

БОЛЕЗНИ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Том 1

Витебск

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Под редакцией И.М. Лысенко

БОЛЕЗНИ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

**ПОСОБИЕ
В 2-х ТОМАХ
ТОМ 1**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся специальности 1-790101 «Лечебное дело»

**Витебск
Издательство ВГМУ
2015 год**

УДК 616-058.86(07)
ББК 57.3я73
Б 79

Р е ц е н з е н т ы:

Коллектив 2-й кафедры детских болезней УО «ГрГМУ»
Жерносек В.Ф., заведующий кафедрой педиатрии ГУО «БелМАПО», профессор

Лысенко, И.М.

Б 79 Болезни детей старшего возраста. Пособие. В двух томах. Т.1. / И.М. Лысенко, В.И. Новикова, Г.К. Баркун, О.В. Семенова, Л.Н. Журавлева, О.Н. Мацук, Е.Г. Асирян, Л.И. Жукова, Т.М. Рябова, О.В. Матющенко, Е.Г. Косенкова, Н.Ф. Нищаева. - Витебск: ВГМУ, 2015.- 220 с.

ISBN 978-985-466-745-4

В пособии «Болезни детей старшего возраста» представлены болезни детей старшего возраста, которые наиболее часто встречаются в педиатрической практике. В нем представлены методы обследования детей в разные возрастные периоды, симптомы и синдромы основных заболеваний, алгоритмы диагностического поиска. При создании учебного пособия авторами использованы современные средства представления визуального материала, включающие схемы, рисунки, фотографии, что определяет высокую эффективность пособия в качестве материалов для самоподготовки.

Пособие предназначается для студентов лечебных, медико-профилактических, стоматологических факультетов медицинских ВУЗов, интернистов.

УДК 616 -058.86(07)
ББК 57.3я73

© Лысенко И.М., Новикова В.И.,
Баркун Г.К., Семенова О.В.,
Журавлева Л.Н., Мацук О.Н.,
Асирян Е.Г., Жукова Л.И., Ря-
бова Т.М., Матющенко О.В.,
Косенкова Е.Г., Нищаева Н.Ф.,
2014
© УО "Витебский государствен-
ный медицинский университет",
2014

ISBN 978-985-466-745-4

Оглавление

Введение	6
Глава 1. Заболевания органов дыхания (Л.Н. Журавлева).....	7
Глава 2. Аллергические заболевания (О.Н. Мацук).....	25
Глава 3. Заболевания системы кровообращения (Г.К. Баркун).....	65
Глава 4. Болезни соединительной ткани: системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит (О.В. Матющенко). Ювенильный ревматоидный артрит (Е.Г. Асирян).....	86
Глава 5. Заболевания органов пищеварения. Заболевания желчевыводящих путей (ДЖВП, желчнокаменная болезнь) (О.В. Семенова).....	149
Глава 6. Заболевания почек и мочевыводящих путей (О.В. Матющенко).....	172
Глава 7. Острые и хронические гломерулонефриты у детей. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (Е.Г. Асирян). Геморрагический васкулит (Т.М. Рябова).....	188

Введение

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для студентов 4, 5, 6 курсов лечебного, медико-профилактического, стоматологического факультетов ВУЗов. В работе над содержанием авторы поставили перед собой цель в доступной форме изложить темы, которые обучающиеся проходят на занятиях. В изложенном материале представлен опыт работы сотрудников кафедры, который поможет правильно применить полученные знания при осмотре маленьких пациентов и организации их лечения.

В работе над материалом принимали участие сотрудники детской клинической больницы, которые бок о бок работают с сотрудниками кафедры.

Данное издание будет полезно врачам других специальностей: акушерам-гинекологам, неонатологам, детским хирургам, интернистам.

Коллектив авторов

Глава 1. Заболевания органов дыхания (Л.Н. Журавлева)

Пневмонии у детей

Пневмония - острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов с внутриальвеолярной экссудацией (J13 - J18).

Пневмонии **являются** различными по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

В отечественной педиатрии пневмонию определяют как острое инфекционное заболевание лёгочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме. Наличие рентгенологических признаков — «золотой стандарт» диагностики, поскольку позволяет не относить к пневмониям вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), при которых антибактериальное лечение не нужно.

В зарубежной литературе в качестве критерия пневмонии часто принимают наличие мелкопузырчатых влажных хрипов, в т.ч. в отсутствие очага или инфильтрата на рентгенограмме. При этом диагноз пневмонии (вирусной) отождествляют с бронхиолитом, имеющим более благоприятный прогноз и не требующим антибактериального лечения.

МКБ - 10: J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*;
J14 Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева-Пфейффера];

J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках;

J17.0* Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.

J18 - Пневмония без уточнения возбудителя.

По этиологии выделяют следующие виды пневмоний: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J13-J18).

По месту возникновения принято подразделять пневмонии следующим образом: 1) *внебольничная* (синонимы: домашняя, амбулаторная), возникшая у ребенка вне лечебного учреждения; 2) *госпитальная* (синонимы: нозокомиальная, внутрибольничная), развившаяся после 48-72 часа после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз) или в течение 48 часов после выписки.

Также выделяются: *Аспирационная пневмония* – при заболеваниях, сопровождающихся рефлюксом, дисфагией, у больных с нарушением сознания. *Вентиляционная* – развивается у пациентов на ИВЛ: ранняя в первые 5 суток и поздняя – после 5 суток ИВЛ. В зависимости от результатов рентгенологического исследования **по морфологическим формам** пневмония может быть: *очаговая, очагово-сливная, моно- или полисегментарная, крупозная (долевая), интерстициальная*. По тяжести пневмонии классифицируют на процессы средней тяжести и тяжелые. Тяжесть пневмонии определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений. **Течение пневмонии** может быть острым (длительностью до 6 недель) или затяжным (более 6 недель). **Осложнения** пневмонии: *легочные* (плеврит, абсцесс легкого, пневмоторакс, пиопневмоторакс); *внелегочные* (инфекционно-токсический шок, сердечно-сосудистая недостаточность, ДВС-синдром).

Морфологическая форма пневмонии определяется характером и распространенностью поражения легкого с учетом клиникорентгенологических данных. Для *очаговой* пневмонии характерно наличие очага поражения размером 1 см и более, чаще единичного. При хламидиозе могут наблюдаться более мелкие множественные очаги. Очаговая пневмония - это наиболее распространенная форма. При *очагово-сливной* пневмонии поражение захватывает несколько сегментов или всю долю, причем на фоне затемнения часто выделяются более плотные тени очагов или полости деструкции. Типичным примером очагово

□ сливной

стафилококковая пневмония. **Сегментарная** пневмония характеризуется вовлечением в патологический процесс всего сегмента, находящегося, как правило, в состоянии ателектаза. **Полисегментарная** пневмония характеризуется наличием воспалительного процесса, границы которого повторяют анатомические границы нескольких сегментов. Диагностика **крупозной** (долевой) пневмонии основывается прежде всего на клинических данных, на рентгенограмме выявляется лобарный пневмонический инфильтрат. **Интерстициальная** пневмония является редкой формой болезни, при которой страдает интерстиций, хотя возможны и отдельные очаги в легких. Интерстициальная пневмония наблюдается при пневмоцистной и цитомегаловирусной инфекции.

В клинической пульмонологии используются термины «пневмония с типичным» и «пневмония с нетипичным течением», которые различаются по выраженности клинических симптомов и этиологии.

2. Этиология

Среди поражений легких, сопровождающихся очаговыми или инфильтративными изменениями, 77-83 % обусловлены бактериальными возбудителями.

В первую очередь к ним относятся пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), моракселла катаралис (*Moraxella catarrhalis*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*).

Этиологическая структура внебольничных пневмоний во многом определяется возрастом ребенка. Так, пневмококки и гемофильная палочка редко вызывают пневмонии *у детей первых шести месяцев* жизни в связи с наличием у них материнских антител. Основной возбудитель пневмоний с типичным течением в этом возрасте

E. coli и ст

филококки, с нетипичных

Chl. trac

carinii (у недоношенных и ВИЧ

у детей инфицированных дет

мес - *6 лет* ведущим возбудителем пневмоний (более половины всех внебольничных типичных пневмоний) является *Str. pneumoniae* (пневмококк), реже встречаются пневмонии, вызванные *H. influenzae*. Пневмонии с нетипичным течением наблюдается в этом возрасте реже (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*). Основной бактериальный возбудитель типичной домашней пневмонии *у детей 7-18 лет* *пневмококк* (более 40% общего числа пневмоний). У школьников этиологическим фактором может быть пиогенный стрептококк (*Streptococcus pyogenes*) в виду высокой распространенности в этом возрасте хронического тонзиллита. Правда, пневмонии, вызванные пиогенным стрептококком, встречаются в этом возрасте значительно реже пневмококковых. У детей школьного возраста возрастает доля пневмоний с нетипичным течением, вызванных микоплазмой (20-40%) и хламидиями (7-24%). Более чем в 50% случаев развитию домашних пневмоний предшествует острая респираторная вирусная инфекция.

