфекции, трудно поддающейся лечению в поликлинике, а также нарастание дистрофии. При необходимости оказания ВИЧ-инфицированному ребенку хирургической, стоматологической, офтальмологической и другой специализированной помощи его консультируют в соответствующем профильном стационаре.

За семейными очагами ВИЧ-инфекции устанавливают эпиднадзор в соответствии с инструкциями МЗ России.

На инфицированных ВИЧ должна быть заведена следующая документация:

1. Медицинская карта амбулаторного больного (форма 112у).
2. Карта диспансерного наблюдения.
3. Журнал учета.

Профилактика

Специфическая иммунопрофилактика ВИЧ-инфекции не разработана. ВОЗ (согласно документам) указывает 4 основных направления профилактики:

- 1) предупреждение *половой* передачи ВИЧ за счет медицинского и нравственного воспитания населения, в том числе старших школьников;
- 2) предупреждение передачи ВИЧ через *кровь* за счет обеспечения безопасности кровепродуктов, асептических условий при инвазивной терапии (хирургических и стоматологических манипуляциях, нарушающих целостность кожных покровов);
- 3) предупреждение *перинатальной* передачи ВИЧ путем распространения информации о методах профилактики перинатальной передачи ВИЧ при планировании семьи, а также обеспечения медицинской помощью (включая консультативную) женщин, инфицированных ВИЧ;
- 4) организация медицинской помощи и социальной поддержки больным ВИЧ, их семьям и окружающим.

К сожалению, как видно из вступительных замечаний к главе, добиться 100% эффективности каждого из направлений оказалось невозможным, и к

середине 90-х годов ВОЗ констатировала наличие в ряде регионов мира пандемии ВИЧ-инфекции. Не касаясь причин этого, укажем лишь, что (по второму направлению) пока проводят лишь серологическое обследование доноров крови. «Ложноотрицательные» результаты такого обследования могут быть обусловлены не только техническими ошибками, но и тем, что донор находится в «серонегативном» периоде заболевания. ПЦР с донорской кровью пока ни в одной стране мира не ставят. Из сказанного следует, что важным звеном в профилактике передачи ВИЧ (а также вируса цитомегалии, гепатита и др.) с кровью и ее препаратами является резкое ограничение показаний к гемотрансфузиям. Что касается перинатальной передачи, то ВИЧ-инфицированная женщина должна сама решать вопрос о предупреждении или прерывании беременности, и насильственное прерывание беременности недопустимо, так как при этом нарушаются права человека.

Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции у ребенка, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери, изложена выше (см. табл. 233). В конце прошлого века в Уганде апробирован более дешевый и более эффективный способ профилактики — назначение 200 мг невирипина однократно беременной в родах и новорожденному в течение первых 72 ч жизни 2 мг/кг [Marseille M., 1999].

Профилактику инфицирования в **медицинских учреждениях** обеспечивают строгим соблюдением санитарно-эпидемического режима. При этом необходимо помнить:

- Наибольшую опасность распространения ВИЧ представляют кровь и слюна.
- Максимальный риск — проникновение инфицированного материала через поврежденную кожу и слизистые оболочки. В связи с этим необходимо тщательно избегать случайных повреждений кожных покровов острыми инструментами.
- Все манипуляции с больными, а также работу с биологическими материалами от больного медицинские работники проводят в одноразовых резиновых перчатках и масках. Кроме того, необходимо соблюдать все меры предосторожности, предусмотренные при работе с больными вирусным гепатитом В.

Все медицинские работники, имеющие контакт с ВИЧ-инфицированными пациентами должны быть привиты против гепатита В.

- При повреждении кожных покровов необходимо немедленно обработать перчатки (70% спиртом, 3% хлорамином, спиртовым раствором хлоргексидина) и снять их, выдавить кровь из ранки, затем под проточной водой тщательно вымыть руки с мылом, обработать их 70% спиртом и смазать ранку 5% раствором йода. При загрязнении рук кровью следует немедленно обработать их тампоном, смоченным 3% раствором хлорамина или 70% спиртом, вымыть их двукратно проточной водой с мылом и насухо вытереть одноразовым полотенцем. Немедленно необ-

ходимо посоветоваться со специалистом по ВИЧ-инфекции и решить вопрос о химиопрофилактике (табл. 238).

- Если кровь попала на слизистые оболочки глаз, их следует сразу же промыть водой или 1% раствором борной кислоты.
- При попадании крови, слюны больного на слизистую оболочку носа необходимо обработать ее 1% раствором протаргола; на слизистую оболочку рта — прополоскать рот 70% раствором спирта или 0,05% раствором марганцовокислого калия или 1% раствором борной кислоты.
- Медицинских работников, имеющих раны на руках, экссудативные поражения кожи или мокнущий дерматит, на время отстраняют от ухода за ВИЧ-инфицированными пациентами и контакта с предметами для ухода.

Таблица 238

Профилактика ВИЧ-инфекции при риске парентерального инфицирования (Рахманова А. Г., 2000)

Степень риска заражения*	Объем химиопрофилактики
Высокая (тип 1)	Настоятельно рекомендуется
При глубоком колющем (иглой) или резаном (скальпель и т. д.) поражении, сопровождающемся кровотечением**	Комбинированная терапия обязательна в течение 4 нед и прием 3 препаратов — 2 ингибиторов обратной транскриптазы: азидотимидин 200 мг 3 раза в сутки; ламивудин 150 мг 2 раза в сутки и одного из ингибиторов протеазы: индинавир 800 мг 3 раза в сутки, скавинавир 600 мг 3 раза в сутки
Умеренная (тип 2)	Предлагается
При неглубоких поражениях с «капельным» отделением крови	Комбинированная терапия в том же режиме или с использованием в течение 4 нед 2 ингибиторов обратной транскриптазы
Минимальная (тип 3)	Желательна
При поверхностной травматизации кожи и слизистых оболочек или попадании биологических жидкостей на слизистые оболочки	Терапия азидотимидином в течение 4 нед или назначение двух ингибиторов обратной транскриптазы

* Учитывается ВИЧ-статус пациента, с кровью которого был контакт:

- при травматизации от бессимптомного пациента с высоким уровнем CD4+ Т-хелперов и пизкой вирусной нагрузкой (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) проводят химиотерапию по 3-му типу;
- при развернутой клинической картине заболевания, уровне CD4+ Т-хелперов ниже 500 в 1 мкл и/или вирусной нагрузке проводят химиопрофилактику по типу 1.

** Если у пациента до контакта не выявлено позитивной серологии и нет данных о его негативном серологическом тесте, предпочтителен экспресс-тест, поскольку его результаты станут известны уже в течение 1 ч. Стандартные серологические тесты могут отнять от 3 до 7 дней, но негативный ИФА обычно доступен в течение 24–48 ч. Если пациент имеет заболевание с острым синдромом ВИЧ-инфекции, то тестирование должно включать также измерение уровня ВИЧ РНК и ВИЧ ДНК.

- Обязательно тщательное мытье рук после снятия перчаток и индивидуальной одежды перед тем, как покинуть помещение, где проводят работу с потенциально инфицированным материалом.
- Госпитализацию больных СПИД и ВИЧ-инфицированных следует осуществлять так, чтобы предотвратить распространение инфекций, а также с учетом требований по содержанию больных с измененным поведением при поражении ЦНС.
- При лечении детей с ВИЧ-инфекцией необходимо применять интрузментарий и шприцы только одноразового использования.
- При загрязнении предметов обихода, постельных принадлежностей, объектов окружающей среды выделениями больного необходимо проводить обработку дезинфицирующими средствами (5,25% раствором гипосульфита натрия, 0,2% раствором гипохлорида натрия, этиловым спиртом).

К необходимым мероприятиям по борьбе с инфекцией относятся своевременное распознавание и госпитализация инфицированных больных в специализированные учреждения. Однако по мере нарастания количества ВИЧ-инфицированных госпитализация их по поводу любых интеркуррентных заболеваний лишь в специализированные стационары становится нереальной. При соблюдении элементарных правил предосторожности общение с ВИЧ-инфицированными и даже больными СПИДом является безопасным. ВИЧ-инфицированные дети и даже больные могут в период ремиссии посещать детские учреждения, школу. Семья сама должна решать, кому говорить о диагнозе ребенка. Во многих семьях боятся того, что станет известно о ВИЧ-инфицированности их детей и их самих. Важно обсудить с ними вопрос о том, кому следует знать о диагнозе. Медицинский персонал больницы должен тщательно соблюдать конфиденциальность. Для ребенка может быть благоприятным, если симпатизирующий ему и знающий о диагнозе учитель уделит ему повышенное внимание в случае отставания или пропуска занятий в школе по болезни. Некоторые семьи хотят, чтобы никто не знал о диагнозе и конфликт с врачом по этому поводу может привести к полному отказу родителей от помощи больницы. Медицинская помощь ребенку в случае ухудшения состояния является самым важным, а родители в дальнейшем сами придут к выводу о необходимости раскрытия диагноза какому-то кругу людей. Родители также, как правило, беспокоятся по поводу информации, которая может содержаться в карточке ребенка, передаваемой в школу, где тайна может быть не соблюдена.

Родители всегда стоят перед проблемой, когда сказать ребенку о его болезни. Не существует однозначных ответов на все эти сложные вопросы, и в каждом конкретном случае решение — индивидуальное. Таким родителям можно помочь, связав их с семьями, находящимися в аналогичной ситуации.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ ПРИ НЕ-ВИЧ-ИНФЕКЦИЯХ

(рекомендации Американской академии педиатрии,
Red book, 25-издание, 2000)

Медикамент	Показания	Дозы
1	2	3
Ацикловир (Зовиракс)	Генитальный герпес, первый эпизод	Внутрь: 1200 мг/сут в 3–5 приемов, 5–10 дней. Для детей: суточная доза при даче внутрь 40–80 мг/кг, разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (максимальная доза 1 г в сут); внутривенно — 15 мг/кг/сут в 3 инъекции, 5–7 дней.
	Генитальный герпес, рецидив	Внутрь: 1000–1200 мг/сут в 3–5 приемов в течение 5 дней
	Рецидивирующий генитальный и кожный (глазной) герпес у лиц с частыми рецидивами, длительной иммуносупрессивной терапией	Внутрь: 400–1200 мг/сут в 2–3 приема в течение нескольких месяцев (до 1 года)
	Любые формы герпеса (локальные, прогрессирующие, генерализованные) у иммунокомпромиссных пациентов	Внутривенно: 15–30 мг/кг/сут в 3 инъекции в течение 7–14 дней. Внутрь: 1000 мг/сут в 3–5 приемов, 7–14 дней
	Профилактика герпес-инфекции у иммунокомпромиссных пациентов, серопозитивных по герпес-инфекции	Внутрь: 600–1000 мг/сут в 3–5 приемов в течение периода риска. Внутривенно: 15–30 мг/кг/сут в 3 инъекциях в течение периода риска
	Герпетический энцефалит	Внутривенно: 30 мг/кг/сут в 3 инъекциях в течение 14 дней.
	Неонатальный герпес	Внутривенно: 60 мг/кг/сут в 3 инъекциях в течение 14–21 дня.
	Ветряная оспа у иммунокомпромиссных пациентов	Внутривенно: для детей до 1 года — 30 мг/кг/сут в 3 инъекциях, 7–10 дней, некоторые эксперты рекомендуют эту же дозу и для детей старше года; детям старше 1 года — 1500 мг/м ² в 3 приема, 7–10 дней.
	Herpes Zoster у пациента с нормальным иммунитетом	Внутривенно: то же, что и иммунокомпромиссным пациентам с ветряной оспой; Внутрь: 4000 мг/сут за 5 приемов, 5–7 дней детям старше 12 лет
Амантадин (Симметрел)	Грипп А: лечение и профилактика	Внутрь: у детей 1–9 лет — 5 мг/кг/сут в 1–2 приема; при массе тела более 40 кг — 200 мг/сут за 1–2 приема как для лечения, так и для профилактики
		Внутрь: 80 мг/кг/сут в 4 приема, 5 дней, максимальная суточная доза — 3200 мг.
Цидофовир	Цитомегаловирусный ретинит	Внутривенно: 5 мг/кг однократно с пробеницидом и гидратацией. Еженедельная поддерживающая доза 3 мг/кг однократно с пробеницидом и гидратацией

1	2	3
Фоскарнет (Фоскарвир)	Цитомегаловирусный ретинит при СПИДе	Внутривенно: 180 мг/кг/сут в 3 инъекциях, 14–21 день, далее 90–120 мг/кг 1 раз в день как поддерживающее лечение
	Герпетическая инфекция, резистентная к ацикловиру у иммунокомпромиссного пациента	Внутривенно: 80–120 мг/кг в 3 инъекциях до разрешения инфекции
Ганцикловир (Цитовен)	Цитомегаловирусный ретинит у иммунокомпромиссного пациента	Внутривенно: 10 мг/кг/сут в 2 инъекциях, 14–21 день и далее на период иммуносупрессии 5 мг/кг/сут в течение 5–7 дней в неделю
	Профилактика цитомегаловирусной инфекции у пациентов высокого риска	Внутривенно: 10 мг/кг/сут в 2 инъекциях в течение 1 нед, далее 5 мг/кг 1 раз в день в течение 100 дней
Рибавирин (Виразол)	Лечение респираторно-синцитиальной инфекции	Аэрозоль (ультразвуковой аппарат): 6 г растворяют в 300 мл стерильной воды (20 мг/мл) в течение 18 ч ежедневно в течение 3–7 дней или 6 г в 100 мл стерильной воды в течение двух часов 3 раза в день — более длительное лечение необходимо в этом случае
Римантадин (Флумадин)	Грипп А: лечение и профилактика	Дозы те же, что для амантадина; 100 мг дважды в день у детей с массой тела более 40 кг; оба препарата не разрешены для применения у детей до 1 года
Занамивир	Грипп А и В: лечение	Ингаляции: через специальный пластиковый ингалятор детям старше 12 лет по 10 мг дважды в день в течение 5 дней
Осельтамивир фосфат (Тамифлю)	Грипп А и В: лечение	Внутрь: для лиц старше 18 лет 75 мг дважды в день в течение 5 дней
Валацикловир	Генитальный герпес	Внутрь: для подростков 2 г в день, разделенные на 2 приема, в течение 7–10 дней
	Эпизодически рецидивирующий генитальный герпес	Внутрь: для подростков 1 г в день, разделенные на 2 приема, в течение 5 дней
	Ежедневная супрессивная терапия герпес-инфекции	Внутрь: для подростков 500–1000 мг в день, разделенные на 2 приема, в течение 1 года
Фамцикловир	Генитальный герпес	Внутрь: для подростков 750 мг в день, разделенные на 3 приема, в течение 7–10 дней
	Эпизодически рецидивирующий генитальный герпес	Внутрь: для подростков 250 мг в день, разделенные на 2 приема, в течение 5 дней
	Ежедневная супрессивная терапия герпес-инфекции	Внутрь: для подростков 250–500 мг в день, разделенные на 2 приема, в течение 1 года
Формивирисен	Цитомегаловирусный ретинит	Внутриокулярно: 1 флакон (330 мкг) инъецируется в стекловидное тело, повторяют каждые 2–4 нед

Примечания:

Дозы ацикловира, фоскарнета и ганцикловира должны быть снижены при почечной недостаточности.

Доза ацикловира при назначении внутрь не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Некоторые эксперты используют ганцикловир у иммунокомпромиссных больных с цитомегалическими поражениями желудочно-кишечного тракта и легких (с или без антицитомегаловирусного иммуноглобулина).