Этиология пневмоний у детей *с иммунодефицитами* имеет некоторые особенности. Так, у больных с первичными клеточными иммунодефицитами пневмонии чаще вызываются пневмоцистами и кандидами. При гуморальных иммунодефицитах наиболее значимы пневмококки, стафилококки, энтеробактерии. У ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, находящихся на длительной глюкокортикоидной терапии, пневмонии вызываются *P. carinii*, цитомегаловирусом, атипичными микобактериями, грибами. При остром лейкозе и лимфомах на фоне нейтропении возбудителями пневмонии могут быть как бактерии, так и вирусы (РС-вирусы, энтеровирусы, аденовирусы), а также аспегиллы.

В развитии *аспирационных* пневмоний в первую очередь играют роль анаэробные бактерии. Возможны различные ассоциации микроорганизмов.

Патогенез. В развитии пневмонии имеют значение два фактора: патогенность возбудителя и состояние защитных сил макроорганизма.

В элиминации возбудителя играют роль факторы местной защиты дыхательных путей. К ним относятся состояние мукоцилиарного кли-

ренса, секреторный иммунитет слизистых оболочек, система фагоцитоза.

Переохлаждение, стресс нарушают слаженную работу факторов защиты дыхательных путей. Нарушает механизмы защиты также вирусная респираторная инфекция. Ряд предшествующих (фоновых) заболеваний и состояний (рахит, атопия, гиповитаминозы, пассивное и активное курение) также способствуют снижению общей резистентности организма и местной защиты респираторного тракта. Все эти воздействия нарушают элиминацию микроорганизмов, попадающих в стерильные отделы дыхательных путей, и способствуют их колонизации.

Основной путь распространения инфекции бронхогенное поражение происходит как от окружающих больных, так и при аспирации аутофлоры нестерильных отделов дыхательных путей. Реже имеет место лимфогенный и гематогенный пути распространения инфекции.

4. Клиническая картина

Клиническая картина острой пневмонии включает следующих симптомы и синдромы: синдром общей интоксикации, синдром катаральных явлений, синдром поражения легких, синдром гематологических сдвигов, синдром рентгенологических изменений.

Синдром общей интоксикации не имеет при пневмонии специфических черт. Однако его наличие у больного с катаральными явлениями может свидетельствовать в пользу пневмонии. Признаки токсикоза: лихорадка, снижение аппетита, нарушения поведения в виде возбуждения или апатии, вплоть до тяжелых расстройств сознания, изменения в эмоциональной сфере, бледность, тахикардия. В тяжелых случаях может быть рвота, цианоз. Для типичных пневмоний характерна фебрильная лихорадка. Если лихорадка у ребенка с катаральными явлениями со стороны дыхательных путей сохраняется более трех суток, необходимо исключать пневмонию.

Синдром катаральных явлений со стороны дыхательных путей развиваются на фоне острой респираторной инфекции, предшествующей пневмонии более чем в половине случаев. Основным симптомом пневмонии кашель

Синдром поражения легких обнаруживаются при пневмонии всегда.

Специфический для пневмонии признак **одышка**. Однако чувствительность этого признака при пневмонии невелика: одышка отсутствует у 60% больных сегментарной пневмонией, у 40% с очаговой пневмонией, у 20% очагово

ется тем чаще, чем моложе ребенок и чем обширнее пневмония.

Для пневмонии характерна **очаговая симптоматика**, выявляемая при перкуссии и аускультации. Укорочение легочного звука, изменение дыхания над очагом поражения (жесткое, бронхиальное, ослабленное

дыхание, бронхофония), влажные (наиболее характерны мелкопузырчатые) хрипы над пневмоническим очагом

ТИПИЧНЫ

симптомы.
При пневмониях с нетипичным течением очаговая симптоматика выявляется редко, больше характерны рассеянные мелкопузырчатые хрипы.

Рентгенологическое исследование является важным диагностическим приемом в диагностике пневмоний. Рентгенологическое исследование подтверждает этот диагноз и позволяет уточнить форму пневмонии.

Обычно достаточно снимка в прямой проекции. При локализации пневмонии в нижней доле левого легкого необходима также боковая проекция.

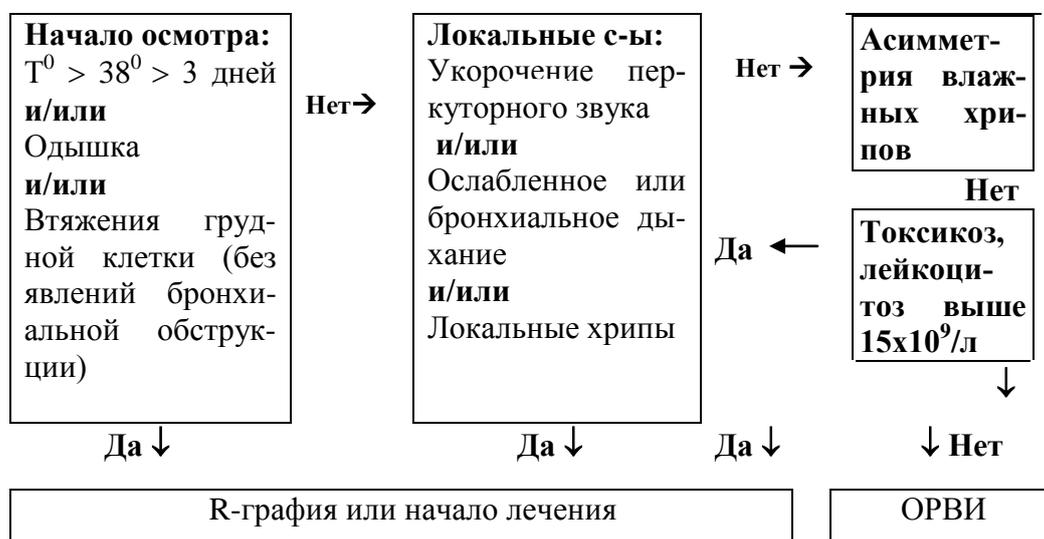


Рис. 1.1. Алгоритм диагностики пневмонии

Выделяют пневмонии с **типичным** и **нетипичным** течением. Типичные пневмонии характеризуются четкой очаговой клинической симптоматикой и соответствующей рентгенологической картиной. Для пневмоний с нетипичным течением очаговая симптоматика не характерна. Возбудители пневмоний с нетипичным течением

ВНУТРИКЛ

точные патогены, чаще микоплазмы и хламидии.
Клинические особенности имеет **аспирационная пневмония**. Факторы риска аспирационных пневмоний: недоношенность, нарушение сознания, тяжелые преморбидные заболевания, судороги, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, энтеральное питание через зонд и др. Аспирационные пневмонии чаще вызываются анаэробной флорой. Характеризуются постепенным началом, наличием в анамнезе аспирации или предрасполагающих к ней факторов, локализацией процесса в соответствующих сегментах легких, которые называются зависимыми (в задних сегментах верхних долей или верхних сегментах нижних долей

при аспирации в горизонтальном положении; в нижних долях, преимущественно справа при аспирации в вертикальном положении). Типичны некротизирующая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры со зловонным запахом плевральной жидкости и мокроты. При бактериологическом исследовании отсутствие роста микробов в аэробных условиях.

Пневмококковая - свойственна детям с 6 месяцев жизни. Морфологические формы разные: от очаговых до тяжелых очагово-сливных. Классическая форма крупозная пневмония (редко встречается до 4 лет жизни, так как для ее развития необходима предшествующая сенсibilизация пневмококком). В клинической картине встречаются все синдромы с различной степенью их выраженности. В настоящее время пневмококковая пневмония одна из самых частых причин гнойно-деструктивных процессов в легких.

Стафилококковая

Встречается чаще у детей первого года жизни со стафилодермией. Характеризуется массивным процессом в легких, нередко с плевральной реакцией. Склонность к деструкции легких. Характерен сливкообразный гной. Сопровождается гиперлейкоцитозом.

Стрептококковая

Чаще встречается у старших детей. Характерен двусторонний процесс с округлыми множественными очагами в разных фазах от инфильтрата до абсцесса. Сопровождается увеличением лимфатических узлов корня. Имеет склонность к деструкции. Часты плевральные осложнения двусторонний плеврит с жидким гноем. Сопровождается нарастанием титра АСЛ-О.

Гемофильная

Наблюдается в основном у детей в возрасте до 5 лет жизни. Характерно острое начало с фебрильной лихорадкой и токсикозом. Одна из самых частых причин современных деструкций легких. Характерен геморрагический плевральный экссудат. Обращает на себя внимание нормальное число лейкоцитов на фоне обширности процесса. СОЭ, как правило, не увеличена.

Микоплазменная (Mycoplasma pneumoniae)

Характерен эпидемический подъем заболеваемости в августе - ноябре. Чаще наблюдается у школьников. Начало постепенное. Ведущий симптом упорный кашель. Температура повышена. Общее состояние относительно нетяжелое. Отмечаются рассеянные мелкопузырчатые хрипы, чаще асимметричные. Обратное развитие медленное, кашель упорный, характерно длительное повышение температуры до субфебрильных цифр. Рентгенологически неомогенная инфильтрация в обоих легких, часто ассиметричная, нередко реакция междолевой плевры. В анализе крови нормальное количество лейкоцитов, лимфоцитоз, нормальная или умеренно повышенная СОЭ.