Для лечения ветрянки, помимо ацикловира, можно использовать валацикловир, фамцикловир и фоскарнет.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ

(рекомендации Американской академии педиатрии, Red book, 25-е издание, 2000)

Лекарство (аббревиатура) Торговое название	Дозы	Наиболее частые побочные эффекты
1	2	3
Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы		
Abacavir (прежде — 1592U89) (ABC)/ Ziagen . Препараты: педиатрический раствор 20 мг/мл; табл. 300 мг	Новорожденные: не назначают. Безопасность лечения детей 1–3 мес в дозе 8 мг/кг дважды в день изучают. Дети и подростки: 8 мг/кг дважды в день; максимальная доза 300 мг дважды в сутки. Взрослые: 300 мг дважды в сутки	Тошнота, рвота, головная боль, сыпь, анорексия, утомление, слабость, нечастые — 5% фатальные реакции гиперчувствительности (лихорадка, слабость, разбитость, тошнота, рвота, диарея, боли в животе и др.)
Didanosine (ddI) Videx . Препараты: педиатрический порошок для орального раствора (должен быть смешан с антацидами) 10 мг/мл; жевательные таблетки с буфером 25, 50, 100 и 150 мг; забуференный порошок для орального раствора 100, 167 и 250 мг.	Обычно используют в дозе 90 мг/м ² каждые 12 ч в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Новорожденные и дети до 3 мес: 50 мг/м ² под контролем фармакокинетики препарата. Дети: 90–150 мг/м ² каждые 12 ч (при поражениях ЦНС могут понадобиться большие дозы). Подростки и взрослые: при массе тела более 60 кг 200 мг дважды в сутки, а менее 60 кг — 125 мг дважды в сутки	Диарея, боли в животе, тошнота, рвота; нечастые — периферическая нейропатия, электролитные аномалии
Lamivudin (3TC) / Eplivir . Препараты: раствор 10 мг/мл; табл. 150 мг	Новорожденные: проходит клинические испытания доза 2 мг/кг каждые 12 ч; Дети: 4 мг/кг каждые 12 ч; Подростки и взрослые: 150 мг дважды в сутки	Головная боль, тошнота, рвота, слабость, диарея, кожные сыпи, боль в животе, нечастые — панкреатиты
Stavudin (d4T) / Zerit . Препараты: раствор 1 мг/кг; капсулы 15, 20, 30 и 40 мг	Новорожденные: проходят клинические испытания. Дети: 1 мг/кг каждые 12 ч (до массы тела 30 кг). Подростки и взрослые: масса тела 30–60 кг — 30 мг дважды в сутки; масса тела более 60 кг — 40 мг дважды в сутки	Головная боль, желудочно-кишечные расстройства, кожные сыпи; нечастые — периферические нейропатии, панкреатит
Zalcitabine (ddC) / Hivid . Препараты: сироп 1 мг/мл; табл. 0,375 и 0,75 мг	Новорожденные: не известно; Дети: 0,01 мг/кг каждые 8 ч; Подростки и взрослые: 0,75 мг три раза в сутки.	Головная боль, недомогание; нечастые — периферическая нейропатия, панкреатит, печеночные повреждения, кожные сыпи, язвы полости рта и пищевода, гематологические токсические эффекты
Zidovudine (ZDV, AZT) / Retrovir . Препараты: сироп 10 мг/мл; табл. 300 мг; раствор для внутривенных вливаний 10 мг/мл.	Обычная педиатрическая доза: внутрь 160 мг/м ² каждые 8 часов; прерывистая в/в инфузия 1–2 мг/кг каждые 4 ч; постоянная в/в инфузия 20 мг/м ² в час; Новорожденные: Внутрь 2 мг/кг каждые 6 ч; в/в 1,5 мг/кг каждые 6 ч; недоношенные: 1,5 мг/кг каждые 12 ч в первые 2 нед жизни и далее 2 мг/кг каждые 8 ч. Подростки и взрослые: 200 мг трижды в день или 300 мг дважды в день	Гематологическая токсичность, включая гранулоцитопению и анемию, головная боль; нечастые — миопатия, миозиты, гепатотоксичность
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Delavirdine (DLV) / Rescriptor . Препараты: табл. 100 мг	Новорожденные и дети: дозы не известны. Подростки и взрослые: 400 мг трижды в день	Головная боль, слабость, гастроинтестинальные осложнения, кожные сыпи

1	2	3
Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы		
Efavirenz (DMP 266)/Sustiva. Препараты: Капсулы 50, 100 и 200 мг	Не одобрен у детей до 3 лет. <i>Дети:</i> масса тела 10–15 кг — 200 мг, 15–20 кг — 250 мг, 20–25 кг — 300 мг, 25–32,5 кг — 350 мг, 32,5–40 кг — 400 мг, более 40 кг — 600 мг 1 раз в день. <i>Подростки и взрослые:</i> 600 мг однократно в день	Кожные сыпи, со стороны ЦНС (сомнолентность, бессонница, дремота, амнезия, нарушение концентрации внимания и мышления, депрессия и др.), повышение активности трансаминаз, тератогенность у приматов
Nevirapine (NVP)/Viramurine. Препараты: суспензия 10 мг/мл; табл. 200 мг	<i>Педиатрическая доза:</i> 120–200 мг/м ² каждые 12 ч (начальная доза 120 мг/м ² раз в сутки 14 дней и далее повышают при отсутствии токсических эффектов). <i>Дети с 3-месячного возраста:</i> 5 мг/кг 1 раз в сутки 14 дней и далее повышают дозу до 200 мг/м ² каждые 12 ч. <i>Подростки и взрослые:</i> 200 мг каждые 12 ч	Кожные сыпи (иногда тяжелые), седативный эффект, головная боль, диарея, тошнота; нечастые — подъем активности в крови печеночных ферментов, редко гепатит
Ингибиторы протеаз		
Indinavir/Crixivan. Препараты: капсулы 200 и 400 мг	<i>Новорожденные:</i> дозы не известны, ибо среди побочных эффектов — гипербилирубинемия. <i>Дети:</i> проходят клиническое изучение дозы 350–500 мг/м ² каждые 8 ч. <i>Подростки и взрослые:</i> 800 мг каждые 8 ч	Тошнота, боли в животе, у 10% асимптоматические гипербилирубинемии; нечастые — нефролитиаз (у 4%)
Nelfinavir/Viracept. Препараты: порошок 50 мг в мерной ложке и 200 мг в чайной ложке; табл. 250 мг	<i>Новорожденные:</i> проходит клинические испытания доза 10 мг/кг 3 раза в день. <i>Дети:</i> 30 мг/кг 3 раза в день. <i>Подростки и взрослые:</i> 750 мг трижды в день	Диарея, нечастые — астения, боли в животе, кожные сыпи
Ritonavir/Norvir. Препараты: оральный раствор 80 мг/мл; табл. 100 мг	<i>Новорожденные:</i> проходят клинические испытания. <i>Дети:</i> 350–400 мг/м ² каждые 12 ч (для уменьшения тошноты и других побочных эффектов начинают с дозы 250 мг/м ² каждые 12 ч и повышают дозу в течение 5 дней). <i>Подростки и взрослые:</i> 600 мг каждые 12 ч	Тошнота, рвота, диарея, головная боль, боли в животе, анорексия; нечастые — круговые парестезии, повышение активности печеночных энзимов в сыворотке крови
Saquinavir/Fortovase. Препараты: мягкие капсулы 200 мг	<i>Новорожденные:</i> дозы не ясны. <i>Дети:</i> проходит клиническое испытание доза 50 мг/кг трижды в день. <i>Подростки и взрослые:</i> 1200 мг трижды в день	Диарея, дискомфорт в животе, головная боль, тошнота; нечастые — кровоточивость у больных гемофилией, гипергликемия, сахарный диабет

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

АНТИБИОТИКИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: ИХ ДОЗЫ (МГ/КГ ИЛИ ЕД/КГ) И РИТМ ВВЕДЕНИЯ (Американская академия педиатрии, Red book, 25 издание, 2000)

Антибиотик	Путь введения	Дети 0-4 нед	Дети первой недели жизни		Дети 7 дней и старше	
		Масса тела менее 1200 г	Масса тела 1200-2000 г	Масса тела более 2000 г	Масса тела 1200-2000 г	Масса тела более 2000 г
Аминогликозиды						
Амикацин	В/В, В/М	7,5 каждые 18-24 ч	7,5 каждые 12 ч	7,5-10 каждые 12 ч	7,5-10 каждые 8 или 12 ч	10 каждые 8 ч
Гентамицин	В/В, В/М	2,5 каждые 18-24 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 8 или 12 ч	2,5 каждые 8 ч
Тобрамицин	В/В, В/М	2,5 каждые 18-24 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 8 или 12 ч	2,5 каждые 8 ч
Неомицин	Только per os	...	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч
Антистафилококковые пенициллины						
Метициллин	В/В, В/М	25 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 6 ч
Нафциллин	В/В, В/М	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 8 ч	25 каждые 8 ч	25-35 каждые 6 ч
Оксациллин	В/В, В/М	25 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 6 ч
Азтреонам	В/В, В/М	30 каждые 12 ч	30 каждые 12 ч	30 каждые 8 ч	30 каждые 8 ч	30 каждые 6 ч
Карбапенемы						
Имипинем/циластатин	В/В	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 8 ч	25 каждые 8 ч
Цефалоспорины						
Цефотаксим	В/В, В/М	50 каждые 12 ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8 ч	50 каждые 6 или 8 ч
Цефтазидим	В/В, В/М	50 каждые 12 ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8 ч	50 каждые 8 ч
Цефтриаксон	В/В, В/М	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50-75 каждые 24 ч
Клиндамицин	В/В, В/М, per os	5 каждые 12 ч	5 каждые 12 ч	5 каждые 8 ч	5 каждые 8 ч	5-7,5 каждые 6 ч
Эритромицин	per os	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 8 ч	10 каждые 6 или 8 ч
Метронидазол	В/В, per os	7,5 каждые 48 ч	7,5 каждые 24 ч	7,5 каждые 12 ч	7,5 каждые 12 ч	15 каждые 12 ч
Пенициллины						
Ампициллин	В/В, В/М	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 6 ч
Пенициллин G, еодный	В/В, В/М	25 000-50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 6 ч
Пенициллин G, прокаин	В/М	...	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч
Тикарциллин	В/В, В/М	75 каждые 12 ч	75 каждые 12 ч	75 каждые 8 ч	75 каждые 8 ч	75 каждые 6 ч
Ванкомицин	В/В, В/М	15 каждые 24 ч	10-15 каждые 12-18 ч	10-15 каждые 8-12 ч	10-15 каждые 8-12 ч	10-15 каждые 8 ч

Примечания:

В/В — внутривенно, В/М — внутримышечно; оптимальные дозы аминогликозидов и ванкомицина целесообразно подбирать, основываясь на определении их уровня в сыворотке крови, особенно у детей с очень низкой массой тела; дозы аминогликозидов могут зависеть от производителя, и необходимо сверять дозы с рекомендуемыми во вкладышах к упаковкам; пенициллины при стрептококковой В инфекции дают в дозах в 1,5–2 раза больших; цефтриаксон не назначают при гипербилирубинемиях и синегнойной инфекции; при менингитах пенициллины назначают в дозах вдвое больших; безопасность метронидазола для новорожденных не установлена.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПО ОКОНЧАНИИ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ

(Рекомендации Комитета по инфекционным болезням
Американской академии педиатрии; Red Book, 25 издание, 2000)

Препарат- Действующее начало (торговое название)	Способ применения	Доза на кг/сутки		Примечания
		Легкие или среднетяжелые инфекции	Тяжелые инфекции	
1	2	3	4	5
Аминогликозиды^а				
Амикацин (Амикин)	в/в, в/м	Не одобрен	15–22,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 15 мг/кг; максимум — 1,5 г)	30 мг/кг в 3 инъекциях рекомендуют некото- рые специалисты
Гентамицин (Гарамидин)	в/в, в/м	Не одобрен	3–7,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых такая же)	—
Канамицин (Кантрекс)	в/в, в/м	Не одобрен	15–22,5 мг в 2–3 инъекциях (суточная доза у взрослых 1– 1,5 г)	30 мг в 3 инъекциях рекомендовано неко- торыми специалистами
Неомицин (группа препара- тов)	только внутрь	100 мг в 4 приема	100 мг в 4 приема	Для некоторых кишеч- ных инфекций
Нетилимицин (Нетромицин)	в/в, в/м	Не одобрен	3–7,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых такая же)	—
Паромомицин (Гуматин)	внутри	30 мг в 3 приема (максимальная доза для взрослых 4 г)	Не одобрен	—
Тобрамицин (Небцин)	в/в, в/м	Не одобрен	3–7,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 3– 5 мг в 3 инъекциях)	Исследуют целесооб- разность у детей однократного введения в дозе 5–6 мг/кг каж- дые 24 ч
Азтреонам^б (Азактам)	в/в, в/м	90 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 3 г)	120 мг в 4 инъекциях (макси- мальная суточная доза у взрослых 8 г)	
Цефалоспорины^б				
Цефаклор (Цеклор)	внутри	20–40 мг в 2 или 3 приема (суточная доза у взрослых 750 мг — 1,5 г)	Не одобрен	Двойная суточная доза была эффективно использована для лечения острого среднего отита
Цефадроксил (Дурицеф, Утрацеф)	внутри	30 мг в 2 приема (максимальная суточная доза у взрослых 2 г)	Не одобрен	—

1	2	3	4	5
Цефазолин (Кефзол, Анцеф)	в/в, в/м	25–50 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 750 мг — 2 г)	50–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	—
Цефдинир (Омницеф)	внутри	14 мг в 1 или 2 приема (максимальная доза 600 мг в день)	Не одобрен	Недостаточная активность против резистентных пневмококков
Цефепим ^а (Максипим)	в/в, в/м	100–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрено для лечения менингитов
Цефиксим (Супракс)	внутри	8 мг в 1 или 2 приема (суточная доза для взрослых 400 мг)	Не одобрен	Диарея развивается у 10–15% леченных. Недостаточная активность против пневмококков, нечувствительных к пенициллину
Цефоницид (Моноцид)	в/в, в/м	20–40 мг в 1 инъекции (максимальная суточная доза для взрослых 2 г)	Нет данных	Не одобрено для детей
Цефоперазон (Цефобид)	в/в, в/м	100–150 мг в 2 или 3 инъекции (максимальная суточная доза для взрослых 4 г)	Нет данных	Не одобрено для детей
Цефотаксим (Клафоран)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 или 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	150–200 мг в 3 или 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 8–10 г)	Схема применения 300 мг/кг в 3 или 4 инъекциях была успешно использована для лечения менингитов
Цефотетан (Цефотан)	в/в, в/м	Не одобрено	40–80 мг в 2 инъекциях (максимальная суточная доза взрослых 6 г)	Не одобрено для детей
Цефокситин (Мефоксин)	в/в, в/м	80–100 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 3–4 г)	80–160 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	—
Цефлудоксим проксетил (Вантин)	внутри	10 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 800 мг)	Не одобрен	—
Цефпрозил (Цефзил)	внутри	15–30 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1 г)	Не одобрен	Дозировка 30 мг рекомендована для лечения острого среднего отита
Цефтазидим (Фортаз, Тазицеф, Тазидим, Фортум)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 3 г)	125–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 6 г)	Единственный цефалоспориин с активностью в отношении инфекции <i>Pseudomonas</i> , который одобрен для применения у детей
Цефтибутен (Цедакс)	внутри	9 мг в 1 прием (максимальная суточная доза для взрослых — см. вкладыш в упаковке)	Не одобрен	Недостаточная активность против резистентных пневмококков
Цефтизоксим (Цефизокс)	в/в, в/м	100–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 3–4 г)	150–200 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	—
Цефтриаксон (Роцефин)	в/в, в/м	50–75 мг в 1 или 2 инъекции (суточная доза для взрослых 2 г)	80–100 мг в 1 или 2 инъекции (суточная доза для взрослых 4 г)	Большие дозы одобрены для лечения пенициллинрезистентных пневмококковых менингитов

1	2	3	4	5
Цефуроксим (Зинацеф)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 инъекции (суточная доза для взрослых 2–4 г)	100–150 мг в 3 инъекции (суточная доза для взрослых 4–6 г)	Дозировка 200–240 мг рекомендована для лечения менингитов
Цефуроксим аксетил (Цефтин)	внутри	20–30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Более высокие дозы рекомендованы для лечения среднего отита
Цефалексин (Кефлекс)	внутри	25–50 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 1–4 г)	Не одобрен	—
Цефалотин (Кефлин)	в/в, в/м	80–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	100–150 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 8–12 г)	—
Цефредин (Анспор)	внутри	25–50 мг в 2–4 приема (суточная доза для взрослых 1–4 г)	Не одобрен	—
(Велоцеф)	в/в, в/м	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2 г)	100 мг/кг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–8 г)	—
Лоракарбеф (Лорабид)	внутри	30 мг (отиты) — 15 мг (другие показания) в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 800 мг)	Не одобрен	—
Хлорамфеникол (Хлоромидетин)				
пальмитат	внутри	Не одобрен	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Оптимальную дозировку определяют уровнем концентрации в сыворотке с окончательным подбором активной терапевтической концентрации
сукцинат	в/в	Не одобрен	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Используют только при серьезных инфекциях, так как часто после их применения развивается апластическая анемия
Клиндамицин (Клеоцин)	в/в, в/м	15–25 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 600 мг — 3,6 г)	25–40 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1,2–2,7 г)	Хорошая активность против анаэробов, особенно вида <i>Bacteroides</i> . Активен в отношении многих полирезистентных пневмококков
	внутри	10–20 мг в 3–4 приема (суточная доза для взрослых 600 мг — 1,8 г)	Не одобрен	Эффективен при отитах, вызванных полирезистентными пневмококками
Фторхинолоны				
Ципрофлоксацин (Ципро)	внутри	20–30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 0,5–1,5 г)	30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 1–1,5 г)	Не одобрено для применения пациентам моложе 18 лет. Однако при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными микробами, может быть назначен
	в/в	Не одобрен	20–30 мг в 2 инъекциях (суточная доза для взрослых 400–800 мг в 2 инъекциях)	

1	2	3	4	5
Карбапенемы				
Импинем ^{6*} (Примаксин)	в/в, в/м	40–60 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	60 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	С осторожностью может быть использован для лечения менингитов, так как возможны судороги
Меропенем ^{6*} (Меррем)	в/в	60 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 4 г)	80–120 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	Большие дозы используются для лечения менингитов
Макролиды				
Эритромицин (группа препаратов)	внутри	30–50 мг в 2–4 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Выпускают в основаниях в виде стеаратной, этилсульцилатной и эстолатной форм
	в/в	Не одобрен	15–50 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–4 г)	Применяют в длительных капельных вливаниях или медленных инфузиях в течение 60 мин или дольше. Может вызвать сердечную аритмию
Азитромицин (Зитромас, Сумамед)	внутри	5–12 мг/кг один раз в сутки (максимальная суточная доза для взрослых 600 мг)	Не одобрен	Отиты: 10 мг/кг в первый день, 5 мг/кг/сут оставшиеся 4 дня. Фарингиты: 12 мг/кг/сут в течение 5 дней
Кларитромицин (Биаксин)	внутри	7,5 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1 г)	Не одобрен	Недавно рекомендован для лечения <i>Haemophilus pylori</i> инфекции
Метенамина манделат (Манделамин)	внутри	50–75 мг в 3–4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	Не применяют у мпаденцев; рН мочи должна быть в пределах 5–5,5
Метронидазол (Флагил)	внутри	15–35 мг в 3 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Безопасность для детей не изучена
Нитрофурантоин (Фурададин)	внутри	5–7 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 200–400 мг)	Не одобрен	Не следует применять для мпаденцев; профилактическая доза 1–2 мг/кг/сутки в 1 прием
Пенициллины⁶				
<i>Пенициллины широкого спектра</i>				
Ампициллин (группа препаратов)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	200–400 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	Большие дозы рекомендуют для лечения менингитов
	внутри	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	Диарея возникает у 20% леченных
Ампициллин-сульбактам (Уназин) ^а	в/в	100–150 мг ампициллина в 4 инъекциях	200–400 мг ампициллина в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	Не одобрен для применения у детей
Амоксициллин (группа препаратов)	внутри	25–50 мг в 3 приема (суточная доза для взрослых 750 мг — 1,5 г)	Не одобрен	Большие дозы (80–90 мг в 2 приема) назначают при отитах, вызванных ленициллинрезистентными пневмококками
Амоксициллин-клавулат (Аугментин)	внутри	45 мг амоксициллина в 2–3 приема (суточная доза для взрослых 750 мг — 1,5 г)	Не одобрен	90 мг в 2 приема используют при отитах, вызванных полирезистентными пневмококками

1	2	3	4	5
Мезлоциллин (Мезлин)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–8 г)	200–300 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 12–18 г)	—
Пиперациллин ^а (Пипрацил)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–8 г)	200–300 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 12–18 г)	—
Пиперациллин/тазобактам ^а (Зосин)	в/в	Не одобрен	240 мг пиперациллина в 3 инъекциях	Не одобрен для применения у детей
Тикарциллин (Тикар)	в/в, в/м	100–200 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	200–300 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 12–24 г)	Содержит 5,2 мEq Na в 1 г
Тикарциллин-клавуанат (Тиментин)	в/в, в/м	100–200 мг тикарциллина в 4 инъекциях (4–8 г)	200–300 мг тикарциллина в 4 инъекциях (12–24 г)	—
<i>Пенициллины G и V^б</i>				
Пенициллин G, кристаллический K или Na соли (группа препаратов)	в/в, в/м	25 000–50 000 ЕД в 4 инъекциях	250 000–400 000 ЕД в 4–6 инъекциях	Большие дозы одобрены для лечения инфекционных поражений ЦНС
Пенициллин G, прокаин (группа препаратов)	в/в	25 000–50 000 ЕД в 1–2 инъекциях	Не одобрен	Противопоказан при аллергии к прокаину
Пенициллин G, бензатин (Бициллин, Пермапен)	в/в	Менее 27,3 кг: 600 000 ЕД; Более 27,3 кг: 1 200 000 ЕД	Не одобрен	В основном используют для предотвращения ревматической лихорадки при лечении и профилактике стрептококковой инфекции
Пенициллин G, калиевая соль (группа препаратов)	внутри	25 000–50 000 ЕД в 3 или 4 приема	Не одобрен	Различается по всасыванию; оптимально для применения небуферного пенициллина G не позже, чем за 1 ч до или через 2 ч после еды
Пенициллин V (группа препаратов)	внутри	25 000–50 000 ЕД в 3 или 4 приема	Не одобрен	Оптимально применять на пустой желудок
<i>Пенициллиназоустойчивые пенициллины^б</i>				Метциллин (оксациллин) — устойчивые стафилококки обычно устойчивы ко всем другим полусинтетическим антистафилококковым пенициллинам и синтетическим антистафилококковым цефалоспорином
Метциллин (Стафциллин)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–8 г)	150–200 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–12 г)	Интерстициальный нефрит (в т. ч. гематурия) встречается у 0–4% пациентов
Оксациллин (Простафлин, Бактоцилл)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	150–200 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–12 г)	—
Нафциллин (Юнипен, Нафцил)	в/в, в/м	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	150–200 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–12 г)	—
	внутри	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	Концентрация в сыворотке после приема внутрь меньше в сравнении с аналогичной после приема других применяющихся внутрь противостафилококковых препаратов

1	2	3	4	5
Клоксациллин (Тегонен, Клоксапен)	внутри	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	—
Диклоксациллин (Динален, Патоцил)	внутри	25–50 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Отличная концентрация в сыворотке после применения внутри
Рифампин (группа препаратов)	внутри	10–20 мг/кг в 1–2 приема (суточная доза для взрослых 600 мг)	20 мг/кг в 2 приема	Не следует использовать как монотерапию, за исключением назначения с профилактической целью
	в/в	10–20 мг/кг в 1–2 инъекции (суточная доза для взрослых 600 мг)	20 мг/кг в 2 приема	—
Сульфонамиды				
Сульфадиазин*	внутри, в/в	100–150 мг в 4 приема	120–150 мг в 4 приема	—
Сульфисоксазол (Гантрисин)	внутри, в/в	100–150 мг в 4 приема	120–150 мг в 4 приема	—
Тройные сульфонамиды (группа препаратов)	внутри	100–150 мг в 4 приема	120–150 мг в 4 приема	—
Триметоприм-сульфаметоксазол (Бактрим, Септра) и др.	внутри	8–12 мг триметоприма — 40–60 мг сульфаметоксазола в 2 приема (суточная доза для взрослых 320 мг триметоприм — 1,6 г сульфаметоксазола)	20 мг триметоприм — 100 мг сульфаметоксазола в 4 приема (для применения только при пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i>)	Для профилактики у пациентов с иммунодефицитом рекомендованная доза — 5 мг триметоприма — 25 мг сульфаметоксазола на кг/сут в 2 приема
	в/в	Не одобрен	8–12 мг триметоприма — 40–60 мг сульфаметоксазола в 4 инъекциях или 20 мг триметоприма — 100 мг сульфаметоксазола в 4 инъекциях (для лечения инфекций, вызванных <i>Pneumocystis</i>)	Применяйте в/в формы препарата, когда пероральные формы не могут быть использованы
Тетрациклины (группа препаратов)	в/в	Не одобрен	10–25 мг в 2–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Влияет на формирование и развитие зубов; используют только у детей 8 лет или старше в случаях, когда эффект от лечения больше риска и альтернативные препараты не эффективны или токсичны
	внутри	20–50 в 4 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	
Доксициклин (группа препаратов)	внутри, в/в	2–4 мг в 1–2 приема (суточная доза для взрослых 100–200 мг)	Не одобрен	Побочные эффекты аналогичны прочим препаратам тетрациклинов
Ванкомицин (Ванкоцин, Ванколед, Ванкор)	в/в	40 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых ¹ 1–2 г)	40–60 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых ¹ 2–4 г)	При менингитах дозу 60 мг/кг следует вводить не менее 60 мин; рутинное мониторирование концентрации препарата в сыворотке крови не является необходимым

Примечания:

- ^a Дозы для аминогликозидов могут отличаться от рекомендованных в зависимости от изготовителей (смотри вкладыш в упаковке препарата).
- ^b У пациентов с аллергией в анамнезе к пенициллину или к одному из его многочисленных представителей рекомендованы альтернативные препараты. В некоторых случаях могут быть использованы цефалоспорины или другие препараты класса β-лактамов. Однако эти препараты не могут быть использованы у больных с гиперчувствительностью немедленного типа (анафилаксией) к пенициллину, потому что от 5 до 15% пациентов с аллергией на пенициллины также имеют аллергию на цефалоспорины.
- ^c Не рекомендуют для использования у больных младше 12 лет.
- ^d Не рекомендуют для использования у больных младше 16 лет.
- ^e Пациентам с аллергией в анамнезе на пенициллин G или V должны быть проведены кожные пробы на чувствительность. Многие такие пациенты могут спокойно использовать пенициллин, так как только у 10% детей с таким анамнезом выявляют аллергию к пенициллину по кожному тестированию.
- ^f У взрослых суточную дозу делят на 2–4 дозы.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Тиамин, мкг	30	30	57,0	54,0	62,0	54,0	40,0	53,0	60,0	100,0	64,0	40,0	50,0	52,0	40,0	54,1	66,0	40,0	40,0
Рибофлавин, мкг	70	70	70,0	95,0	76,0	100,0	100,0	130,0	180,0	200,0	130,0	90,0	60,0	104,0	100,0	60,8	60,0	100,0	100,0
Пантотеновая кислота, мкг	—	—	466,0	340,0	504,0	340,0	300,0	260,0	250,0	500,0	370,0	300,0	300,0	208,0	300,0	338,0	320,0	300,0	320,0
Пиридоксин, мкг	—	—	57,0	41,0	62,0	60,0	40,0	44,0	50,0	80,0	60,0	50,0	40,0	39,0	40,0	40,6	40,0	40,0	50,0
Витамин В ₁₂ , мкг	—	—	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,37	0,2	0,2	0,41	0,15	0,2	0,1	0,2	0,2	0,37	0,2	0,16
Витамин С, мг	4,5	4,5	8,3	8,1	8,96	8,0	9,0	7,5	10,0	28,0	16,0	11,0	7,0	8,5	8,0	8,1	7,5	8,0	5,8
Кальциферол	0,002	0,002	0,0012	40,0	0,0013	40,0	47,0	49,0	80,0	96,0	51,0	70,0	41,8	57,0	44,0	40,6	43,0	51,0	43,0
	мг	мг	мг	МЕ	мг	МЕ													
Витамин Е	0,67	0,67	0,325	1,4	0,35	1,4	1,0	0,92	1,7	1,4	2,0	1,4	1,5	1,3	1,4	1,35	1,6	1,8	0,9
	мг	мг	мг	МЕ	мг	МЕ	мг	МЕ											
Витамин К, мкг	—	—	3,9	5,4	4,2	5,4	6,0	4,0	7,5	9,0	7,2	8,4	10,0	6,5	5,0	5,4	11,0	5,0	5,9
Биотин, мкг	—	—	1,4	2,0	1,5	2,0	1,7	1,6	1,2	3,0	2,5	1,5	5,0	1,0	1,5	2,0	5,0	1,5	1,6
Ниацин, мкг	240	260	923	680	994,0	680,0	400,0	460,0	450,0	1000	1000	700,0	800,0	390,0	400,0	676,0	850,0	400,0	540,0
Холин, мг	—	—	—	8,1	—	8,0	7,0	8,6	8,7	6,0	9,6	5,3	8,5	7,8	7,0	8,1	9,0	6,4	5,4
Инозитол, мг	—	—	—	—	—	3,4	—	6,6	29	3,0	—	3,2	—	—	3,5	11,5	5,0	3,2	3,2
Фолиевая кислота, мкг	—	—	4,7	10,8	5,0	10,0	10,0	5,9	45,0	48,0	29,0	42,0	10,0	10,0	10,0	10,8	11,0	10,0	6,5
Таурин, мг	—	—	+	4,1	—	4,0	—	—	5,1	5,5	—	—	—	4,6	4,6	4,06	3,8	4,5	5,8

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ, РАЗРЕШЕННЫЕ К МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ В РОССИИ

Препарат	Состав и эффект	Доза	Клиническое применение
1	2	3	4
1. Препараты микробного происхождения и их аналоги			
ИРС-19	Очищенный бактериальный лизат 19 штаммов наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей — вакцинальный эффект, препарат для местной иммунотерапии	Распыление аэрозоля по 1 дозе в каждую половину носа 2—5 раз в день в острый период инфекции и далее по 1 дозе 2 раза в день 2 нед	Рецидивирующие и вяло текущие синуситы, аденоидиты, хронический тонзиллит
Бронхо-мунал	Лиофилизированные бактериальные лизаты, 8 наиболее частых возбудителей респираторных заболеваний — стимулятор макрофагов ЖКТ, Т- и В-системы иммунитета за счет вакцинального эффекта	Детям назначают Бронхо-мунал П (содержит половинную дозу взрослых — 0,0035 г) по 1 капсуле 1 раз в день в течение 10—30 дней. Профилактический курс: 10 дней каждого месяца в течение 3 мес	Часто болеющие респираторными инфекциями дети
Рибомунил	Комплексный препарат, содержащий рибосомальные фракции бактерий, наиболее часто осложняющих течение ОРЗ (<i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Klebs. pneumoniae</i> , <i>Herp. influenzae</i> , <i>Strep. pyogenes</i>) и протеогликаны клеточной мембраны <i>Klebs. pneumoniae</i> — стимулирует Т- и В-лимфоидную систему, местный иммунитет, неспецифическую резистентность	3 таблетки одномоментно или 1 пакетик с гранулятом 1 раз в день (утром натощак) первые четыре дня недели в течение 3 нед первого месяца лечения и далее в течение 5 мес по 3 таблетки одномоментно или 1 пакетик с гранулятом 1 раз в день (утром натощак) первые четыре дня месяца	Дети, длительно и часто болеющие ОРЗ
Имудон	Лиофилизированная смесь 12 сухих бактерий — местный иммуностимулирующий эффект (активация фагоцитоза и синтеза IgA слюны) в стоматологии	Взрослым под язык 6—8 таблеток в сутки в течение 10—20 дней (таблетки рассасывать). Возможны повторные курсы 2—3 раза в год	Пародонтоз, альвеолярная пиорея, афтозный стоматит, глоссит, гингивит, декубитальные язвы
Рузам	Оригинальный отечественный препарат, разработанный под руководством А. Г. Чулалина из термофильного штамма <i>Staphylococcus aureus</i> — противаллергический и противовоспалительный эффект	Взрослым препарат вводят подкожно в разовой дозе 0,1—0,2 мл один раз в 7 дней. Лечебный курс — 10 инъекций	Бронхиальная астма, сезонный и круглогодичный ринит, atopический дерматит, крапивница, отек Квинке