Хламидийная

Chl. trachomatis

Встречается у детей первых 6 месяцев жизни. Заражение во время родов от матери с хламидиозом гениталий. Сухой кашель (коклюшеподобный, но без репризов). Нарастающая одышка при нормальной или субфебрильной температуре. Предшествующий (в первые месяцы жизни) или сопутствующий конъюнктивит. Рассеянные влажные хрипы, бронхиальная обструкция отсутствует. Гиперлейкоцитоз, эозинофилия периферической крови (более 5%).

Chl. pneumoniae

Чаще встречается у школьников, описаны вспышки в коллективах. Характерны фарингит и шейный лимфаденит. Фарингит предшествует пневмонии или сопутствует ей. Отмечается охриплость голоса. Лихорадка. Катаральные явления в легких весьма скудные. Может наблюдаться бронхоспазм. Без лечения протекает длительно. Рентгенологически ~~иногда~~ ~~бессимптомно~~ ~~гематологические~~ сдвиги не характерны. Диагноз подтверждается выделением хламидий или серологически по наличию специфических антител класса IgM, IgG 1:512 и выше или по четырехкратному нарастанию титра.

Вызванная анаэробной флорой

Протекает тяжело, формируется абсцесс легкого и/или эмпиема. Характерен гнилостный запах мокроты и экссудата.

Легионеллезная

У детей встречается крайне редко. *Legionella pneumophila* проникает в дыхательные пути при вдыхании аэрозоля инфицированной воды, в быту через кондиционеры, в которые подавалась инфицированная вода. Спорадически регистрируется у детей с дефектами клеточного иммунитета. Начало острое, протекает тяжело с ознобом, кашлем, с болями в груди, миалгиями, нарушением сознания. Поражения легких массивные. На фоне нормального количества лейкоцитов резкий сдвиг формулы влево, увеличена СОЭ. Отсутствует эффект лечения пеницилинами, цефалоспоридами и аминогликозидами.

Пневмоцистная

Превалирует выраженная одышка, высокая потребность в дыхании кислородом. Физикальные данные скудные. Рентгенологически на фоне интерстициальных изменений выявляются множественные неплотные затемнения, распространяющиеся от корня к периферии. Гематологические сдвиги нехарактерны. Диагноз подтверждается обнаружением пневмоцист в трахеальном аспирате или биоптате, обнаружением антител в крови.

Осложнения острых пневмоний

Очагово-сливные пневмонии, обычно пневмококковые, характеризуются наличием богатых клетками инфильтратов с первых дней бо-

лезни, так что позднее назначение антибиотиков не влияет на их эволюцию. Их нагноение с опорожнением через бронх сопровождается усилением кашля, оставляя после себя буллы в легочной ткани. Реже они прорываются в полость плевры с развитием пиопневмоторакса. Нагноение сопровождается стойкой лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом до момента опорожнения гнойника.

Эти формы протекают обычно с *синпневмоническим* плевритом с начала болезни, выпот гнойный (рН 7,0-7,3), с полинуклеарным цитозом >5000 в 1 мкл, или фибринозно-гнойным (рН >7,3, цитоз 3000-5000 в 1 мкл).

Метапневмонический плеврит (при пневмококковой, реже – при гемофильной инфекции) с серозно-фибринозным выпотом (цитоз <1000 в 1 мкл) появляется, чаще при позднем начале антибактериальной терапии после падения температуры на 1-2 дней вследствие образования иммунных комплексов при распаде микробных клеток. У больных с синпневмоническим плевритом при этом нарастает объем экссудата при утрате им гнойного характера. Характерна метапневмоническая «безмикробная лихорадка» (39,5-40⁰) длительностью 5—10 дней (несмотря на антибиотики) и выраженное повышение СОЭ. Метапневмоническая лихорадка может не сопровождаться плевритом.

Лечение пневмоний

Антибактериальную терапию начинают незамедлительно при установленном диагнозе пневмонии, а также при подозрении на пневмонию у тяжелого больного.

Выбор препаратов основывают на вероятности возбудителя в соответствующем возрасте при данной клинико-рентгенологической картине, а также, при возможности, с учетом лейкоцитоза и уровней СРБ и ПКТ. При *неосложненных* пневмониях используют оральные средства. Если терапия была начата парентерально, по достижении эффекта следует перейти на оральный препарат (ступенчатый метод).

Показаниями к замене препарата является отсутствие клинического эффекта (см. бокс), а также развитие нежелательных побочных эффектов.

Критерии эффективности лечения:

- *Полный эффект:* падение температуры <38⁰ через 24-48 часов при неосложненной и через 72 часа при осложненной пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки.
- *Частичный эффект:* сохранение температуры >38⁰ после указанных выше сроков при снижении степени токсикоза, одышки, улучшении аппетита в отсутствие отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдается обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не требует.

- *Отсутствие клинического эффекта:* сохранение температуры $>38^0$ при ухудшении состояния и/или нарастании рентгенологических изменений. При хламидиозе и пневмоцистозе - нарастание одышки и гипоксемии. Требуется смена антибиотика.

Очень тяжелая пневмония требует парентерального введения антибиотиков на фоне интенсивной терапии (кислород, ИВЛ, лечение ДВС-синдрома). ВОЗ рекомендует парентеральное введение ампициллина 50 мг/кг 3 раза в день + гентамицин 7,5 мг/кг 1 раз в день. В наших условиях оптимально в/в введение:

- амоксициллина/клавуланата 40-50 мг/кг 2 раза в день, или
- цефотаксима 50 мг/кг 3 раза в день (или в/в, в/м цефтриаксон 80 мг/кг 1 раз в день) +/- день + гентамицин 7,5 мг/кг (или амикацина 15 мг/кг) 1 раз в день, или.

- цефазолина 50 мг/кг 3 раза в день + гентамицин 7,5 мг/кг (или амикацина 15 мг/кг) 1 раз в день, или

У детей, получавших ранее антибиотики - в/в меропенем 20 мг/кг 2 раза в день или, при подозрении на стафилококк – в/в ванкомицин 20 мг/кг 2 раза в день.

Тяжелая пневмония. Госпитализация обязательна. ВОЗ рекомендовал ранее парентеральное введение пенициллина 50 мг/кг 4 раза в день, в настоящее время - внутрь амоксициллин 40 мг/кг 2 раза в день 5 дней. В условиях нашей страны оптимально в/в введение с переходом по достижении эффекта на оральный амоксициллин или амоксициллин/клавуланат до общей длительности 5-7 дней:

Дети до 5 лет (опасность гемофилюса типа b):

- в/в или внутрь амоксициллин/клавуланат 25 мг/кг 2 раза в день или

- в/в (в/м $> 2,5$ лет) цефотаксим 50 мг/кг 3 раза в день (или в/в, в/м цефтриаксон 80 мг/кг 1 раз в день) или

- в/в, в/м цефазолин (50 мг/кг/сут 3 раза в день) + аминогликозид (например, гентамицин 6 мг/кг/сут).

Дети старше 5 лет:

- в/в, в/м ампициллин 50 мг/кг 2-3 раза в день или

- в/в цефазолин 50 мг/кг 2-3 раза в день.

При *отсутствии эффекта:* добавить р.о. азитромицин 10 мг/кг/сут (или др. макролид), при подозрении на метициллин-резистентный стафилококк - в/в ванкомицин 40 мг/кг/сут, при подозрении на легионеллез - в/в азитромицин 0,5 г/сут (>12 лет) или в/в эритромицин 30-50 мг/кг/сут.

Пневмония неосложненная (нетяжелая). Лечение возможно проводить на дому. ВОЗ рекомендует: р.о. амоксициллин 40 мг/кг 2 раза в день 3 дня. У нас:

Дети <6 месяцев с афебрильной пневмонией (C. trachomatis):

- джозамицин 20 мг/кг 2 раза в день 7 дней или

- азитромицин 5 мг/кг 1 раз в день 5 дней.

Дети <5 лет с фебрильной пневмонией:

- внутрь амоксициллин 25 мг/кг 2 раза в день 5 дней

в группе риска (получали антибиотик раньше, посещает ДДУ - возможная роль резистентных *H. influenzae* и *S. pneumoniae*):

- внутрь амоксициллин/клавуланат 40-50 мг/кг 2 раза в день 5 дней или

- цефуроксим аксетил 20-40 мг/кг 2 раза в день 5 дней

Введение детям раннего возраста в/м в качестве первой дозы цефтриаксона (50 мг/кг), особенно у детей с рвотой, сокращает частоту госпитализации.

При отсутствии эффекта – добавь или замени на макролид.

Дети старше 5 лет:

- амоксициллин 25 мг/кг 2 раза в день При отсутствии эффекта – добавить или заменить на макролид (см. ниже).

При симптомах, сопоставимых с атипичной пневмонией:

- внутрь макролид (например, джозамицин 40 мг/кг/сут 7 дней или азитромицин 10 мг/кг в 1-й день, далее 5 мг/кг 5 дней. При отсутствии эффекта – добавить или заменить на амоксициллин 50 мг/кг/сут.

Другие виды лечения

Режим больного пневмонией: постельный с расширением после нормализации температуры. Проветривание обязательно. При гладком течении перевод на общий режим и прогулки с 6-10-го дня болезни, возобновление закаливания через 2-3 недели. Большие физические нагрузки (спорт) допустимы через 6 нед. при нетяжелой и 12 нед. после осложненной пневмонии – после восстановления функционального легочного кровотока.