1	2	3	4
Ликопид	Синтетический аналог минального компонента клеточной стенки бактерий — стимулятор активности макрофагов и отсюда Т- и В-системы иммунитета, фагоцитоза нейтрофилов	Детям 1–14 лет сублингвальные таблетки по 1 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды в течение 10 дней при хронических инфекциях носоглотки; 3 раза в день в течение 20 дней при хроническом гепатите и герпесе. При затяжных инфекциях у новорожденных 0,75 мг в течение 7–10 дней	Хронически текущие и рецидивирующие бактериальные и вирусные заболевания носоглотки, легких и других органов, лейкопения. Возможны повторные курсы через 10–14 дней
Нуклеинат натрия	Натриевая соль дрожжевой РНК грибов — стимулирует процессы регенерации и лейкопоз, активность макрофагов и отсюда Т- и В-системы иммунитета, фагоцитоза нейтрофилов	Принимают внутрь после еды. Детям до 1 года — по 5–10 мг на прием, от 2 до 5 лет — 15–50 мг, от 5 до 7 лет — по 0,05–0,1 г, от 8 до 14 лет — по 0,2–0,3 г 3–4 раза в день	Лейкопении, часто болеющие дети
Фюзафунжин (Биопарокс)	Циклогексадецилпептид, состоящий из регулярных последовательностей аминокислот и гидроксизовалеариановых кислот, получен из грибов и выделяется из мицелия гриба <i>Fusarium laterium</i> WR, штамм 437; антибиотик активный против грамположительных кокков, в том числе, метициллинрезистентных стафилококков, а также микоплазмы и легионеллы пневмонии, антивоспалительная активность	Назначают с 3-летнего возраста по 4 пероральные или 4 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день в течение 7–10 дней. Флакон с действующим раствором снабжен двумя насадками: насадкой для полости носа для лечения инфекций носа и пазух и насадкой для полости рта для лечения фарингеальной, ларингеальной и трахеальной инфекций. Дозатор Биопарокса доставляет порцию аэрозольного спрея, содержащую точную и постоянную дозу антибиотика	Местный антибиотик — с противовоспалительными свойствами для лечения заболеваний верхних дыхательных путей: ринитов, синуситов, ринофарингитов, фарингитов, тонзиллитов, состояний после тонзиллэктомии, ларингитов, трахеитов. Биопарокс действует только на поверхности слизистой оболочки, не проходя через эпителий, не попадая в системную циркуляцию. Может сочетаться с антибиотиками без риска лекарственного взаимодействия
2. Препараты растительного происхождения и другие адаптогены			
Иммунал	Сок эхиноцеи пурпурной — антистрессорное, активация энергообмена, неспецифической резистентности, стимуляция иммунитета и ЦНС, надпочечников, антибактериальное и антиоксидативное действие	По 1 капле на год жизни три раза в день в течение 1–3 мес	Часто болеющие дети, лейкопения, пищевые токсикоинфекции. Профилактически весной после перенесенной инфекции в течение 1–3 нед. Профилактически осенью у часто болеющих детей в течение 2–3 нед
Эхиноцея плюс	Экстракт листьев и корня эхиноцеи 50 мг и экстракт золотого корня 40 мг — эффект тот же	Детям по 1–3 капсулы в день до 10 дней с последующим перерывом 5 дней	То же
Экстракты родиолы розовой, левзеи, элеутерококка, настойки и экстракты лимонника китайского, аралии, женьшеня	Галеновые препараты указанных растений — эффекты те же	1 капля на год жизни за 30 минут до еды в течение 1–3 мес чередующимися курсами	Те же, чередующиеся курсы в сочетании с витаминно-минеральными комбинатами
Женьшень	Сухой экстракт — эффект тот же	Детям по 0,15 г 3 раза в день 10–14 дней	Те же + угнетение ЦНС

1	2	3	4
Женьшень медовый	Смесь порошка женьшеня и меда — эффект тот же	Желатиновые капсулы по 0,1 г три раза в день в течение 10–14 дней	Те же + угнетение ЦНС
Зостерин	Полисахарид растительной природы из морских трав — эффекты те же	1 г зостерина растворяют в воде и пьют однократно в сушке натошак в течение 10 дней	То же
Сафинор	Рибоксин 0,2 г, оротат калия 0,25 г, фловерин 0,5 г, сапарил (из аралии) 0,02 г — эффект тот же	По 1 порошку 2 раза в день в течение 1–14 дней	То же
Антиоксидант ОРС + пикногинол	95% экстракт из зерен винограда и коры карликовой сосны — антиоксидант, стабилизатор клеточных мембран и неспецифической резистентности, иммунитета	2 капсулы ежедневно дошкольникам и школьникам в течение 1 мес	Часто болеющие ОРЗ дети с паратрофией, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем
Смесь желудочных капель и экстракта элеутерококка (композиция А. И. Чистяковой)	4 части настойки валерианы, 3 части настойки полыни, 2 части настойки мяты, 1 часть настойки красавки + экстракт элеутерококка — стимуляция неспецифической резистентности, улучшение секреции, отделения желчи и функции ЖКТ	Слить оба раствора в равных частях; по 2 капли на год жизни 3 раза в день после еды в течение 3 мес	Часто болеющие дети, атопический дерматит с вторичной по отношению к патологии ЖКТ аллергией, дисбактериозом, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Не назначать при атопическом диатезе!
Апилак	Сухое вещество пчелиного маточного молочка — стимулятор неспецифической резистентности	Новорожденным 2,5 мг в свечах, детям старше 1 мес 5 мг в свечах, подросткам и взрослым таблетки по 10 мг 3 раза в день под язык в течение 7–14 дней	Профилактически у часто болеющих, гипотрофия, анорексия, астения
Апилактоза, апиликвирит	Пчелиное молочко с витаминами (апилактоза) или солодкой (апиликвирит) — эффект тот же	По 1 капсуле (0,25 г) 3 раза в день после еды 7–14 дней	То же
Прополис	Продукт жизнедеятельности пчел (пчелиный клей), содержащий эфирные масла, дубильные вещества — обладает противомикробной и противовирусной активностью, стимулирует неспецифическую резистентность, фагоцитоз, лейкопоз	По 1 таблетке (0,01 г) 3 раза в день после еды в течение месяца	Профилактически у часто болеющих детей, гепатопротектор
Пантокрин	Спиртovo-водный экстракт из рогов оленей — стимулятор неспецифической резистентности, ЦНС	По 1 капле на год жизни на прием 3 раза в день в течение 2–3 нед	Астеничные, вялые, часто болеющие дети

3. Препараты тимического происхождения и их аналоги

Тималин, тимомодулин	Препараты, полученные путем кислотного гидролиза из тимуса телят — способствуют восстановлению баланса субпопуляций и активности Т-лимфоцитов	Внутримышечно вводят взрослым по 5–20 мг, детям до года — 1 мг, 1–3 лет — 1,5–2 мг, 4–6 лет — 2–3 мг, 7–14 лет — 3–5 мг один раз в сушке в течение 3–10 дней или 1–2 инъекцию в неделю в течение месяца. При необходимости проводят повторный курс через 1–6 мес	Дети с лимфатико-гипопластической аномалией конституции, часто болеющие с доказанным угнетением Т-лимфоидной системы, радиационные ИДС
----------------------	---	--	--

1	2	3	4
Вилозен, Т-активин	Лиофилизированный диализат тимуса крупного рогатого скота, содержащий олигопептиды, аминокислоты, нуклеотиды — эффект тот же + тактивин стимулируют синтез интерферона, а вилозен подавляет продукцию IgE-антител, стимулирует Т-супрессоры	Содержимое ампулы вилозена растворяют в 2 мл воды и взрослым, и детям старшего возраста закапывают в каждую половину носа по 5–7 капель 5 раз в день в течение 14–20 дней. Тактивин вводят подкожно из расчета 40 мкг на 1 м ² поверхности тела или интраназально капельно 1–2 инъекции в неделю. Курс 5–7 инъекций	То же, изучают эффект вилозена при atopических болезнях; тактивин при atopических болезнях противопоказан
Имунофан, тимогексан	Гексапептид, синтетический производный гормона тимопоэтина — быстрая фаза эффекта (2–3 суток): дезинтоксикация, средняя фаза (3–10 сут): усиление фагоцитоза, медленная фаза (10 сут – 4 мес): нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета	Взрослым подкожно и внутримышечно, курсами по 8–10 инъекций в дозе 1 мл 1 раз в сутки через день при дифтерии, оппортунистических инфекциях (цитомегаловирусная, герпетическая, токсоплазмоз, хламидиоз, пневмоцистная), обширных ожогах, псориазе, бруцеллезе и др.	Профилактика и лечение ИДС разной этиологии, в том числе при первичном дефиците IgA, хроническом гепатите, в комплексном лечении у онкологических больных
Тимоген	Дипептид (Glu-Trp), выделенный из тималина — стимулирует экспрессию Т-у-1 и CD-антигенов на Т-лимфоцитах, стимулирует костный мозг	Внутримышечно или интраназально в течение 3–10 дней взрослым по 50–100 мкг (300–1000 мкг на курс), детям до 1 года — 10 мкг (2–3 капли), 1–3 лет — 10–20 мкг (3–5 капель), 4–6 лет — 20–30 мкг (5–7 капель), 7–14 лет — 50 мкг (8–10 капель). При необходимости повторный курс через 1–6 мес	ВТД с преимущественным угнетением клеточного иммунитета, профилактики инфекционных осложнений в постоперационном, постожоговом и посттравматическом периодах, при массивной химио- и антибиотикотерапии
Тимоглобулин	Лиофилизированный кроличий иммуноглобулин, специфически взаимодействующий с Т-лимфоцитами человека, угнетая их функцию	Вводят внутривенно по 1,5–5,0 мг/кг/сут в течение 5–10 дней. Перед введением тимоглобулина назначают антигистаминные препараты	Профилактика реакций отторжения при трансплантации органов, лечение синдрома «трансплантат против хозяина», апластическая анемия
4. Препараты костномозгового происхождения			
Миелопид	Пептидный препарат из культуры клеток костного мозга свиней и телят — стимулирует генерацию В-лимфоцитов, гуморальное звено иммунитета, фагоцитоз	Дозы у взрослых: внутримышечно 3–5 мг ежедневно в течение 3–5 дней	ВТД с преобладанием недостаточности гуморального звена иммунитета, лучевая миелодепрессия, профилактика гнойных осложнений при ожогах, обширных хирургических операциях, травмах
5. Цитокины и их синтетические аналоги			
<i>Колониестимулирующие факторы:</i>			
Граноцит (леногра-стим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — стимуляция миелопоэза и выхода лейкоцитов из костного мозга	150 мкг (192 млн МЕ) на 1 м ² поверхности тела или 5–7 мкг/кг/сут в течение 3–7 дней	Лейкопении различного происхождения с числом нейтрофилов менее 500 в 1 мкл

1	2	3	4
Лейкомакс (мологра-стим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — усиливает гемопоэз, экспрессию HLA II класса на моноцитах, синтез анти-тел, фагоцитоз	Внутривенно или подкожно — от 1 до 10 мкг/кг/сут в течение 7–10 дней. Максимальная суточная доза — 10 мкг/кг/сут	Лейкопения, в том числе при противоопухолевой терапии, инфекции, включая ВИЧ, цитомегалию, миеلودиспластические синдромы, апластическую анемию, трансплантацию костного мозга
Нейпоген (филгра-стим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — стимуляция миелопоэза и выхода лейкоцитов из костного мозга	Внутривенно или подкожно 5–10 (0,5–1 млн ЕД) мкг/кг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней	Лейкопении различного происхождения с числом нейтрофилов менее 500 в 1 мкл
<i>Интерфероны:</i>			
Интерфероны α -Альфаферон, Интерферон человеческий сухой, Вэллферон α -п1, Интрон А — α 2 β , Реальдирон — α 2 β , Реаферон — α 2 β , Реколин — α 2?, Роферон А — α 2а	Полученные из лейкоцитов человека (Альфаферон, Вэллферон, Интерферон сухой) или рекомбинантные (Интрон А, Реаферон, Реколин, Роферон А) — активируют макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиление представления антигена, выраженная противовирусная активность	Интерферон сухой после разведения закапывают в каждый носовой ход в первые часы заболевания при гриппе и ОРВИ по 3–4 капли каждые 15–20 мин в течение 3–4 ч, затем 4–5 раз в сутки 3–4 дня. Другие интерфероны вводят внутривенно по схемам при онкологических заболеваниях системы крови, саркоме Капоши, меланоме разных вариантах рака	При хроническом гепатите В подкожно, внутримышечно — 4,5 млн. МЕ (максимальная доза 7,5 млн МЕ/кв. м поверхности тела) 3 раза в неделю в течение 3–6 мес. При хроническом гепатите С — начальная доза 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес; поддерживающая доза — 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес
Виферон	Рекомбинантный интерферон α 2 β в сочетании с витаминами Е и С в терапевтически эффективных дозах — активирует макрофаги, В- и Т-системы иммунитета, усиление представления антигена	Ректальные свечи (Виферон-1 — 150 000 МЕ ИНФ, Виферон-2 — 500 000 МЕ ИНФ, Виферон-3 1 млн МЕ ИНФ в одной свече). Виферон-1 назначают детям до 7 лет, более старшим — Виферон-2. Виферон-3 назначают для лечения гепатитов. Обычно Виферон назначают по 1 свече 2 раза в день курсами по 5 дней. Курсы повторяют 2–3 раза с интервалами 5 дней.	Транзиторные ВТИД разной этиологии. При хронических вирусных гепатитах (детям до 7 лет Виферон-2, а после 7 лет — Виферон-3) назначают 10-дневный курс с последующим применением 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 6–12 мес. При ИТП — 10-дневный курс (Виферона-1 детям до 7 лет и Виферона-2 более старшим по 2 свече в сутки) и затем 3 дня в неделю в течение 1,5–6 мес
Интерфероны β -Бетаферон β -1b, Ребиф β -1a,	Рекомбинантные человеческие интерфероны — противовирусная активность, активация фагоцитоза, стимуляция синтеза лимфокинов	Взрослым от 2 до 8 млн МЕ подкожно (Бетаферон) или внутримышечно, или внутривенно (Ребиф) в течение 10 дней герпесе и до 6 мес при хроническом гепатите и волосатоклеточном лейкозе, рассеянном склерозе. Дозы для детей не оработаны	Рассеянный склероз, волосатоклеточный лейкоз, онкологические болезни, хронический гепатит В (более эффективно при хроническом гепатите В сочетание применение α и β -интерферонов

1	2	3	4
Интерферон γ	Рекомбинантный человеческий интерферон — активация Т-хелперов, естественных киллеров и цитотоксичности макрофагов, терапия инфекций, вызванных внутриклеточными микробами, опухолей	50–400 мкг/м ² поверхности тела в течение 10 дней	Наследственный хронический гранулематоз, висцеральный лейшманиоз, лепта, трипаносомоз, туберкулез, грибковые инфекции, меланома, разные виды рака, ВИЧ-инфекция
Интерлейкины — Интерлейкин (ИЛ) 1 β (Беталейкин)	Рекомбинантный ИЛ β -провоспалительный цитокин, восстановление миелодепрессивного состояния после радио- и химиотерапии	Вводят внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 15–17 нг/в течение 5 дней	Токсические миелодепрессии, Профилактические после обширных механических травм
Интерлейкин 2 (Ронлейкин)	Рекомбинантный человеческий ИЛ-2 — активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, коррекция субопуляционного баланса Th1 и Th2 хелперов, мононуклеарных фагоцитов, подавление гемопоэза в эритроидном и миелоидном ростках, активация эозинофилопоэза	Взрослым при сепсисе и тяжелых гнойно-септических инфекциях вводят внутривенно в дозе 250 000–1 млн МЕ (капельно за 4–6 ч в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) 2–3 раза с интервалом 48–72 ч. При хроническом гепатите С вводят внутривенно 500 000 МЕ 2–3 раза в неделю в течение 8 нед. Детям вводят 100 000–500 000 МЕ per os в 10–30 мл дистиллированной воды натощак при тяжелых диарейных заболеваниях в течение 2–3 дней	Гипореактивный сепсис, ВТИД при опухолях, СПИД, туберкулезе, иерсиниозе, гепатите С, деструктивном остром панкреатите, профилактика ВТИД на фоне лучевой или химиотерапии, послеоперационного, послеожогового. Есть положительный опыт применения ИЛ при переменном ПИД у детей раннего возраста (10 000 МЕ/кг/сут в течение 2 нед внутривенно)
Интерлейкин 10	Иммуносупрессор за счет торможения синтеза ИЛ-2, 1, 6, 8, ФНО, ИФН γ , но активует В-лимфоциты и НК-киллеры	10–25 мкг внутривенно	Лечение летального эндотоксического шока
6. Индукторы синтеза интерферонов			
Амиксин	Низкомолекулярный флуоренон — стимулирует синтез α -, β -, γ -ИНФ, продукцию IgA, IgG, IgM, восстанавливает соотношение субопуляций лимфоцитов	Взрослым внутрь после еды по 0,125–0,25 (1–2 табл.) в день в течение 2 дней и затем по 0,125 каждые 48 ч; курс лечения при гриппе — 1 нед, гепатите А — 2 нед, гепатите В — 3 нед, нейровирусных инфекциях — 3–4 нед, цитомегаловирусной, других герпетических, хламидийных инфекциях — 4 нед	Грипп, гепатиты, в том числе и хронические, цитомегаловирусная и другие герпетические инфекции, вирусные энцефалиты, бешенство, рассеянный склероз
Неовир	Низкомолекулярный синтетический (производное карбоксиметилакридон) индуктор синтеза ИНФ, обладающий антивирусным, антибактериальным и иммуностимулирующим эффектом	Вводят внутримышечно по 4–6 мг/кг массы тела через день; курс при хламидийной и других затяжных инфекциях 5–7 инъекций, при хронических вирусных гепатитах до 1 мес и более	Рецидивирующие и затяжные вирусные инфекции, в том числе герпетической и гепатитной группы, хламидийная инфекция и микозы, ВТИД разной этиологии

1	2	3	4
Циклоферон	Низкомолекулярный акридон — эффект тот же, что и амиксина	Взрослым вводят внутримышечно или внутривенно по 250 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней и затем через день. Базовый курс 5–10 инъекций. Детям разовая доза (она же суточная) — 4–6 мг/кг. Курсы повторяют через 2 нед. Внутрь — суточная доза 6–10 мг/кг	Цитомегаловирусная и другие герпетические инфекции, вирусные гепатиты, хламидийная инфекция, вирусные энцефалиты, хеликобактериоз стойкий к обычной терапии, ВТИД разной этиологии, ревматоидные и реактивные артриты
7. Синтетические и/или химически чистые препараты разных групп			
Дибазол	Препарат из группы имидазолов, адаптоген, стимулирует неспецифическую резистентность организма, синтез ИФН, фагоцитоз; оказывает сосудорасширяющее гипотензивное действие, стимулирует функции спинного мозга	Как иммуностимулятор назначают внутрь 2 раза в день в дозе 1 мг/кг в течение 14–21 дня	Профилактическое, но не лечебное действие в группе часто болеющих детей
Димефосфон	Ациклическое фосфорорганическое соединение — мембраностабилизирующее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксантное, антимутагенное и радиопротекторное действие	Внутрь, запивая водой 30–50 мг/кг (1 мл 15% раствора на 5 кг массы тела), 1–4 раза в сутки в течение 1–3 нед. Наружно в виде примочек с 15% раствором на 30–60 мин ежедневно до получения эффекта при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и суставов	Местно (15% раствор) при среднем экссудативном типе, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и суставов Внутрь — острые и рецидивирующие инфекции легких, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит, рахитоподобные болезни, наследственный энтеро-оксалурический синдром
Леакадин	Препарат карбомилазиридина — стимулирует макрофаги, Т- и В-лимфоциты, цитотоксичность NK-клеток и моноцитов	У взрослых вводят внутривенно 100–300 мг/м ² поверхности тела 1 раз в сутки в течение 10–15 дней	Часто болеющие дети
Левамизол (Декарис)	Препарат из группы имидазола — стимулирует функцию Т-лимфоцитов (преимущественно Т-супрессоров и фагоцитирующих макрофагов; изгоняет нематод	Как иммуностимулятор детям назначают внутрь по 2,5 мг однократно 1 раз в неделю в течение 8 нед	Часто болеющие дети
Метилурацил (Метацил)	Производное пиримидина — анаболическая и антикатаболическая активность, стимулирует процессы клеточной регенерации, фагоцитоз, миело- и эритропоэз	Внутрь во время или после еды: детям в возрасте от 3 до 8 лет — по 0,25 г, старше 8 лет — по 0,25–0,5 г 3 раза в день в течение 2–3 нед	Лейкопения, агранулоцитарная ангина, вяло заживающие раны, часто болеющие дети
Олифен	Препарат из класса полиоксариленов — антигипоксант, антиоксидант, стимулятор колониобразования в костном мозге, стимулятор активности моноцитов, в том числе и синтеза ИФН, антимутагенный эффект в лимфоцитах, стимулятор агрегации тромбоцитов	Внутрь после еды взрослым по 0,5–1,0 г 3 раза в день; детям по 0,25 г 3 раза в день в течение 5–14 дней	Синдром хронической усталости, в составе комплексной терапии при хронических заболеваниях (гепатиты, пневмонии, системы крови и др.), рецидивирующих бронхитах, у часто болеющих детей

1	2	3	4
Пентоксил	Производное пиримидина — эффекты те же, что и у метацила	Внутрь после еды детям до 1 года 0,015 г, 1–3 лет — 0,025 г, 3–8 лет — 0,05, 8–12 лет — 0,075, старше 12 лет — 0,1–0,15 г на прием 3–4 раза в день в течение 15–20 дней	То же
Полиоксидоний	N-окислированное производное полиэтиленпиперазина — активует макрофаги, повышает эффективность взаимодействия T- и B-лимфоцитов, активирует NK-клетки, детоксикант	Детям 0,1–0,15 мг/кг парентерально либо сублингвально (разводят в 0,6 мл воды) через день 5–15 раз	Профилактика и лечение любых хронических инфекций и ВИД разного генеза
Цитовир 3	2-бензил бензимидазола гидрохлорида (дибазол) — 0,02 г; монатриевая соль глутамил-триптофана (тимоген) — 0,0005 г; аскорбиновая кислота 0,05 г. Противовирусное средство (индуктор синтеза интерферона), действует, в частности, на T-клеточное звено иммунитета	Детям старше 6 лет и взрослым по одной капсуле 3 раза в день в течение 4 дней	Профилактика и раннее патогенетическое лечение гриппа А и В и других острых респираторных инфекций

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В США

(Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарств, Национальный институт здоровья, Red Book, 2000)

1. Первичные иммунодефициты
2. Болезнь Кавасаки
3. Педиатрические ВИЧ-инфекции
4. Хроническая B-лимфоцитарная лейкемия
5. Трансплантация костного мозга
6. Иммуноопосредованная тромбоцитопения
7. Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РОССИИ (Коровина Н. А. и соавт., 2000)

Заболевания, при которых применение иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащих преимущественно антитела класса IgG, достоверно эффективно (абсолютные показания).

1. Первичные иммунодефициты:

- Агаммаглобулинемия.
- Селективный дефицит IgG.
- Общая переменная иммунная недостаточность.
- Комбинированные иммунодефициты.
- Атаксия-телеангиоэктазия.
- Синдром Вискотта—Олдрича.

2. Приобретенные иммунодефициты:

- Гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе.
- СПИД.
- Аллогенная трансплантация костного мозга и других органов.

3. Иммунопатологические заболевания:

- Тромбоцитопеническая пурпура.
- Болезнь Kawasaki.

Заболевания, при которых применение иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащих преимущественно антитела класса IgG, вероятно эффективно (относительные показания):

- Синдром дефицита антител при злокачественных лимфомах и миеломной болезни.
- Тяжелые вирусно-бактериальные инфекции.
- Гипогаммаглобулинемия при энтеропатиях.
- Гипогаммаглобулинемия при нефротическом синдроме.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Изоиммунные и трансиммунные тромбоцитопении новорожденных.
- Миастения гравис.
- Буллезный пемфигоид.
- Нейропатии (мультифокальные).
- Коагулопатия с наличием антител к фактору VIII.
- Синдром антикардиолипидных антител.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (Коровина Н. А. и соавт., 2000)

Клинические показания	Группа иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ)	Торговые названия препаратов выбора
Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния Имунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Kawasaki)	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG	Интраглобин, Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения и др.
Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний	ИГВВ, содержащие антитела классов IgG и IgM	Пентаглобин
Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных новорожденных и грудных детей Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов	Специфические ИГВВ, содержащие антицитомегаловирусные антитела класса IgG	Цитотект
Новорожденные от матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунизации)	Специфические ИГВВ, содержащие антитела класса IgG против гепатита В	Гепатект
<p style="text-align: center;">Состояния, при которых применение иммуноглобулинов противопоказано:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA в плазме крови — Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения — внутримышечного или внутривенного) 		

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

ДОЗИРОВКИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ БАКТЕРИОФАГОВ (НИИДИ, Санкт-Петербург)

Название бактериофага	Способ и кратность введения (в день)	Дозы (возраст)				
		до 6 мес	6-12 мес	1-3 года	3-8 лет	старше 8 лет
Дизентерийный поливалентный	Per os (ж, т) 3 раза	5-10 мл	10-20 мл (1 т)	10-20 мл (1т)	20-30 мл(1-2 т)	30-40 мл(2-3 т)
	Per rectum*(ж, с) 1раз	0,5-1с	20-40 мл (1 с)	20-40мл (1 с)	40-60 мл (1 с)	40-60 мл (1 с)
Клебсиеллезный	Per os	3-5 мл	10-15 мл	10-15 мл	15-20 мл	20-30 мл
	Per rectum*	3-5 мл	10-15 мл	20 мл	20-30 мл	40-60 мл
Сальмонеллезный групповой ABCDE	Per os (ж, т) 2-3 раза	1,2 мл/кг	1,2 мл/кг (1 т)	1,2 мл/кг (1 т)	1,2 мл/кг (2 т)	1,2мл/кг (2 т)
	Per rectum*(ж) 1 раз	20 мл	30-40 мл	40-50 мл	40-50 мл	До 100 мл
Интести-бактериофаг	Per os (ж) 4 раза	10 мл	10-15 мл	15-20 мл	20-30 мл	20-30 мл
	Per rectum*(ж) 1 раз	20 мл	20 мл	40 мл	40-60 мл	40 - 60 мл
Коли, протейный и колипротейный	Per os (ж — 3р; т**—3-4 раза)	5-10 мл	10-15 мл	15-20 мл (0,5-1 т)	20 мл (1 т)	20 мл (2 т)
	Per rectum*(ж) 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40-60 мл	40-60 мл
Стафилококковый	Per os (ж, т) 2-4 раза	5-10 мл	10-15 мл	15-20 мл (1 т)	20-30 мл (1 т)	20-50 мл (1 т)
	Per rectum*(ж, с) 1 раз	20 мл (0,5 с)	20 мл (0,5 с)	40 мл (1 с)	40-60 мл (1 с)	40-60 мл (1 с)
Стрептококковый	Per os (ж) 3 раза	5-10 мл	10-15 мл	15-20 мл	20-30 мл	20-30 мл
	Per rectum*(ж) 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40-60 мл	40-60 мл
Пиобактериофаг («Пиополифаг»)	Per os (ж — 3 р; т — 3-4 раза)	5-10 мл	10-15 мл	15-20 мл (0,5 т)	20-30 мл (1 т)	40-60 мл (2 т)
	Per rectum* 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40-60 мл	40-60 мл

Примечания: ж — жидкий; т — таблетки; с — суппозитории.

* 1 ректальное введение заменяет 1 прием внутрь.

** Таблетки — колипротейный бактериофаг.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

КЛАССИФИКАЦИЯ МУКОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ (Учайкин В. Ф., Степанов А. Н., 2001)

Группы препаратов	Механизм действия	Генерическое/торговое название
1	2	3
Прямое действие		
Препараты, разрывающие полимеры секрета (муколитики)	Тиолитики — производные цистеина со свободной тиоловой группой — разрывают дисульфидные связи между гликопротеинами за счет свободной SH-группы	Ацетилцистеин Цистеин Метилцистеин Эгиплцистеин Месна
	Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи молекулы белка	Трипсин Химотрипсин Стрептокиназа Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза α-амилаза
Препараты, способствующие гидратации секрета (мукогидратанты)	Разные — на основе эфирных масел (эвкалиптовое, хвойное, тимьяна, камфоры и др.) используют в виде аэрозолей, паровых ингаляций и лечебных ванн для регидратации дыхательных путей: хорошо стимулируют отхаркивание, уменьшают раздражение слизистой оболочки и вязкость мокроты, оказывают антимикробный, противовоспалительный и обезболивающий эффекты	Бронхикум бальзам или лечебная ванна с тимьяном Эвкабал бальзам — эмульсия для ингаляций или местного применения
	Разные — способствуют внедрению воды в структуру секрета (слоя «золь»)	Неорганический йод* Гипертонические солевые растворы* Вода* Соли натрия и калия
Непрямое воздействие		
Препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (мукорегуляторы)	Производные цистеина с блокированной тиоловой группой восстанавливают физиологическое соотношение муцинов и нормализуют биохимический состав секрета за счет воздействия на внутриклеточные ферменты	Карбоцистеина лизиновая соль Карбоцистеин Степронин Летостеин
Препараты, изменяющие адгезию секрета (поверхностно-активные и разжижающие средства)	Производные алкалоидов усиливают продукцию сурфактанта, который снижает адгезию секрета за счет стимуляции альвеолярной секреции. Обладают также муколитическим эффектом, обусловленным деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон	Бромгексин Амброксол
	Другие, действие которых связано с притягиванием воды на поверхность секрета (в гелевом слое), его смягчением и снижением адгезии	Собрерол Натрия бикарбонат (местно)
	Антигистаминные средства блокируют H ₁ -рецепторы гистамина, что способствует уменьшению количества экссудата	Супрастин Тавегил Димедрол

1	2	3
Бронхорроики	Летучие бальзамы действуют либо посредством неспецифического раздражения, либо в результате явления гиперосмолярности, увеличивая транс-эпителиальную секрецию воды	Пинены Терпены Метаны Феноловые производные
Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (отхаркивающие, мукокинетики)	Разные — усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтику бронхов, способствуя продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выделению, этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез	Препараты термопсиса, алтея, солодки и некоторых других лекарственных растений Гвайфенезин Туссин Хлорид аммиака Натрия цитрат Натрия бензоат Терпингидрат
	Антигистаминные средства блокируют H ₁ -рецепторы гистамина, что способствует уменьшению количества экссудата	Супрастин Тавегил Димедрол
Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез	Бронхорасширяющие средства влияют на нейро-регуляцию железистой секреции	β ₂ -агонисты Антихолинергики
	Противовоспалительные средства способны сократить бронхиальную гиперсекрецию за счет общего противовоспалительного эффекта	Кортикостероиды