Питание. Сниженный в первые дни аппетит быстро восстанавливается, что делает излишним диету и препараты витаминов.

Жаропонижающие в начале лечения не назначают, так как это может затруднить оценку его эффективности; исключение – фебрильные судороги, метапневмонический плеврит.

Гидратация оральная достаточна при неосложненной и при большинстве осложненных пневмоний. К растворам (Регидрон и др.) добавляют воду, чай, соки, ее объем - менее полной суточной потребности, но не менее 700—1000 мл. Ввиду опасности задержки жидкости вследствие выброса антидиуретического гормона инфузии при эксикозе, коллапсе, нарушении микроциркуляции проводят объемами 20-30 мл/кг/сут, равномерно распределенных в течение суток (см. бокс), коллоидные растворы должны составлять 1/3 объема. Введение щелочных

растворов без определения КЩС допустимо лишь как экстренная мера при ДВС-синдроме и расстройствах микроциркуляции.

Расчет объемов жидкости больному тяжелой пневмонией

Потребность: половина исчисленного полного суточного объема, из этого количества внутривенно вводят не более 1/3.

Препараты железа в остром периоде не вводят, инфекционная анемия разрешается спонтанно на 3-4-й неделе болезни.

Иммунотерапия. Эффективность нормального (в т.ч. внутривенного) и специфических иммуноглобулинов (стафилококкового, синегнойного и др.) не доказана, введение альбумина оправдано только при гипопроотеинемии.

Стимулирующие, общеукрепляющие, антигистаминные средства, иммуномодуляторы не улучшают исход пневмонии, существенно удорожая лечение и часто являясь причиной побочных реакций.

Внутриплевральные полости и абсцессы после опорожнения обычно излечиваются на фоне консервативного лечения. Введение антипротеаз (апротинин) может быть оправдано лишь в первые 3 дня болезни при угрозе деструкции, в более поздние сроки они не эффективны.

Синпневмонический плеврит. Антибиотики вводятся по указанным выше правилам. Плевральная пункция важна для диагностики, внутриплевральное введение антибиотиков нецелесообразно - оно не влияет на течение плеврита. При умеренном экссудате и хорошем ответе на лечение пункция не нужна.

Дренаж плевральной полости необходим при быстром накоплении экссудата после 1-2 повторных пункций, а также при пиопневмотораксе с признаками сдавления легкого; прекращение экссудации и стойкая нормализация температуры позволяют удалить дренаж.

Метаневмонический плеврит дренированию не требует, как и замены антибиотика, при снижении лейкоцитоза. Несмотря на лихорадку возможен переход на оральный препарат. Назначение НПВС (ибупрофен и др.) или стероидов (преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут на 2-4 дня) ускоряет снижение температуры. Введение в полость плевры протеаз (фибринолизина, стрептокиназы) при массивном отложении фибрина не получило распространения из-за возможности пневмоторакса и пирогенных реакций. Рассасыванию фибрина способствует ЛФК.

Пиопневмоторакс (не клапанный) лечится консервативно, при наличии клапанного механизма или накоплении жидкости показан дренаж с подводным клапаном (по Бюлау), а при его неэффективности – с отсасыванием (начальное давление 5-10 см вод. ст., затем – в зависимости от растравления легкого).

- Большинство плевральных осложнений пневмонии возможно излечить без наложения дренажа плевральной полости
- Активное дренирование показано только при напряженном

пиопневмотораксе.

Немедикаментозная терапия, включая физические методы удаления мокроты, в остром периоде пневмонии не играет существенной роли. Электропроцедуры излишни, они затягивают пребывание в стационаре и создают угрозу суперинфекции в поликлинике. ЛФК, дыхательная гимнастика (амбулаторно) показана для ускорения рассасывания плевральных изменений.

Выписка. Ранняя выписка из стационара (на 3-4-й день, сразу по достижении эффекта при наличии условий для продолжения лечения на дому, пониманием родителями его необходимости и наличия возможности последующего наблюдения) позволяет избежать суперинфекции. Сохранение увеличенной СОЭ, хрипов в легких или остаточных рентгенологических изменений не препятствуют ранней выписке ребенка.

Реабилитация. Большинство больных пневмонией в специальных реабилитационных мерах не нуждаются, долечивание детей с остаточными явлениями плеврита лучше проводить в санатории. Так называемая медикаментозная реабилитация (экстракт алоэ, «биостимуляторы» и т. п.) не может быть обоснована, она недопустима.

Прогноз

Несвоевременно или неправильно леченая пневмония может закончиться развитием пневмосклероза и деформацией бронхов в зоне поражения. Такие исходы сейчас наблюдаются, в основном у детей с муковисцидозом, пороками развития и др. Усиление и деформация легочного рисунка, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев (нередко принимаемые на КТ за склеротические изменения), не требует ни уточняющих исследований, ни лечения.

В процессе рассасывания пневмонии у ряда детей выявляются obstructивные нарушения вентиляции, однако они исчезают через 1-2 месяца; гиперреактивность бронхов, как правило, не выявляется. Стойкое, хотя и небольшое, снижение функционального легочного кровотока в зоне пневмонии наблюдается лишь у некоторых детей, перенесших в возрасте до 3 лет осложненную деструкцией пневмонию.

Профилактика

Профилактика пневмоний предусматривает, прежде всего, вакцинопрофилактику детских капельных инфекций и гриппа, на фоне которых развиваются бактериальные пневмонии, а также массовую вакцинацию против пневмококковой и гемофильной инфекций.

ОРВИ у детей

Синдром катара верхних дыхательных путей (ОРВИ - ринит, ринофарингит, фарингит) диагностируется при остро возникших насморке и/или кашле при исключении поражений конкретных органов:

- средний отит (отоскопия и – не всегда - соответствующие жалобы);

- острый тонзиллит (преимущественное вовлечение миндалин, налеты);
- гнойный синусит (отек, гиперемия мягких тканей лица, орбиты).
- поражение нижних дыхательных путей (учащение или затруднение дыхания, втяжения податливых мест грудной клетки, укорочение перкуторного звука; асимметрия физикальных изменений в легких);

Наличие при этом конъюнктивита является весьма надежным признаком вирусной инфекции, не уступая по диагностической ценности лабораторным маркерам воспаления.

- У лихорадящего ребенка с катаральным синдромом вероятность бактериальной инфекции минимальна, если исключен отит, пневмония и инфекция мочевых путей.

- Наличие катарального конъюнктивита – дополнительное доказательство вирусной этиологии болезни.

- Далеко не каждая вирусная инфекция активизирует бактериальную флору

Грипп отличает высокая температура, интоксикация, мышечные и головные боли, боль при взгляде вверх; катаральные явления усиливаются в течение 2-3 дней.

При резком затруднении носового дыхания без отделяемого из носовых ходов, особенно в сочетании с тонзиллитом, увеличением шейных лимфоузлов следует подумать об **инфекционном мононуклеозе** (вирус Эпштейна-Барр) или мононуклеозоподобном синдроме на фоне другой вирусной инфекции (обычно, герпес 6 типа).

Установка на то, что при всякой вирусной инфекции активизируется бактериальная флора (на основании, например, наличия у больного лейкоцитоза) не подтверждается практикой: у большинства таких больных ОРВИ течет гладко без применения антибиотиков.

Бактериальные осложнения ОРВИ возникают редко, не более чем у 3-8% заболевших. Как правило, они уже имеются в 1-2-й дни болезни; в более поздние сроки они возникают чаще всего вследствие суперинфекции.

Обследование имеет целью выявление бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами. Анализ мочи у 5-10% госпитализируемых детей грудного и раннего возраста выявляет ИМП.

Анализ крови оправдан при более выраженных симптомах. Лейкопения, характерная для гриппа и энтеровирусных инфекций, обычно отсутствует при других ОРВИ, при которых в 1/3 случаев лейкоцитоз достигает уровня $10-15 \cdot 10^9/\text{л}$, что не должно вызывать беспокойства. При повышении указанных выше уровней маркеров следует подумать о «немой» пневмонии - показание для рентгенография грудной клетки У

детей первых 2-3 месяцев жизни и при ОРВИ лейкоцитоз часто достигает $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

Рентгенография придаточных пазух носа больным ОРВИ в остром периоде (первые 10-12 дней) не показана).

В стационаре при возможности целесообразны экспресс-тесты на стрептококковую инфекцию, а в сезоны - на грипп.

Лечение: промывание носа физраствором, отсасывание слизи, деконгестанты на 2-3 дня. Гриппферон в нос. Жаропонижающие – при выраженном дискомфорте или температуре выше 39°C .

Антибиотики для лечения неосложненных ОРВИ и гриппа не используются, в т.ч. если заболевание сопровождается в первые 10-14 дней болезни ринитом, конъюнктивитом, затемнением синусов, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом. Антибактериальная терапия не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но способствует ее развитию из-за подавления нормальной флоры, «сдерживающей агрессию» стафилококков и кишечной флоры. Антибиотики могут быть показаны при ОРВИ и гриппе детям с хронической патологией легких, иммунодефицитами, у которых есть риск обострения бактериального процесса; выбор антибиотика у них обычно predetermined заранее по характеру флоры.