* Вода, гипертонические растворы, йодиды имеют много механизмов действия и поэтому могут быть отнесены к различным классам.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Абердина номограмма I, 398
Абеталипопротеидемия I, 806
Абта—Леттерера—Сиве болезнь II, 299
Агаммаглобулинемия II, 635
— лимфоцитарная II, 631
Агранулоцитоз летальный инфантильный II, 639
— хронический II, 640
Аденозиндезаминазы дефицит II, 631
Аденосинусобронхопневмопатии I, 338
Алактазия врожденная I, 640
Алкаптонурия (гомогентизурия) II, 480
Аллергические заболевания I, 448
— желудочно-кишечного тракта I, 536
— респираторные I, 37, 468
— реакции при бронхиальной астме I, 482
— типы и категории (схема) I, 469
Аллергия I, 448
— лекарственная I, 546
— на укусы насекомых I, 553
— пищевая I, 535
Альвеолит экзогенный аллергический I, 430
— идиопатический фиброзирующий I, 433
— токсический фиброзирующий I, 432
Альвеолярный микролитиаз I, 433
— протенноз I, 433
Амебиаз I, 702
Амилоидоз почек II, 156
Аминоацидурия II, 222
— при тубулопатиях II, 222
Ангионевротический отек (отек Квинке) I, 456; II, 643
Анемия (и) II, 243
— акантоцитоз II, 268
— алиментарные I, 252
— апластические и гипопластические приобретенные II, 254
— врожденная парциальная Блекфенна—Дайемонда II, 253
— гемолитическая II, 263
— наследственная сфероцитарная Минковского—Шоффара II, 264
— энзимопенические II, 268
— гипопластическая Фанкони I, 251, 634
— дефицитные I, 251; II, 259
— витамин Е-дефицитные II, 268
— железодефицитная I, 251
— мегалобластные II, 259
— дизэритропоэтические II, 258
— классификация II, 243, 245, 247
— ксероцитоз II, 268
— пиропойкилоцитоз II, 267
— постгеморрагическая острая II, 248
— хроническая II, 250
— при квашиоркоре I, 192
— рахите I, 237
— сидеробластные II, 259
— серповидно-клеточная II, 274
— с недостатком глутатионзависимых и других ферментов II, 268
— стоматоцитоз II, 268
— физиологическая младенцев II, 263
— эллиптоцитоз наследственный II, 266
— Эрлиха II, 254
Анкилостомидозы I, 736
Аномалии конституции I, 145
— лимфатико-гипопластическая I, 162
— экссудативно-катаральная I, 146
Антибиотики, дозы для детей II, 694
Антигистаминные препараты, дозы для детей I, 460
Анурия как осложнение нефрита II, 132
Аорта, коарктация II, 35
— стеноз устья II, 34, 84
Аортального клапана недостаточность II, 83
Аппневматоз I, 407
Апостематозный нефрит II, 197
Арахнодактилия (болезнь Марфана) II, 482
Ариаса—Люеца желтуха II, 495

- Аритмия сердечных сокращений II, 59
 — мерцательная II, 65
- Артериальный проток открытый II, 21
- Артериальный ствол общий II, 28
- Артрит хронический ювенильный II, 91
 — критерии диагностики II, 99
 — лечение II, 102
 — стилловский вариант II, 97
- Артонохидисплазия (синдром ногтей—
 коленной чашечки) II, 216
- Аска—Упмарка почка II, 215
- Аскаридоз I, 726
- Аспергиллез I, 505
- Аспириновая триада I, 493
- Астериксис I, 814
- Астма бронхиальная I, 479
 — алгоритм диагностики I, 500, 507
 — подбор терапии I, 509, 516
 — классификация I, 482, 483
 — клиника I, 495
 — лечение I, 506
 — патогенез I, 487, 494
 — распространенность I, 480
 — тяжесть, критерии I, 483
 — этиология I, 482
 — сердечная I, 504
- Астматический бронхит I, 498
 — статус I, 497
- Ателектаз I, 407
 — как осложнение бронхиальной аст-
 мы I, 500
- Атопический дерматит I, 461
- Атриовентрикулярный канал открытый
 II, 27
- Афибрипаземия II, 321
- Афибриногенемия II, 320
- Ацидоз канальцевый II, 224
 — почечный тубулярный II, 223
- Аэрозоли состав II, 324, 325, 330, 391, 427,
 510
- Б**
- Бактериофаги, дозы для детей II, 713
- Балантидиаз I, 702
- Бери-бери I, 211
- Биотиназы дефицит I, 213
- Биоэтика I, 91
- Блокады проводимости сердца II, 64
 — портального кровообращения I, 820
- Болезнь Аддисона II, 416
 — Андерсена II, 489
 — Абта—Летерера—Сиве II, 299
 — Бада—Киари I, 810, 822
 — Байлера I, 810, 817
 — Баррета I, 566
 — Берже II, 140
 — Бернгеймера—Зайтельберга II, 491
 — Брилла—Симмерса II, 306
 — бронхоэктатическая I, 421
 — Брутона II, 635
 — Верльгофа II, 328
 — Виллебранда II, 324
 — Вильсона—Коновалова I, 818
 — Вискотта—Олдрича II, 632
 — Вольмана I, 805
 — Ги—Гертера—Гейбнера (целиакия) I,
 654
 — Гирке II, 487
 — Гишпрунга I, 686
 — Гоше II, 491
 — Грейвса II, 400
 — Гуда II, 631
 — Гурлера II, 498
 — Дауна II, 458
 — Дерри II, 491
 — желчнокаменная II, 767
 — Заидгоффа—Яцкевича—Пильца II,
 491
 — Какки—Риччи II, 218
 — Квинке I, 456; II, 643
 — Краббе II, 491
 — Крона I, 703
 — Костмана II, 639
 — Кули II, 276
 — Леттерера—Сиве II, 299
 — лизосомные II, 496
 — Марфана II, 482
 — Мак—Ардла II, 489
 — Менкеса: мочи с запахом кленового
 сиропа (лейциноз) II, 479
 — кошачьей мочи (недостаточность го-
 локарбоксилазы) I, 213
 — Менестрие I, 674
 — Незелофа II, 631
 — Ниманна—Пика II, 494
 — Нормана—Ландинга II, 491

- Оврена (парагеомофилия) II, 320
 - Оменна II, 631
 - органов дыхания, классификация I, 303
 - Помпе II, 488
 - Розенталя (геомофилия C) II, 319
 - серповидно-клеточная II, 274
 - Слая II, 498
 - Сокольского—Буйо II, 78
 - Стюарта—Проуэра II, 320
 - сывороточная I, 453
 - Таруи II, 489
 - Таратынова (эозинофильная гранулема) II, 300
 - Тея—Сакса II, 492
 - Томсона II, 489
 - де Топи—Дебре—Фанкони II, 221
 - Уиппла I, 663
 - Фалло II, 31
 - Фанкони нефроптоз II, 217
 - Форбса—Кори II, 488
 - Хага II, 489
 - Хагемана II, 320
 - Хенда—Шюллера—Крисчена II, 300
 - Херса II, 489
 - Хартмана I, 214; II, 477
 - Ходжкина II, 302
 - Швахмана II, 641
 - Шенлейна—Геноха II, 343
 - язвенная I, 600
- Боль II, 563**
- Бронхи, неспецифическая гиперреактивность I, 485**
- Бронхиолит облитерирующий острый I, 331**
- хронический I, 333
 - острый I, 326
- Бронхит аспирационный I, 323**
- обструктивный острый I, 319
 - аллергический I, 468
 - острый простой I, 312
 - рецидивирующий I, 336, 342
 - обструктивный I, 319, 342
 - хронический I, 346
- Бронхопневмония I, 360**
- у детей дошкольного и школьного возраста I, 360
 - раннего возраста I, 361
- Бронхоэктазы врожденные и приобретенные I, 439, 421**
- Бруксизм II, 552, 561**
- В**
- Ваготония II, 528**
- Вазопатии II, 343**
- Вальсальвы маневр II, 63**
- Васкулит геморрагический II, 343**
- классификация II, 345
 - лечение II, 349
 - системный II, 120
- Верхних дыхательных путей обструкция I, 304**
- Вилочковая железа гипоплазия II, 633**
- критерии увеличения I, 166
- Висслера—Фанкони субсепсис II, 97, 109**
- Витамины (ы) зависимые болезни I, 213**
- группы В, побочное действие I, 210, 211, 213–215, 223
 - С, побочное действие I, 209, 213, 223
 - D, обмен в организме I, 228, 230
 - дефицитные состояния I, 206, 209–212
 - К, побочное действие I, 212, 224
 - РР, побочное действие I, 210, 214
- Витаминотерапия при гипотрофии I, 202**
- ВИЧ-инфекция I, 663**
- Волчанка системная красная II, 114**
- подобный синдром II, 115
- Воспитание I, 126**
- апатальное I, 105
 - жестокое обращение с ребенком I, 131
 - типы воспитания в семье I, 126
- Врожденный фиброз печени I, 821**
- дефицит лактазы I, 641
- Вролика тип несовершенного остеогенеза I, 244**
- Г**
- Галактоземия II, 484**
- Галкина—Чучалина эффект II, 768**
- Ганглиозидоз II, 492**
- Гастрит антральный I, 589**
- диагноз I, 591
 - лечение I, 595
 - острый I, 578
 - дифференциальный диагноз и лечение I, 594, 595

- распространенный (пангастрит) I, 589
- хронический I, 582
- Гастродуодениты диагноз I, 591
 - классификация I, 589
 - клиника I, 590
 - лечение I, 595
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь I, 560
- Гельминтозы, диспансеризация I, 750
 - классификация I, 724, 725
 - профилактика I, 749
- Гематурия при остром гломерулонефрите II, 129
 - доброкачественная семейная II, 135
 - при тромбоцитопатиях II, 339
- Гемоглобинопатии II, 273
- Гемоглинурия пароксизмальная почечная II, 269
- Гемодиализ при уремии II, 242
- Гемолитикоуремический синдром II, 353
- Гемолитические анемии II, 263
 - кризы II, 266, 275
- Гемосидероз легких I, 441
- Геморрагический васкулит II, 343
- Гемостаз физиология II, 309–312
 - клинические проявления нарушений II, 312
- Гемотрансфузионных осложнений риск II, 250
- Гемофилия II, 314
- Гемохроматоз I, 817
- Гепатит врожденный I, 783
 - хронический I, 790
- Гепатоз (ы) наследственные пигментные I, 802; II, 495
 - жировой I, 804
- Гепатопатии токсические I, 792, 796
- Гепатонепхромегалия гликогенная (болезнь Гирке) II, 487
- Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона) I, 618
- Гермафродитизм истинный II, 451, 449, 439
 - ложный женский II, 451, 440
 - — мужской II, 450, 440
- 11-гидроксилазы недостаточность II, 423
- 21-гидроксилазы недостаточность II, 422
 - пренатальная диагностика II, 425
- Гидронефроз II, 215
- Гийена—Барре нейропатия I, 454
- Гименолепидоз I, 738
- Гипербилирубинемии наследственные II, 495
- Гипервитаминоз I, 218
 - А I, 219
 - D I, 219
- Гиперинсулинизм II, 378
- Гиперлипидемия при нефротическом синдроме II, 153
- Гиперлипидемии семейные I, 806
- Гипертензия первичная легочная I, 444
 - портальная I, 812
- Гипертензия при остром нефрите II, 130
- Гипертермия I, 270
- Гипертонические состояния II, 73
- Гиперхолестеринемия при нефротическом синдроме II, 153
 - семейная I, 806
- Гиперфосфатазия I, 243
- Гиповитаминозы I, 206
- Гипогаμμαглобулинемия транзиторная II, 638
 - с повышением уровня иммуноглобулина M II, 635
- Гипогликемия при инсулинотерапии II, 376
- Гипогонадизм II, 430
- Гипопаратиреоз II, 411
- Гипоплазия почек сегментарная (болезнь Аска—Упмарка) II, 215
- Гипопластическая дисплазия почек II, 214
- Гипопневматоз I, 407
- Гипопротенемия при нефротическом синдроме II, 153
- Гипопитуитаризм врожденный гипоталамический и гипофизарный II, 384–386
 - приобретенный II, 385, 386
- Гипостатура I, 191
- Гипотиреоз врожденный II, 394
 - приобретенный II, 394
- Гипотонические состояния II, 76
- Гипотрофия I, 182
- Гиппократы пальцы (барабанные палочки) I, 421, 422
- Гипофосфатемия (фосфат-диабет) I, 241
- Гистидинемия II, 475

- Гистиоцитозы детские II, 298
 Гликогенозы II, 486
 Гликолипидозы II, 491
 Глицинурия II, 222
 Гломерулонефрит острый постстрептококковый II, 125
 - быстро прогрессирующий II, 143
 - и пиелонефрит, дифференциальный диагноз II, 201
 - хронический II, 163
 Гломерулопатия мембранозная II, 150
 Гломерулосклероз диабетический II, 368
 Глюкозурия почечная II, 220
 Глюкокортикоиды препараты 419
 - лечение недостаточности надпочечников II, 419
 Глютенэнтеропатия I, 654
 Гнейс I, 150
 Гомоцистинурия 478
 Гонад дисгенезия 445
 Гранулематоз хронический II, 640
 Грудь куриная (килевидная) I, 236
- Д**
- Дегидратация, клинические признаки I, 623, 624
 Дежардена точка I, 720
 Деонтология I, 64
 - педиатрическая I, 102
 Дерматит герпетический Дюринга I, 465
 Дерматомиозит II, 117
 Дети II, 27–31
 - анатомо-физиологические особенности органов внешнего дыхания I, 300
 - нормативы дуоденального зондирования I, 758
 - » желудочного зондирования I, 592
 - потребность в воде I, 179
 - » в белках I, 180
 - » в витаминах I, 180
 - » в минеральных веществах I, 180
 - нарушения сна II, 545
 - отравления II, 581
 - уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови I, 302
 Детоксикация II, 602
 Дефицит иммуноглобулина II, 638
 - йода I, 265
 - карнитина I, 195
 - меди I, 265
 - селена I, 266
 - транскобаламина II, 647
 - цинка I, 266
 Джейнвея пятна II, 52/
 Диабет бронзовый I, 817
 - несахарный II, 225, 365
 - нефрогенный II, 225, 220
 - сахарный II, 357
 - доклинический II, 362
 - лечение II, 369
 - MODY II, 360
 - почечный солевой II, 226
 Диагностика пренатальная адреногенитального синдрома II, 425
 - муковисцидоза II, 508
 - фенилкетонурии II, 472
 Диарей патогенез и виды I, 621
 - хроническая I, 633
 Диатез аллергический (атопический) I, 155
 - геморрагический II, 309
 - нервно-артритический I, 167
 Дисгенезия гонад II, 445
 Диспанкреатизм I, 723
 Дисгаммаглобулинемия II, 635
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови II, 531
 Диспепсия простая I, 631
 - функциональная I, 570
 Диспитуитаризм юношеский II, 380
 Дисплазия почек II, 214
 Дистрофия адипозо-генитальная II, 433
 - гепатоцеребральная (болезнь Вильсона) I, 818
 - ложная II, 437
 Дисхолия I, 761
 Диттриха пробки I, 421
 Дифиллоботриоз I, 740
 Дуоденит, лечение I, 595
 - формы I, 589
 - хронический I, 582
 Дыхательная недостаточность при острой пневмонии I, 356, 359
 - система, поражения аллергические и инфекционные I, 476
 Дыхательные пути верхние, заболевания аллергические I, 468