Противовирусная химиотерапия абсолютно оправдана при гриппе **в первые 24-48 часов** от начала болезни – длительность курса – 5 дней.

Озельтамивир (Тамифлю) при гриппе А и В: внутрь у детей старше 1 года 2-4 мг/кг/сут.

Занамивир (Реленца) при гриппе А и В: в аэрозоле, начиная с 7 лет – по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день.

На другие вирусы, не выделяющие нейраминидазы, эти препарат не действуют. В крайне тяжелых случаях гриппа оправдано введение в/в иммуноглобулина.

При ОРВИ иногда рекомендуются интерферон и интерфероногены: есть наблюдения, что они сокращают длительность лихорадки на 1 день, однако надежных доказательств эффективности этих средств нет.

Интерферон α -2b - свечи – Виферон – 150 000 МЕ 2 раза в сутки 5 дней.

Интерферон α -2 - мазь Виферон – 1 г/сут (40 000 Ед/сут) на 3 аппликации на слизистую носа 5 дней [44].

Арбидол внутрь: 2-6 лет - 0,05, 6-12 лет – 0,1, >12 лет – 0,2 г 4 раза в день 3-5 дней.

Тилорон (Амиксин) внутрь: 60 мг/сут в 1,2,4 и 6-й дни лечения - дети старше 7 лет.

Профилактика. Ежегодная вакцинация против гриппа с возраста 6 месяцев. У часто болеющих ОРВИ детей применение бактериальных лизатов (вакцин) сокращает заболеваемость.

Бронхиты у детей

Бронхит – воспалительное заболевание бронхов различной этиологии.

Критерии диагностики: кашель, сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких, диффузное усиление легочного рисунка на рентгенограмме.

Причина заболевания: вирусы (аденовирус, грипп, парагрипп, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, Коксаки и др.), бактерии (пневмококки, стафилококки, *H. influenzae*, кишечная палочка и др.), атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), прочие возбудители (*Bordetella pertussis*).

Классификация бронхитов

1. Острый (простой) бронхит - острое воспалительное поражение слизистой оболочки бронхов, которое является проявлением острого респираторного заболевания различной этиологии (вирусной, бактериальной).

2. Острый обструктивный бронхит - острое воспалительное поражение слизистой оболочки бронхов, которое протекает с явлениями обструкции дыхательных путей за счет отека, гиперплазии слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и развития бронхоспазма.

3. Острый бронхиолит - клинический вариант острого обструктивного бронхита, с преимущественным воспалением мелких бронхов и бронхиол.

4. Рецидивирующий бронхит - острый бронхит, эпизоды которого повторяются 2-3 раза и более в течение 1-2 лет на фоне острых респираторных вирусных инфекций. Эпизоды бронхита характеризуются длительностью клинических проявлений (2 недели и более).

Простой бронхит (возбудители - респираторные вирусы, реже микоплазма, хламидии) наблюдается весьма часто у детей преимущественно дошкольного и школьного возраста – в отличие от обструктивных форм, более частых в раннем и грудном возрастах.

Критерии: Острое заболевание с субфебрильной или фебрильной температурой, с катаральными симптомами (кашлем, насморком), рассеянными сухими и влажными хрипами обычно при отсутствии токсикоза и числе лейкоцитов в крови $<15 \cdot 10^9/\text{л}$. Кашель и симптомы бронхита могут появляться со 2-3 дня болезни. Большинство бронхитов имеют вирусную этиологию, симптомы микоплазмоза – см. ниже.

Обследование: рентгенография проводится детям, до этого не обследованного рентгенологически, а также при подозрении на:

- пневмонию (соответствующий раздел),
- инородное тело (анамнез, ослабление дыхания с одной стороны),

- сдавливающий процесс в средостении (упорный металлический кашель),

Подозрение на пневмонию: в отличие от бронхита для пневмонии (в основном, типичной, вызванной пневмококком или гемофилюсом) характерно изменение дыхания (ослабленное, бронхиальное) и перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы над отдельным участком легкого. Поскольку локальные симптомы пневмонии выявляются лишь у 50-70% больных, для диагностики используется набор общих симптомов:

- лихорадка свыше 3 дней,
- наличие одышки (>60 в 1 мин. у детей 0-2 мес., >50 у детей 3-12 мес. и >40 у детей старше 1 года)
- асимметрия хрипов/физикальных изменений в легких в легких.

Диагностическое значение (типичная пневмония) имеет лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровней СРБ >30 мг/л. и ПКТ. >2 нг/мл (подробнее см. следующую главу).

Лечение вирусного бронхита: антибиотика не требует, отхаркивающие.

Бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*

Критерии: 5-10% бронхитов у детей >5лет, чаще осенью, связаны с инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*. Характерны стойкая фебрильная температура, обилие и асимметрия влажных и сухих хрипов, гиперемия конъюнктив, часто умеренная обструкция. Изменения крови те же, что и при вирусной инфекции. Рентгенография показана при выраженной асимметрии хрипов, лабораторные тесты на микоплазму не обязательны, поскольку специфические IgM появляются поздно, ПЦР может выявить носительство, а нарастание IgG-антител – ретроспективный диагноз.

Лечение курс 7-10 дней:

- джозамицин внутрь 50 мг/кг/сут в 2 приема
- азитромицин 5-10 мг/кг/сут 5 дней.

При обструкции - аэрозоли β_2 -агонистов.

Обструктивные формы бронхита

Наиболее часто встречающееся у детей поражение нижних дыхательных путей. Бронхиолит диагностируют у детей до 2 лет при первом эпизоде вирусной инфекции (РС-вирус, вирус парагриппа 3 типа, др. респираторные вирусы), повторные эпизоды диагностируются как рецидивирующий обструктивный бронхит. Приступы астмы у детей раннего возраста также чаще всего развиваются на фоне ОРВИ

Поскольку бактериальная инфекция во всех этих случаях – редкость, назначение антибиотиков оправдано лишь при наличии дополнительных симптомов (см. ниже). Основа лечения – ингаляции β -агонистов (у маленьких детей лучше в комбинации с ипратропия бро-

мидом), применение системных ГКС в рефрактерных случаях дает возможность быстрее справиться с обструкцией.

Бронхиолит

Заболевание протекает с субфебрильной или, реже – с фебрильной температурой, обычны кашель, одышка экспираторного типа, тахипноэ 50-70 в 1 мин, мелкопузырчатые, нередко также сухие свистящие хрипы, часто на фоне гипоксемии. Бронхообструктивный синдром при бронхиолите достигает максимума в течение 1-3 дней, затем постепенно уменьшается, как и обилие хрипов, они полностью исчезают на 7-14 дней. Несмотря на тяжесть, пневмония и другие бактериальные осложнения наблюдаются менее, чем в 1% случаев.

Облитерирующий бронхиолит

Прогрессирующее нарастание дыхательной недостаточности (обычно на фоне стойкой фебрильной температуры) указывает на возможность развития – редкой, отличающейся крайней тяжестью и частой хронизацией. инфекции (обычно аденовирусной 3, 7 и 21 типа).

Обструктивный бронхит

Характерно возникновение на фоне ОРВИ свистящих сухих хрипов на фоне удлиненного выдоха при незначительном нарушении общего состояния.

Оценка тяжести. Подозрение на пневмонию или пневмонию возникает при $T^0 > 38^0$ более 3 дней, нарастании токсикоза, появления укорочении перкуторного звука и выраженной асимметрии хрипов. Признаками тяжести бронхиолита являются снижение SaO_2 ниже 90%, что требует оксигенотерапии. Показанием к ИВЛ являются:

- ослабление дыхательного шума на вдохе;
- гипоксемия, сохранение цианоза при дыхании 40% O_2 ;
- снижение болевой реакции;
- падение $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- увеличение $PaCO_2 > 55$ мм рт. ст.

Тяжелое течение РС-вирусной инфекции наблюдается у детей с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца, нейромышечными заболеваниями.

Обследование: сатурация O_2 . Рентгенография грудной клетки показана при лейкоцитозе $> 15-20 \cdot 10^9/л$ (а у детей до 3 мес. $> 25 \cdot 10^9/л$), выраженном повышении уровня СРБ и ПКТ.

При повторных эпизодах обструктивного бронхита и подозрении на **бронхиальную астму** – IgE, (+/- IgE-АТ к респираторным аллергенам). При подозрении на **хроническую патологию легких**: КТ грудной клетки (в т.ч. с контрастом), потовый тест, браш-биопсия нижней носовой раковины, ЭКГ, ЭХО-КГ (давление в легочной артерии!), флоуметрия и тест с бронхолитиком, исключить желудочно-пищеводный рефлюкс (суточная рН-метрия пищевода, рентгенография с барием).

Лечение: антибиотики не показаны, кислород увлажненный, массаж дренажный со 2-3 дня, гидратация, ингаляции 3 раза в день:

Первый эпизод – туалет дыхательных путей, гидратация, кислород.

Через небулайзер:

- сальбутамол (на прием 0,15 мл/кг, макс. 2,5 мл <6 лет, 5 мл старше) или

- Беродуал (на прием 2 капли/кг, макс. 10 капель - 0,5 мл детям до 6 лет и 1,0 мл – старше) +/- амброксол.

Оценку эффекта ингаляций проводят через 30-60 мин. (уменьшение частоты дыхания на 10-15 в 1 мин., снижение интенсивности свистящих хрипов), при отсутствии эффекта – повторная ингаляция.

При сохранении респираторного дистресса несмотря на ингаляции:

- дексаметазон 0,3 мг/кг или

- преднизолон в/м, в/в 1 -1,5 мг/кг.

Повторный эпизод – ингаляции β -агонистов (см. выше).

Детям с рецидивами обструкции на фоне ОРВИ и факторами риска бронхиальной астмы (с диагностированной астмой у одного из родителей, атопическим дерматитом + сенсibilизации к аэроаллергенам - клещу домашней пыли, пыльце, плесени - по данным кожной пробы или анализа IgE-антител в крови), наряду с β -агонистами, оправдано введение в ингаляциях в течение 7-10 дней после очередного ОРВИ будесонида (Пульмикорта) 0,25-0, 5 мг – на прием 2 раза в день.

Профилактика: у детей групп риска в течение РС-вирусного сезона проводится регулярная профилактика с помощью инъекции моноклональных антител к РС-вирусу - паливизумаба (Синагис) 15 мг/кг 1 раз в месяц.

- Бронхолитики облегчают состояние детей, но не укорачивают болезнь.
- Ингаляционные ГКС при первом эпизоде неэффективны
- Системные ГКС при неэффективности β -агонистов предотвращают тяжелое течение

Бронхит аспирационный часто наблюдается у грудных детей вследствие дисфагии, обуславливает длительное сохранение хрипов, часто обструкцию; явления нередко усиливаются во время ОРВИ, когда и становятся заметны родителям. В аспирате из бронхов обычна смешанная кишечная флора.

Критерии: меняющаяся картина бронхита, «необъяснимый» кашель, обычен во время кормления, особенно в горизонтальном положении, длительно сохраняющийся после ОРЗ, одышка, иногда приступы апноэ.

Обследование: наблюдение кормления, выявление рефлюкса. Рентгенография часто выявляет пневмонию (свежую или остаточные явления) в верхних долях (особенно часто справа).

Лечение: антибиотики (лучше по чувствительности флоры) показаны при наличии лихорадки и системных симптомов пневмонии. Комплекс лечебных «антирефлюксных» мер включает:

⇒ подбор позиции кормления, размера отверстия соски, кормление с ложки;

⇒ введение густой пищи, уменьшение объема пищи на один глоток;

⇒ сон с поднятым на 30° головным концом кровати, дренаж 4-6 раз в день;

⇒ антациды, домперидон (Мотилиум) 1,5 мг/кг/сут до еды.

Глава 2. Аллергические заболевания (О.Н. Мацук)

Бронхиальная астма (код МКБ: J45.0)

В настоящее время бронхиальную астму у детей рассматривают как аллергическое заболевание, в основе которого лежит иммунное воспаление дыхательных путей. Атопия и обусловленные сенсибилизацией организма IgE-опосредованные аллергические реакции являются ведущими механизмами развития бронхиальной астмы в детском возрасте. Иммунное воспаление дыхательных путей является патогенетической основой развития бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и клинических проявлений бронхиальной астмы.

Воздействие аллергенов и разнообразных неспецифических факторов на дыхательные пути с имеющимся аллергическим воспалением провоцирует в сенсибилизированном организме развитие острых реакций в виде бронхоспазма, отека, гиперсекреции слизи, обтурации просвета бронхов, с последующим формированием структурно-морфологических изменений в дыхательных путях.

Определение бронхиальной астмы как аллергического воспалительного заболевания обуславливает подходы к диагностике, а также стратегию лечения и профилактики этой патологии.

Бронхиальная астма - это хроническое заболевание, склонное к рецидивирующему течению. Обострения болезни могут быть недолгими или продолжительными по времени. Развитие тяжелых обострений бронхиальной астмы может угрожать жизни больного, причем тяжелое обострение может развиваться при любой степени тяжести течения заболевания.

Развитие бронхиальной астмы тесно связано с воздействием генетических и внешнесредовых (экологических) факторов.

Потенциальные факторы риска возникновения бронхиальной астмы у детей

Внутренние факторы:

- генетическая предрасположенность;
- атопия;
- гиперреактивность бронхов;
- пол;
- расовая/этническая принадлежность.

Внешние факторы

- домашняя пыль
- аллергены животных
- аллергены тараканов
- грибки;
- пыльца;
- профессиональные (сенсibilизаторы)
- Курение (активное, пассивное)
- Респираторные инфекции
- Паразитарные инфекции
- Социально-экономический статус
- Диета и лекарства
- Ожирение

Факторы, которые провоцируют возникновение приступов бронхиальной астмы:

1. Домашние и внешние аллергены
2. Поллютанты помещений и внешние воздушные поллютанты
3. Респираторные инфекции
4. Физическая нагрузка
5. Изменение погодных условий
6. Двуокись серы
7. Пища, пищевые добавки, лекарства
8. Чрезмерные эмоциональные нагрузки
9. Курение (активное и пассивное)
10. Ирританты (такие как домашние аэрозоли, запахи краски)

Атопия определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов и выявляется у 80-90% больных бронхиальной астмой детей. Атопия подтверждается наличием положительных кожных проб с наиболее распространенными аллергенами, выявлением высоких уровней общего и специфических IgE. В популяционных исследованиях было установлено, что распространенность бронхиальной астмы среди лиц с высо-

ким уровнем IgE значительно выше по сравнению с теми, у кого определялись низкие его значения.

Гиперреактивность бронхов выражается в повышенной их реакции на раздражители. При этом бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является универсальной характеристикой бронхиальной астмы, ее степень коррелирует с тяжестью заболевания. Однако распространенность БГР значительно выше, чем бронхиальной астмы. Имеются данные о генетической детерминированности БГР.

Наследственность при бронхиальной астме играет чрезвычайно важную роль. При близнецовых и семейных исследованиях было убедительно показано, что способность к выработке повышенного количества IgE находится под строгим генетическим контролем. Риск возникновения бронхиальной астмы у ребенка, родители которого имеют признаки аллергии, в 2-3 раза выше, чем у ребенка, чьи родители ею не страдают. Единого мнения о характере наследования атопии не сложилось, в настоящее время преимущественным считают полигенное наследование. Продукция специфических IgE-антител контролируется классическими Ig-генами иммунного ответа. Выработка специфических IgE-антител не связана прямо с общим уровнем IgE. Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами сегмента 5 хромосомы 5q31.1-q33, что указывает на возможность сочетанного наследования предрасположенности к БГР и к повышенному уровню общего IgE при бронхиальной астме. Предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности и атопии наследуются независимо друг от друга, однако при их сочетании значительно увеличивается риск развития бронхиальной астмы.

Роль различных аллергенов в формировании бронхиальной астмы у детей разного возраста неодинакова. Формирование различных видов сенсибилизации у детей происходит в определенной временной последовательности. Наиболее частой причиной сенсибилизации у детей в возрасте до 1 года является **пищевая и лекарственная аллергия**. У детей в возрасте от 1 до 5 лет развитие бронхиальной астмы часто обусловлено **бытовыми, эпидермальными и грибковыми аллергенами**, при этом у детей старше 3-4 лет возрастает роль пылевой сенсибилизации. У детей, проживающих в загрязненных промышленных районах, отмечают сенсибилизацию к химическим веществам. В последнее время отмечают увеличение частоты поливалентной сенсибилизации.

Среди **бытовых аллергенов** ведущую роль в формировании бронхиальной астмы отводят клещам домашней пыли, основными видами которых являются клещи *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus mainei* со-

ставляющие основную часть аллергенов домашней пыли. Аллергены клещей содержатся в их теле, секретах и экскретах. Много клещей обитает в коврах, драпировочных тканях, постельных принадлежностях, мягких игрушках, мягкой мебели, домашней обуви, под плинтусами. Наилучшие условия для роста клеща - температура 22-26 и относительная влажность более 55%. По данным аллергологического обследования, сенсibilизация к *D. pteronyssinus* и *D. farinae* выявляется у 70-90% детей с бронхиальной астмой. В этих случаях заболевание характеризуется круглогодичным возникновением обострений, с учащением в весенне-осенний период, преобладанием приступов ночью, когда наблюдается наибольшая экспозиция клещей домашней пыли.

Основными источниками **эпидермальных аллергенов** могут быть шерсть, пух, перо, перхоть, экскременты, слюна разнообразных животных, а также насекомых (в первую очередь тараканов). Частым этиологическим фактором бронхиальной астмы у детей является сухой корм (дафнии) для аквариумных рыбок. Даже после удаления животных высокий уровень аллергенов в доме сохраняется в течение продолжительного времени. Плохая вентиляция помещений и скученность в квартирах способствуют накоплению аллергенов домашних животных в квартире.