- острая обструкция I, 304, 307
- инородные тела I, 307

Ж

- Железодефицитные состояния I, 251
- Желтухи наследственные II, 495
- Желудок, секреторная функция I, 592
 - функциональные расстройства I, 570
 - язвы острые I, 610
- Желудочно-кишечные заболевания аллергические I, 661
- Желудочные капли I, 346; II, 706
- Желудочный секрет I, 592
- Желчевыделение, стимуляция лекарственными средствами I, 772
- Желчная колика I, 769
- Желчный пузырь
 - дискинезии I, 755
 - добавочный I, 780
 - и желчные протоки, пороки развития I, 777
 - инфекция I, 759, 760
- Желчные (желчевыводящие) пути, атрезия I, 777
 - дискинезии I, 755
 - заболевания I, 754
 - лечение I, 770
- Желчь, микроскопия I, 765
 - нарушения оттока I, 756
- Жировая дистрофия печени I, 804
 - инфильтрация печени I, 804; II, 368, 375

З

- Заблеваемость I, 61, 62, 64, 65
 - респираторная I, 65
- Задержка роста, дифференциальный диагноз II, 390
- Запоры у детей I, 680
- Здоровье I, 27, 28, 31
- Здоровье детей России II, 60
- Зоб диффузный токсический II, 400
 - простой II, 404
 - эндемический II, 407
 - профилактика II, 408
- Зондирование дуоденальное при холецистите I, 765
 - «слепое» при холецистите I, 774

И

- Иатрогенная I, 119
- Инсулин, препараты II, 369
 - лечение II, 369
 - осложнения II, 375
- Интерсексуализм без гермафродитизма II, 439
 - с гермафродитизмом II, 441
- Иминоглицинурия II, 222
- Иммунитет, клеточные и генетические основы II, 611
 - первичный иммунный ответ II, 622
- Иммуноглобулины для внутривенного введения II, 711–713
- Иммунодефициты вторичные II, 648
 - лечение II, 656
- Иммунодефицитные заболевания первичные II, 627
 - лечение II, 643
- Иммунологическая недостаточность первичная II, 627
- Иммуностимуляторы II, 704
- Инвалидность детская I, 66
- Инсулиноотерапия при сахарном диабете II, 369
- Интерлейкины II, 618
- Инфекции мочевыводящих путей II, 207
- Иридоциклит хронический II, 95
- История отечественной педиатрии I, 41

К

- Кайзера—Флейшера кольцо I, 818
- Кампилобактериоз I, 629
- Карбункул почки II, 197
- Кардиоmegалия гликогенная II, 488
- Кардиомиопатии II, 45
- Карнитина дефицит I, 195
- Кача точка I, 720
- Кашиноподальный спазм I, 249
- Квашиоркор I, 191
- Квишке отек I, 456
- Кератит при лимфатико-гипопластической аномалии конституции I, 165
- Кетле индекс II, 382
- Кетоацидоз диабетический II, 365
- Кетоз II, 365
- Кишечные паразиты и холецистит I, 761
- Коагулопатии наследственные II, 314

- Коарктация аорты II, 35
 Киселя—Джонса критерии диагностические ревматизма II, 84
 Коллагеновые заболевания II, 91
 — лечение II, 102
 Колит хронический I, 697
 — язвенный неспецифический II, 697
 Кома диабетическая II, 366
 — ацетонемическая I, 169
 — кетоацидотическая II, 366, 373
 — гиперосмолярная II, 366, 375
 — лактатацидотическая II, 366, 375
 — лечение II, 373
 — печеночная I, 814
 — — экзогенная (вторичная) I, 815
 — — эндогенная (первичная) I, 815
 — уремическая азотемическая, неотложная помощь II, 235, 242
 — шкала Глазго II, 597
 Комплемент, дефекты II, 641
 Конечности, изменения при рахите I, 236, 238
 Конституция, аномалии I, 145
 Консультирование медико-генетическое II, 510
 Конъюнктивит, фликтенулезный при лимфатико-гипопластической аномалии конституции I, 165
 Кости, ломкость врожденная I, 243
 Краниотабес I, 235
 Крапивница и отек Квинке I, 456
 Красная волчанка системная II, 114
 — подобный синдром II, 114
 Крипторхизм II, 438
 Кровотворный аппарат, заболевания II, 243
 Круп II, 304
 Ксантинурия II, 223
 Ксантоматоз II, 298
 Куришмана фибриллы I, 421
- Л**
- Лактазы недостаточность I, 640
 Лангерганса клетки II, 361, 359
 Ларингит аллергический II, 474
 Ларингомалиция I, 437
 Ларингоспазм при спазмофилии I, 249
 Ларинготрахеит стенозирующий острый I, 304
 — дифференциальный диагноз I, 306, 307, 323
 Ларопа панизм II, 389
 Легкие, абсцессы I, 382
 — агенезия и аплазия I, 435
 — буллы I, 381
 — гигантские I, 382
 — гипоплазия I, 435
 — деструкция стафилококковая I, 370, 381
 — лечение легочно-плевральных осложнений I, 394
 — дренажное положение для сегментов I, 428
 — кисты I, 435, 437
 — начальные воспалительные изменения при пневмонии I, 353
 — поражения при ревматизме II, 80
 — секвестрация I, 439
 — туберкулез I, 426
 Легочная артерия, стеноз II, 30
 Легочное сердце хроническое (синдром) I, 424
 Легочные инфильтраты преходящие (эозинофильная пневмония) II, 506, 727
 — осложнения пневмонии I, 381
 Лейкоз (ы) I, 278
 — острый лимфобластный I, 278
 — миелобластный I, 278
 — хронический миелолейкоз, взрослый тип II, 295
 — ювенильный тип II, 294
 Лейкозогенез, влияние перинатальных факторов II, 278
 Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа) II, 479
 Леффлера комплекс II, 506
 Либермана—Луина пятна II, 52
 Лизосомные болезни II, 496
 Лимитдекстриноз (болезнь Форбса—Кори) II, 488
 Лимфогранулематоз II, 302
 Линия Элиса—Соколова—Дамуазо I, 412
 Липопротеины, наследственные дефекты обмена I, 806
 Лихорадка I, 269
 — клиника I, 278

- лечение I, 282
 - патогенез I, 272, 273
 - субфебрильная длительная I, 289
 - этиология I, 270
 - Ломкость костей врожденная I, 243
 - тип Вролика I, 244
 - тип Лобштейна I, 244
 - Лозера зоны перестройки кости I, 240
 - Люста феномен I, 249
 - Люткенса сфинктер I, 755
 - Лямблиоз I, 751
- М**
- Мальабсорбция I, 634
 - Маразм I, 193
 - Мастурбация I, 552
 - Медь-дефицитные состояния I, 265
 - Марфана болезнь I, 482
 - Межжелудочковая перегородка, дефекты II, 24
 - Межпредсердная перегородка, дефекты II, 23
 - Мегалобластная анемия II, 259
 - Микроангиопатии диабетические II, 368
 - Миокардиодистрофия II, 46
 - Микролитиаз альвеолярный II, 443
 - Микропенис II, 422
 - Микстура Марфана I, 578
 - Минералокортикостероиды, препараты II, 419
 - Миокард, расстройства автоматизма II, 60
 - возбудимости II, 61
 - проводимости (блокады) II, 64
 - энергетически-динамическая недостаточность (синдром Хегглина) II, 67
 - Миокардит идиопатический (Абрамова—Фидлера) II, 45
 - критерии диагностики II, 48
 - ревматической этиологии II, 43
 - ревматический II, 80
 - Мирици сфинктер II, 755
 - Митральный клапан, недостаточность II, 82
 - стеноз II, 83
 - Мокрота при бронхоэктатической болезни I, 421
 - Молочный струп I, 150
 - Мориака синдром II, 375
 - Мочевыводящих путей инфекции II, 207
 - Мочекаменная болезнь II, 179
 - Моча, запах кошачьей мочи I, 213
 - запах кленового сиропа II, 479
 - Муковисцидоз I, 445; II, 500
 - Мукополисахаридозы II, 497

Н

- Надпочечники, гиперплазия коры врожденная вирулизирующая II, 421
 - недостаточность коры острая II, 420
 - хроническая II, 416
- Нанизм гипоталамический, гипофизарный II, 384
 - примордиальный II, 390
- Наследственные заболевания почек, классификация II, 213
 - легких I, 440
 - хромосомные болезни, ферментопатии II, 456
- Нейролейкемия II, 284
- Нейрогенный мочевой пузырь II, 191, 206
- Нейротоксикоз II, 376
- Нейроциркуляторная дисфункция II, 518
- Нейтропении наследственные II, 639
- Ненасыщенных жирных кислот дефицит I, 194
- Нестерова классификация ревматизма II, 80
- Нефрит диффузный II, 125
 - острый нестрептококковый II, 134
 - постстрептококковый II, 125
 - интерстициальный II, 170
 - наследственный II, 218
- Нефроз липоидный II, 148
- Нефрозо, и нефритоподобные синдромы наследственные II, 213
- Нефролитиаз II, 179
- Нефроптоз семейный ювенильный II, 217
- Нефропатии дизметаболические II, 174
 - уратные II, 176
- Нефротический синдром врожденный II, 146
 - вторичный при амилоидозе II, 147
 - генуиный II, 148
 - клиническая картина II, 150
 - лечение II, 158

Нимагша—Пика синдром (болезнь) II, 494

О

Обмен витаминов, нарушения врожденные I, 213

— пигментный при хроническом гепатите I, 797

— триптофана нарушения II, 477

— углеводный и липидный при хроническом гепатите I, 798

Одди сфинктер I, 755

Ожирение II, 377

— гипоталамическое II, 379

— конституционально-экзогенное II, 379

— симптоматическое II, 379

Оксалоз (врожденная гипероксалурия) II, 175

Оксигенотерапия при пневмонии I, 390

Олбрайта остеодистрофия II, 414

Олигонефрония II, 216

Олигурия при остром гломерулонефрите II, 129, 230

Описторхоз I, 746

Оротацидурия II, 262

Ослера узелки II, 52

Остеогенез несовершенный I, 243

Остеопатии почечные канальцевые I, 240
— рахитоподобные I, 240

Остеопатриоз I, 243

Отек ангионевротический I, 456; II, 643

Отеки при остром диффузном гломерулонефрите II, 127

— нефротическом синдроме II, 150

Отравления у детей II, 581

Отхаркивающие средства I, 316

Ошибки врачебные I, 122

Офтальмопатия эндокринная II, 402

П

Пангастрит I, 589

Панкреатит острый I, 708

— хронический I, 717

Панкреонекроз I, 712

Паранефрит II, 197

Паратрофия I, 203

Педиатрия I, 20

— история I, 41

— клиническая I, 30

— научная I, 33

— профилактическая I, 20

— современное состояние в России I, 60

— социальная I, 35

— экологическая I, 37

Пеллагра I, 210

Периартерит узелковый II, 120

Перикардит II, 55

— адгезивный II, 58

— гнойный II, 56

— ревматический II, 81

— сухой (фибринозный) II, 56

— экссудативный II, 57

Перипневмоническая борозда при рахите I, 235

Печень, жировая дистрофия I, 804

— заболевания хронические I, 782

— классификация I, 782

— нарушение белоксинтезирующей функции при хроническом гепатите I, 797

— экскреторной функции при хроническом гепатите I, 798

— стимуляция желчеобразования лекарственными средствами I, 772

— цирроз I, 809

Пиелит и пиелостит II, 207

Пиелонефрит II, 186

Пикфлоуметр I, 501

Пилородуоденит, гастродуоденит I, 582

Пилороспазм I, 618

Пилоростеноз I, 615

Пиопневмоторакс I, 384

Плеврит I, 409

— гнойный I, 384, 413

— серозный I, 411

— сухой (фибринозный) I, 410

Пневмония I, 348

— вирусная I, 351, 374

— вызванная палочкой Александра—Пфейффера (гемофильная палочка) II, 351, 371

— синце-зеленого гноя I, 372

— диагноз I, 385

— затяжные (рецидивирующие) I, 349, 403

— с локализацией в средней доле I, 403

— интерстициальная I, 349, 367

- классификация I, 349
- клебсиеллезная I, 371
- крупозная (острая долевая) I, 349, 364
- легионеллезная I, 351, 374
- микоплазменная I, 350, 351, 372
- орнитозная I, 350, 351, 373
- осложнения I, 375, 381
- острая I, 348
- диагноз I, 385
- лечение I, 387
- в стационаре I, 387, 390
- на дому I, 388
- очаговая I, 354, 360
- патогенез дыхательной недостаточности I, 356
- пневмококковая I, 351, 369
- пневмоцистная I, 351, 374, 395
- профилактика I, 402
- сегментарная I, 349, 363
- стафилококковая I, 351, 370, 394
- средства специфической терапии I, 392
- стрептококковая I, 351, 370
- токсическая, лечение I, 396
- эозинофильная (синдром Леффлера) I, 506
- этиология I, 350
- хламидийная I, 350, 351, 373
- хроническая I, 417
- и бронхоэктатическая болезнь (ячеиние) I, 427
- Пневмоторакс как осложнение бронхиальной астмы I, 500
 - стафилококковой деструкции легких I, 384
 - спонтанный I, 415
- Пневмоцеле (буллы) I, 381
- Побочные действия витаминов I, 210, 211, 213, 223
 - антибиотиков I, 393
 - цитостатиков II, 289
- Пол, выбор при гермафродитизме II, 452
- Поллиноз II, 532
- Полиартрит ревматический II, 80
 - ювенильный ревматоидный II, 91
- Поливитаминовые препараты I, 216
- Поликистозная болезнь II, 217
- Полиурия при сахарном диабете II, 362
 - при пессахарном диабете II, 392
- Половое развитие, задержка (гипогонадизм) II, 430
 - преждевременное II, 426
- Пороки развития бронхиальной системы, легких I, 435
 - почек II, 213
 - сердца врожденные II, 15
 - лечение и диспансерное наблюдение II, 38
 - показания к операции II, 41
- Почечная недостаточность острая II, 228
 - хроническая II, 238
- Почечные заболевания наследственные II, 213
- Почечный тубулярный ацидоз I, 242; II, 223
- Почечных сосочков некроз II, 197
- Почка «инфекционная» II, 186
 - дисплазия врожденная II, 213
 - кистоз 217
- Прививки профилактические I, 21
 - календарь I, 22, 23, 25
 - противопоказания I, 23, 24
- Приступы Морганьи—Эдемса—Стокса II, 64
- Протеинурия, олигурия и цилиндрурия при нефротическом синдроме II, 152
 - ортостатическая I, 156
 - при остром гломерулонефрите II, 129
- Противовоспалительные нестероидные средства II, 104
- Противоядия II, 603
- Псевдогипоальдостеронизм (синдром потери солей) II, 226
- Псевдогипонатриемия II, 414
- Психология больного ребенка I, 125
 - влияние медицинского персонала I, 142
 - внутренняя картина болезни I, 134
 - информация о болезни I, 139
 - сопутствующие психотравмирующие обстоятельства I, 140
- Пуринопуриндезаминаза, дефицит II, 631
- Пурпура идиопатическая тромбоцитопеническая II, 328
 - при болезни Шенлейна—Геноха II, 343

Р

- Развитие половое преждевременное гетеросексуальное II, 426
- изосексуальное II, 426
 - неполное II, 428
- Рахит I, 224
- диагноз I, 238
 - клиника I, 235
 - лечение I, 244
 - патогенез I, 228
 - прогноз I, 247
 - профилактика I, 247
 - этиология I, 225
- Рахитические браслеты, четки I, 235, 236
- Рахитический кифоз I, 236
- Рахитоподобные заболевания I, 240
- Рвота ацетонемическая I, 169
- невропатическая I, 577
 - функциональная I, 576
- Ревматизм (болезнь Сокольского—Буйо) II, 78
- диагностические критерии активности II, 84
 - диспансерное наблюдение II, 90
 - классификация II, 80
 - клиника II, 79
 - лечение II, 87
- Респираторный дистресс-синдром взрослого типа I, 377
- Ретикулярная дисгенезия II, 632
- Рефлюкс дуоденобилиарный I, 762
- желудочно-пищеводный I, 560
 - лоханочно-почечный и пузырно-мочеточниковый II, 188
 - нефропатия II, 191
 - эзофагит I, 564
- Риниты аллергические I, 472, 478
- при острых респираторных вирусных инфекциях, лечение I, 314
- «Родимчик» (ларингоспазм) I, 249
- Рост низкий II, 387
- задержанный II, 387
- Рота пятна II, 52
- Ротавирусная инфекция I, 627
- С**
- Сахаразы, недостаточность I, 646
- Свертывание крови внутрисосудистое диссеминированное (ДВС-синдром) II, 351
- при геморрагическом васкулите II, 345
 - — лечение и профилактика II, 355
- Свищи артериовенозные I, 440
- трахеопищеводные II, 439
- Селен-дефицитные состояния II, 266
- Сердечная недостаточность II, 67
- лечение II, 71
- Сердечно-сосудистая система, изменения при гломерулонефрите II, 130
- при пневмонии II, 354, 380
- Сердечно-сосудистые заболевания приобретенные II, 44
- Сердечные шумы функциональные II, 66
- Сердце, легочное I, 424; II, 47
- пороки врожденные II, 15
 - без нарушения гемодинамики II, 37
 - с обеднением большого круга кровообращения II, 34
 - малого круга кровообращения II, 29
 - с обогащением малого круга кровообращения II, 20
 - показания к операции II, 41
- Симпатикотония II, 528
- Симптом алмазоподобного окна I, 422
- Аллгрова II, 417
 - Бамбергера I, 423
 - Баццели I, 413
 - Бергмана I, 711
 - Вильямса I, 411
 - Воскресенского I, 763
 - Гейбнера I, 385
 - Георгиевского—Мюссе I, 763
 - Гольцкпехта—Якобсона I, 408
 - Грекова I, 763
 - Грете I, 401
 - Гротта I, 719
 - Губергрица (зона) I, 712, 720
 - Дежардена (точка) I, 720
 - Ервела—Ланге—Нильсона I, 173
 - Зольвегера II, 218
 - Карплуса I, 413
 - Кача (точка) I, 720
 - Кера I, 759, 763
 - Керте I, 711

- Кохера II, 401
- Лепиле I, 763
- Маслова I, 249
- Мейо—Робсона (точка) I, 712, 720
- Менделя I, 759, 763
- Мерфи I, 759, 763
- Ортнера I, 759, 763
- Розенбаха II, 401
- Френкеля I, 711
- Харитоновна I, 763
- Хувера I, 412
- Шкоды I, 413
- Шоффара (треугольник) I, 720
- Штельвага II, 401
- Щеткина—Блумберга I, 759
- Эрба I, 249
- Яблокова I, 404
- Яновского I, 413
- Синдром абдоминальный при ревматизме II, 81
 - геморагическом васкулите II, 348
 - Абта—Леттерера—Сиве II, 299
 - адреногенитальный (Уилкинса) I, 787; II, 421
 - Алажилля I, 787
 - Альпорта II, 218
 - Альстрема II, 381
 - Апо—Ресселе I, 763
 - аноризма II, 432
 - атаксии-телеангиоэктазии (Луи-Бар) II, 633
 - Аэrsa I, 444
 - Бабинского—Фрелиха II, 433
 - Бадда—Киари I, 810, 822
 - Барде—Бидля II, 381, 434
 - Барттера II, 227
 - Бернара—Сулье II, 337, 340
 - Блума II, 634
 - Брутона II, 635
 - Бурке I, 637
 - Бушке II, 114
 - Вейла—Маркезани II, 483
 - Вербрайика I, 763
 - Вильмса—Кемпбелла I, 438
 - Вильямса I, 411
 - Вискотта—Олдрича II, 632
 - внезапной смерти I, 172
 - Вольфа—Паркинсона—Уайта II, 63
 - Гассера (гемолитико-уремический) II, 354
 - «лысых» лимфоцитов II, 631
 - Гуда II, 631
 - Гудшасчера I, 443
 - Гурлера II, 498
 - Дауна (болезнь) II, 458
 - Дебре—де Топи—Фанкони II, 221
 - Дебре—Фибингера (сольтеряющая форма адреногенитального синдрома) II, 422
 - Ди Георге II, 633
 - Жильбера II, 802; II, 496
 - Жозефа II, 222
 - Зольвегера II, 218
 - Золлингера—Эллисона I, 611
 - Имерслунд—Гресбска I, 215
 - Иценко—Кушинга II, 382
 - Каллмена II, 434
 - Картагенера I, 440
 - Клайнфельтера II, 433, 464, 446
 - Кнаппа—Комровера I, 214; II, 477
 - Костмана (болезнь) II, 639
 - Кригера—Найяра II, 495
 - Крювелье—Баумгартнера I, 820, 822
 - Ландольта II, 337
 - Лайселла I, 551
 - Лайтвуда I, 242
 - легочного сердца I, 424
 - Леффлера I, 506
 - Леша—Найхена I, 169; II, 178
 - Лоу II, 227
 - Лоренса—Муца II, 218, 434
 - Луи-Бар II, 633
 - Мак-Кьюна—Олбрайта II, 429
 - мальабсорбции в кишечнике I, 634
 - Марото—Лами (болезнь) II, 498
 - Мартина—Белла II, 465
 - Марфана II, 482
 - Маркьяфавы—Микели II, 269
 - мегаполиса II, 262
 - Мея—Хегглина II, 332
 - Мирици I, 763
 - Мойнигана I, 606
 - монорхизма II, 433
 - Моркио (болезнь) II, 498
 - Мунье—Куна I, 437
 - Незелофа II, 631

- нефротический первичный II, 146
- погтей—коленной чашечки II, 216
- Олбрайта II, 414
- Патау II, 461
- Пирсона—Штоддарта I, 637
- потери солей II, 226
- портальной гипертензии II, 818
- Поттер II, 214
- Прадера—Вилли II, 381, 434
- приобретенного иммунодефицита (СПИД) II, 663
- Раидю—Ослера I, 436; II, 343
- пролапса митрального клапана II, 67
- раздраженного кишечника II, 688
- Рейно II, 112
- Рея I, 807
- Романо—Уорда I, 173
- Сандифера I, 564
- Санфилиппо (болезнь) II, 498
- Свайера II, 445
- Слая II, 498
- смерти внезапной I, 172
- Сомоджи II, 376
- Стивенса—Джонсона I, 551
- Тернера (Шерешевского—Тернера) II, 442, 463
- трисомии X (47,XXX) II, 464
- Уиттерхарншейдта II, 522
- Уотерхауса—Фридериксена II, 420
- Фабри II, 491
- Фанкони II, 217
- фертильных свиухов II, 433
- Хаммена—Рича II, 433
- Хайнера I, 506, 539
- Хантера II, 498
- Хегглина (энергетически-динамическая недостаточность миокарда) II, 67
- Хенда—Шюллера—Крисчена (ксантоматоз) II, 298
- хромосомы X фрагильной (ломкой) II, 465
- хронического легочного сердца I, 424
- Целлвегера I, 787
- Чедиака—Хигаси—Штейнбринка II, 634
- Швахмана—Даймонда II, 637
- Швахмана (болезнь) II, 641
- Шейе (болезнь) II, 498
- Шелдона—Рея I, 637
- Шерешевского—Тернера II, 442, 463
- Эдвардса 462
- Элерса—Данлоса II, 335
- Эстрена—Дамешека II, 251
- Якша—Гайема II, 237
- Синуситы аллергические II, 473
- Синусовая аритмия II, 60
 - тахикардия и брадикардия II, 60
- Склеродермия II, 111
- Скорбут I, 209
- Скрофулюс (золотуха) I, 165
- Слизистые оболочки, поражение при экссудативно-катаральной аномалии конституции I, 150
- Смертность I, 59
 - младенческая I, 59, 60
 - неонатальная II, 59
- Соединительной ткани болезнь смешанная II, 119
- Соколова—Дамуазо линия (Элиса—Соколова—Дамуазо) I, 412
- Соматотропин, лечение II, 389
- Сон, нарушения у детей II, 545
 - ортодоксальный II, 545
 - парадоксальный II, 545
- Сосуды крупные, транспозиция полная II, 27
- Спазмофилия I, 248
- Спейсеры I, 511
- Спленомегалия тромбофлебитическая I, 819
- Спленэктомия II, 334
- Стиллерский вариант ревматоидного артрита II, 97
- Стокса воротник I, 413
- Стоматит герпетический I, 557
 - грибковый II, 556
- Строфулюс I, 150
- Стул белковый I, 205
 - голодный I, 195
 - мучнистый (углеводный) I, 205
 - мыльно-известковый I, 188
- Субсепсис Висслера—Фанкони II, 97
- Судороги при токсической пневмонии, лечение I, 397
 - фебрильные I, 279

Сулковича проба II, 221, 248
 Сурфактант, дефицит при пневмонии I, 354
 Сфероцитоз наследственный II, 264
 Сфингомиелинолипоидоз (болезнь Ниманна—Пика) II, 294
 Сфинктер Люткенса I, 755
 — Мирици I, 755
 — Одди I, 755
 Сывороточная болезнь I, 453

Т

Талассемия II, 276
 — большая болезнь Кули II, 276
 Таратынова болезнь (эозинофильная granulема) II, 300
 Тахикардия пароксизмальная II, 62
 Телархе II, 429
 Телеангиоэктазии II, 343
 Тениаринхоз I, 741
 Тениоз I, 742
 Тернера синдром (Шершевского—Тернера синдром) II, 442
 Тетания рахитическая I, 248
 Теза—Сакса форма амавротической идиотии II, 492
 Тимус, признаки увеличения I, 155, 156
 Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный) II, 408
 — острый II, 410
 — подострый вирусный II, 410
 Тиреотоксикоз II, 401
 Тиреотоксический криз II, 403
 Токсикоз при пневмонии I, 376
 — лечение I, 396
 Токсокароз I, 730
 Толстой кишки дискинезии I, 688
 Трансплантат против хозяина, реакция II, 645
 Транспозиция магистральных сосудов полная II, 27
 Траубе пространство I, 413
 Трахеобронхомалация I, 438
 Трахеобронхомегалия I, 437
 Трахеопатия аллергическая I, 474
 Треугольник Горланда I, 412
 — Грокко—Раухфуса I, 412
 Трехстворчатого клапана атрезия II, 33
 Триптофан, нарушение обмена II, 477

Трисомии X синдром II, 464
 Трихипеллез I, 734
 Трихоцефаллез I, 731
 Тромбгеморрагический синдром II, 351
 Тромбоцитопатия II, 335
 — Гланцманна II, 336
 Тромбоцитопеническая пурпура II, 327
 — тромботическая II, 353
 Труссо феномен II, 249
 Тубулопатии как причина сочтанных поражений почек и костей II, 220
 — наследственные II, 220
 — проявляющиеся как аномалии скелета II, 220
 — с ведущим синдромом полиурии II, 225
 — с нефролитиазом II, 226

У

Углеводы, нарушенное всасывание (мальабсорбция) I, 648, 649
 Уотерхауза—Фридериксена синдром II, 420
 Уролитиаз (мочекаменная болезнь) II, 179

Ф

Фабри ангиокератома II, 491
 Фагоциты, количественные и качественные дефекты II, 639
 Фалло болезнь (триада, тетрада, пентада) II, 31
 Фанкони анемия гипопластическая II, 251
 — нефронофтиз II, 217
 Фарингопатии аллергические II, 474
 Фасциолез I, 748
 Фенилкетонурия II, 469
 Феохромоцитома II, 74
 Ферментопатия I, 640, 654
 Ферментотерапия при гипотрофии I, 202
 Фиброз печени врожденный I, 821
 Фиброзластоз эндокардиальный II, 45
 Фитотерапия при бронхитах острых I, 316
 — обструктивных I, 325
 — рецидивирующих I, 340
 — запорах I, 688
 — гастритах хронических I, 599
 — гломерулонефритах хронических II, 168

- мочекаменной болезни II, 186
- неспецифическом энтероколите хроническом I, 707
- пиелонефрите II, 204
- панкреатите хроническом I, 723
- пневмонии острой I, 390
- затяжной I, 406
- холецистите хроническом I, 773
- экссудативно-катаральной аномалии конституции I, 153

Фосфат-диабет I, 241; II, 220

Фруктоземия II, 489

Х

Хаммена—Рича синдром I, 433

Хартнапа болезнь I, 214; II, 477

Хашимото тиреоидит II, 408

Хвостека феномен лицевой II, 249

Хегглина синдром (энергетически-динамическая недостаточность миокарда) II, 67

Хенда—Шюллера—Крисчена синдром (ксантоматоз) II, 298

Хежманского—Пудлака синдром II, 335

Хлорома II, 284

Ходжкина болезнь (лимфогранулематоз) II, 302

Холестаз I, 794

- причины у детей первых месяцев жизни I, 788

Холецистохолаангит I, 754, 760

- диспансерное наблюдение I, 775
- и кишечные паразиты I, 761
- острый I, 759
- хронический I, 760
- диагноз I, 764
- эхографические признаки I, 766
- лечение I, 770

Хондродистрофия I, 243

Хорея II, 81

Хромосомные болезни II, 456

Хэма кислотный тест II, 258

Ц

Целиакия (болезнь Ги—Гертера—Гейбнера) I, 654

Церамидолигозидозы II, 491

Цереброзидоз (болезнь Гоше) II, 491

Цилиндрурия при остром гломерулонефрите II, 130

- нефротическом синдроме II, 153

Цинга I, 209

Цирроз печени I, 809

Цинк-дефицитные состояния I, 266

Цистатиопурия II, 478

Цистинурия II, 223, 479

Цистит II, 209

- хронический II, 210

Цистицеркоз II, 742

Цитокины II, 618

Цитостатики, схемы сочетания при остром лейкозе и побочные эффекты II, 288, 289

Ч

Чедиака—Хигаси синдром II, 634

Череп, изменения при рахите II, 235

Чесотка I, 465

Ш

Шарко—Лейдена кристаллы I, 421

Швахмана синдром II, 641

Шейе синдром (болезнь) II, 498

Шияйа весы I, 602

Шенлейна—Геноха болезнь (капилляротоксикоз) II, 343

Шерешевского—Тернера синдром II, 442, 463

Шермана парадокс II, 465

Шок анафилактический I, 448

- инфекционно-токсический I, 375

Шоффара треугольник I, 763

Шумы сердечные пульмональные II, 66

- систолические функциональные II, 66
- митральные II, 66
- экстракардиальные II, 66

Э

Эдвардса синдром II, 462

Эзофагит острый I, 559

- хронический II, 564

Эйтопия II, 528

Экзема детская (атопический дерматит) I, 461

- мокнущая (влажная) I, 464

- герпетическая Капоши I, 464
 - сухая (себорейный дерматит) I, 464
 - Экзофтальм II, 401
 - Эклампсия (ангиоспастическая энцефалопатия) как осложнение нефрита II, 132
 - Экстрасистолия органического происхождения и функциональная II, 61, 62
 - Эмфизема бронхиолоэктатическая Лишке I, 445
 - легочная семейная I, 444
 - врожденная долевая I, 438
 - интерстициальная, медиастинальная и подкожная при бронхиальной астме I, 500
 - медиастинальная прогрессирующая I, 383
 - Эйзенменгера комплекс II, 26
 - Эндокардит ревматический II, 81
 - септический (бактериальный) II, 51
 - Элитрит хронический I, 665
 - Энтеробиоз I, 732
 - Энтеропатический акродерматит I, 651
 - Энтеропатия экссудативная I, 673
 - Энурез ночной II, 555, 561
 - Энцефалопатия портосистемная I, 814–816
 - Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова) II, 300
 - Эпидемиология в педиатрии I, 34
 - Эпиглоттит I, 308
 - Эритема анулярная II, 81
 - Эритродермия десквамативная Лейнера–Муссу–Хилла I, 465
 - Эритроциты, генез различных типов анемий II, 243
 - недостаточность Г-6-ФД, пируваткиназы и других ферментов II, 269
 - Эстрена–Дамешка анемия II, 251
 - Этика медицинская I, 70
 - православная I, 71
 - Эхинококкоз I, 744
- Я**
- Язвенная болезнь I, 600
 - Якша–Хайема анемия I, 237