У детей с бронхиальной астмой нередко сенсibilизация к **плесневым и дрожжевым грибам** (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium*). Грибы содержатся как внутри помещений (в т.ч. в домашней пыли), так и во внешней среде. Обострение болезни у детей с грибковой сенсibilизацией наблюдается в осенне-зимний период, а иногда и круглогодично, при проживании ребёнка в сырых, плохо проветриваемых помещениях или при регулярном их посещении, характеризуется тяжелым течением с частыми рецидивами и короткими ремиссиями, Течение грибковой бронхиальной астмы связано с особенностями распространения грибков и концентрацией их спор в окружающей среде на протяжении года. Так, при бронхиальной астме с сенсibilизацией к грибкам родов *Alternaria* и *Cladosporium* приступы затрудненного дыхания обычно учащаются в период образования спор этих грибков – с марта до первых заморозков. Грибки родов *Aspergillus* и *Mucor* весьма распространены в сырых помещениях и характеризуются обильным круглогодичным образованием спор, поэтому приступы удушья могут возникать на протяжении всего года.

Причиной развития **пыльцевой бронхиальной астмы** могут быть аллергены трех основных групп растений:

- деревьев и кустарников (береза, ольха, лещина, орешник, ива, дуб, каштан, тополь, ясень, вяз и др.)
- злаковых трав (тимофеевка, райграсс, овсяница, лисохвост, мятлик, костер, пырей, рожь, греча, пшеница и др.)
- сорных трав (лебеда, амброзия, одуванчик, конопля, крапива, полынь,

лютик и др.)

Соответственно отмечается три пика обострений болезни: весенний (апрель-май), обусловленный пылью деревьев и кустарников, летний (июнь-август), связанный с цветением злаковых растений, осенний (август—октябрь), обусловленный пылением сорных трав. Пыльцевая бронхиальная астма у детей нередко сочетается с другими проявлениями поллиноза (аллергическим конъюнктивитом и ринитом).

У ряда детей с бронхиальной астмой различные **лекарственные препараты** иногда могут индуцировать приступы удушья. Среди них ведущее место занимают салицилаты, в том числе аспирин, и другие нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики-антипиретики, сульфаниламиды, антибиотики, особенно пенициллинового ряда, макролиды, витамины.

Вакцинация детей с бронхиальной астмой требует известных предосторожностей, при соблюдении которых она становится безопасной.

Ряд *промышленных химических веществ* (с достаточно высокой молекулярной массой) обладают собственно аллергенными свойствами либо приобретают такие свойства после адсорбции на белках организма, т.е. являются гаптенами. Доказан вклад сенсibilизации к промышленным химическим веществам (хрому, никелю марганцу, формальдегиду) в формирование бронхиальной астмы у детей. Под действием техногенного загрязнения атмосферного воздуха может изменяться структура и повышаться иммуногенность пыли и других природных аллергенов.

Факторы, способствующие возникновению бронхиальной астмы

Среди этих факторов, повышающих риск развития бронхиальной астмы при воздействии причинных факторов наибольшее значение имеют респираторные вирусные инфекции. Их возбудители повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Тем самым они усиливают бронхиальную гиперреактивность.

Многие исследователи указывают на повышенную частоту развития бронхиальной астмы у детей, перенесших круп, бронхиолит или обструктивный бронхит, а также коклюш.

Сенсibilизации способствуют как антигенные свойства самих вирусов, так и индуцируемые ими угнетение системы интерферона-гамма и усиление синтеза интерлейкина. Существенную роль в усилении сенсibilизации играет повышенное поступление аллергенов во внутреннюю среду организма в силу нарушения барьерных функций поврежденного при вирусной инфекции эпителия дыхательных путей. В период беременности антенатальной сенсibilизации плода способству-

ет увеличение проницаемости фетоплацентарного барьера вследствие ОРВИ.

Поскольку для плода внешней средой является организм матери, то все *вредные воздействия на беременную женщину* (работа в профессионально вредных условиях, контакт с аллергенами и ксенобиотиками, нерациональное питание, инфекционные заболевания) влияют на будущего ребенка, обуславливая уже внутриутробную его сенсibilизацию и повышая риск развития аллергии, и в частности бронхиальной астмы.

Острые респираторные вирусные инфекции, нефропатия беременной, ведущие к нарушению функций фетоплацентарного барьера, повышению его проницаемости для аллергенов, существенно усиливают внутриутробную сенсibilизацию плода, особенно в условиях его хронической гипоксии. Имеются сообщения и о склонности *недоношенных детей* к развитию аллергии.

Питание и бронхиальная астма у детей имеют тесную взаимосвязь. Доказана протективная роль грудного вскармливания как фактора, препятствующего развитию пищевой аллергии и способствующего уменьшению вероятности развития бронхиальной астмы, раннего начала и формирования в последующем тяжелого течения болезни. Атопический дерматит является наиболее ранним и частым проявлением атопии. В этой группе детей риск развития бронхиальной астмы повышается в 2-3 раза. В последние годы накопились данные о том, что у 30% детей с атопическим дерматитом развивается бронхиальная астма. Для такого рода ассоциаций (так называемый дермато-респираторный синдром) характерно упорное течение обоих заболеваний.

Бронхиальная астма у детей - экологически зависимое заболевание, так как реализация наследственной предрасположенности к ней всегда осуществляется при воздействии *факторов окружающей среды*. Промышленные химические загрязнители, особенно диоксид серы и озон, оказывают непосредственное повреждающее действие на клетки слизистой респираторного тракта, приводят к развитию воспаления, повышению проницаемости для аэроаллергенов, тем самым снижая порог чувствительности к ним и повышая способность к сенсibilизации. Отмечено промоторное действие сульфитов и нитритов в отношении иммунокомпетентных клеток *in vitro*. В экологически неблагоприятных районах бронхиальная астма у детей чаще развивается в более раннем возрасте, приобретает более тяжелое течение с преобладанием клинических форм с поливалентной сенсibilизацией и большой частотой интеркуррентных острых респираторных заболеваний.

Неблагоприятное влияние на детей группы риска оказывает загрязнение воздушной среды жилых помещений химическими соеди-

нениями. Новые строительные технологии, использование современных отделочных материалов систем вентиляции, подогрева и увлажнения воздуха заметно изменили качество воздуха внутри жилых помещений. Тем не менее, по материалам зарубежных авторов, содержание аэрополлютантов в квартирах выше, чем в атмосферном воздухе, в 3-4 раза. Скопление большого количества ковров, матрасов и драпированной мягкой мебели в квартирах с плохой вентиляцией заметно повышает количество аллергенов клещей домашней пыли.

В настоящее время **курение** рассматривается как один из основных факторов, влияющих на возникновение и течение бронхиальной астмы. Табачный дым содержит около 4500 веществ, среди которых более 30 (полициклические углеводороды, окись углерода, окись азота, аммиак, акролеин) оказывают прямое токсическое и раздражающее действие на слизистую оболочку респираторного тракта, увеличивают риск развития и утяжеления течения бронхиальной астмы.

Табачный дым снижает эффективность неспецифических и специфических защитных систем. В первую очередь страдает мукоцилиарный клиренс. В основе этих нарушений лежит паралитическое действие табачного дыма на функциональное состояние ресничек, происходит полная перестройка эпителиального слоя бронхов, мерцательный эпителий гибнет и местами исчезает полностью, цилиндрический эпителий метализируется в плоскоклеточный, увеличивается количество бокаловидных клеток, угнетается синтез сурфактанта и ингибиторов протеаз. У курильщиков значительно повышено содержание альвеолярных макрофагов большого размера с утраченной фагоцитарной активностью. Избыточная секреция, застой слизи, уменьшение бактерицидности и активности лизоцима являются благоприятными условиями для развития инфекции. Окись углерода табачного дыма, соединяясь с гемоглобином крови, образует карбоксигемоглобин и тем самым существенно ухудшает жизненно важный процесс тканевого дыхания.

Аммиак – газ, который легко растворяется в секрете слизистых оболочек, превращаясь при этом в нашатырный спирт, раздражающий слизистые оболочки дыхательных путей, вследствие чего развивается гиперсекреция слизи и возникают признаки бронхита. При систематическом воздействии аммиака на слизистые оболочки дыхательных путей у детей могут возникать повторные бронхиты с частым и продолжительным кашлем, одышкой, приступы бронхиальной астмы. В результате нарушения дренажной функции бронхов вредные вещества, содержащиеся в табачном дыме, скапливаются в нижних отделах бронхиального дерева и продолжают оказывать пагубное действие, усиливая бронхообструктивный синдром.

Опасность для ребенка или подростка с бронхиальной астмой представляет как активное, так и пассивное курение. Пассивные курильщики поглощают из прокуренной атмосферы помещения столько же никотина и других токсических компонентов табачного дыма, сколько и курящий. У каждого 4-5-го ребенка - пассивного курильщика выявляется сенсibilизация к экстракту табака, входящего в состав сигарет, которые курят их родители.

У детей курящих родителей чаще развивается бронхиальная астма, они раньше начинают болеть респираторными вирусными заболеваниями. Из общего числа детей с бронхиальной астмой — пассивные курильщики. При этом тяжелые формы бронхиальной астмы у пассивных курильщиков встречаются чаще, а приступы удушья более продолжительны и труднее поддаются лечению.

Пассивное курение у детей вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности. Весьма неблагоприятно в прогностическом отношении курение матери (активное и/или пассивное) во время беременности. У детей с бронхиальной астмой, родившихся от активно и пассивно курящих матерей, имеет место более раннее развитие заболевания (в возрасте до 2-х лет). Сравнительный анализ результатов аллергологического обследования у детей, страдающих бронхиальной астмой, показал, что у пассивных курильщиков значительно чаще встречается пищевая и пыльцевая сенсibilизация.

Факторы, вызывающие обострение бронхиальной астмы

Триггеры - факторы, вызывающие обострение бронхиальной астмы путем стимуляции воспаления в бронхах, или провоцирования острого бронхоспазма. Среди триггеров выделяют специфические (аллергены) и неспецифические (неаллергенные). К наиболее значимым триггерам у детей относятся контакт с аллергенами и респираторно-вирусные инфекции.

Физическая нагрузка является характерным неспецифическим стимулом, вызывающим приступы удушья у детей больных бронхиальной астмой. В основе развития бронхоспазма при физической нагрузке лежит повышение гиперреактивности бронхов, изменение температуры, влажности и осмолярности секрета дыхательных путей при сопутствующей гипервентиляции. В детском возрасте астма физического напряжения, как правило, сочетается с atopической бронхиальной астмой и не встречается как изолированный феномен. **Эмоциональный стресс**, нервные перегрузки, смех, плач, страх могут быть причиной бронхиальной обструкции, провоцировать приступы удушья у детей, больных бронхиальной астмой. Молекулярной и клеточной основой рефлекторной бронхоконстрикции являются, по-видимому нейрпептиды, X субстанция, эндорфины и др., высвобождение которых активизирует аффе-

рентные нервы, а также сопутствующая психоэмоциональной нагрузке, гипервентиляция легких. В целом, механизмы этого воздействия до конца не выяснены.

Изменение метеоситуации, неблагоприятные погодные условия, особенно низкая температура, высокая влажность, падение или повышение атмосферного давления, гроза могут вызывать обострение бронхиальной астмы у детей. Многие промышленные загрязняющие вещества обладают раздражающим действием и, вызывая гиперреактивность бронхов, могут увеличивать частоту приступов бронхиальной астмы. Аналогичным действием обладают табачный дым, другие резкопахнущие вещества (продукция парфюмерии, бытовой химии, дезинфектанты и т.д.).

Механизмы развития бронхиальной астмы у детей

Патогенетическую основу атопической бронхиальной астмы составляют IgE-опосредованные аллергические реакции, вызванные сенсибилизацией организма к экзогенным аллергенам. У подавляющего большинства детей, больных бронхиальной астмой, развитие болезни связано с сенсибилизацией к домашней пыли, аллергенная активность которой в первую очередь обусловлена присутствием в ней дерматофагоидных клещей (*D. pteronyssimus*, *D. farinae* и др.). Значение клещевой сенсибилизации в развитии болезни у детей увеличивается с их возрастом. При этом возникновение приступов бронхообструкции чаще наблюдается дома, в вечерние и ночные часы. Почти у половины детей, больных бронхиальной астмой, прослеживается связь с *сенсибилизацией к плесневым грибкам*. Наиболее часто выявляется сенсибилизация к *Alternaria tenuis*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus*, *Rizopus nigricans*, *Candida albicans*, *Penicillium*. Сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов обычно выявляется у детей с бронхиальной астмой, проживающих в сырых жилых помещениях, в регионах с влажным климатом, у больных с непереносимостью антибиотиков пенициллинового ряда. Развитие бронхиальной астмы и последующие обострения заболевания могут быть обусловлены сенсибилизацией к аллергенам домашних животных (содержащимся в их эпидермисе, слюне, моче и других биологических жидкостях). Наиболее часто причинно-значимыми являются аллергены кошки и собаки. У детей с бронхиальной астмой выявляется также сенсибилизация к аллергенам таракана, которая может быть причиной круглогодичных обострений бронхиальной астмы. Причинная значимость перьев птиц в развитии болезни подтверждается у незначительного числа детей с бронхиальной астмой (около 6%). Отмечается развитие сенсибилизации к аллергенам пера гусей, попугаев, канареек и других птиц. Развитию сенсибилизации к аллергенам пера птиц способствует контакт с перьевым материалом подушек и содержащимися в

жилых помещениях птицами. В развитии бронхиальной астмы у детей весьма существенна роль **пыльцевой сенсibilизации**. При аллергологическом обследовании она выявляется у больных, но значение ее как единственной причины болезни прослеживается относительно редко. Обострение пыльцевой бронхиальной астмы чаще возникает в периоды пиковых концентраций пыльцы в воздухе. Связь обострений бронхиальной астмы у детей с **пищевой сенсibilизацией** прослеживается у 15% больных, но лишь в 3% случаев пищевые продукты являются первопричиной приступов бронхиальной астмы. Наиболее часто их развитие связано с употреблением в пищу рыбы, цитрусовых фруктов, шоколада, мяса курицы, яиц, меда, зеленого горошка, орехов, морепродуктов. Связь обострений бронхиальной астмы с **приемом медикаментов** прослеживается у 5—10% больных. Чаще всего причинно-значимыми в развитии приступов бронхиальной астмы являются такие лекарственные препараты, как пенициллины в том числе полусинтетические, антибиотики тетрациклинового ряда, сульфаниламиды, гамма-глобулин, нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, метамизол). По результатам кожного тестирования, у 25% детей с бронхиальной астмой выявляется **сенсibilизация к бактериальным аллергенам** (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка). При этом у больных обнаруживаются специфические IgE-антитела к ним. Для 75% больных бронхиальной астмой детей характерна **поливалентная сенсibilизация**. Наиболее часто ее развитие обусловлено сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли. *D. pteronyssinus*, плесневых грибов и эпидермальным аллергенам. Возможно развитие бронхиальной астмы в связи с воздействием **химических соединений**, что подтверждается у отдельных больных выявлением положительных кожных проб с химическими соединениями, обнаружением аллерген-специфических IgE-антител к ним. Из химических соединений причиной развития аллергических реакций и заболеваний чаще всего являются соли никеля, хрома и платины, изотиоцианаты, латекс, формальдегид.

Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы базируется на признании ведущей роли в ее развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления дыхательных путей, составляющего патогенетическую основу этого заболевания.

Возникающая под воздействием аллергенов у больных бронхиальной астмой гиперпродукция IgE В-лимфоцитами является следствием пролиферации и активации Т-клона аллерген-специфических CD4-Т-лимфоцитов и обусловленной ею гиперпродукции интерлейкина-4. Взаимодействие причинно-значимых аллергенов с фиксированными на тучных клетках и базофилах специфическими IgE приводят к активации

этих клеток и секреции медиаторов и цитокинов, которые в свою очередь способствуют вовлечению в аллергический процесс других фиксированных резидентных клеток в легких и клеток крови. Из гранул тучных клеток выделяются такие переформированные медиаторы, как гистамин. Простагландины, серотонин, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор, что приводит к развитию острой аллергической реакции в легких, протекающей по немедленному типу и проявляющейся синдромом бронхиальной обструкции. Приступ бронхиальной астмы развивается через 10-20 минут после контакта с причинно-значимым аллергеном и обусловлен возникновением бронхоспазма, отеком слизистой оболочки бронхов и усилением секреции слизи. Поздняя фаза аллергической реакции в бронхах в ответ на воздействие аллергенов наблюдается через 6-8 часов и характеризуется притоком провоспалительных клеток в легкие с последующим развитием аллергического воспаления дыхательных путей, гиперреактивности и обструкции бронхов, клинически проявляющейся в случаях неадекватного лечения затянувшегося приступа бронхиальной астмы.

Наличие при бронхиальной астме воспаления слизистой оболочки бронхов подтверждается бронхоскопическим исследованием с проведением эндобронхиального лаважа и анализом лаважной жидкости бронхов и биоптатов слизистой оболочки бронхов. При этом обнаруживают гиперсекрецию слизи, гиперемию и отек слизистой оболочки бронхов, сужение их просвета. При морфологическом исследовании биоптатов обнаруживают десквамацию эпителия гиперплазию бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны вследствие отложения в ней коллагена, инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев эозинофилами и лимфоцитами, повышение сосудистой проницаемости, отек слизистой оболочки. В пробах лаважной жидкости отмечается увеличение числа эпителиальных клеток, эозинофилов, присутствие нейтрофилов и активированных макрофагов, выявляются главный (основной) и катионный эозинофильные протеины. При бронхиальной астме, в зависимости от места взятия биоптата слизистой оболочки бронхов, в ней находят признаки острого или хронического воспаления. Острое воспаление характеризуется экссудацией белков плазмы и нейтрофильной инфильтрацией. Для хронического воспаления характерно наличие плотной инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами и макрофагами. Развитие воспаления при бронхиальной астме, как острого, так и хронического, происходит при участии эозинофилов. В обоих случаях воспаление связано с отложением фибрина, адгезией тромбоцитов эндотелии сосудов и высвобождением ими фактора активации тромбоцитов (ФАТ) в сыворотке крови.

После аллергенной стимуляции эти клетки у больных бронхиальной астмой высвобождают гистамин, простагландин, которые способны

вызвать гиперреактивность бронхов. Взаимодействие между причинно-значимыми аллергенами и специфическими IgE, связанными с рецепторами тучных клеток, приводит к дегрануляции последних и высвобождению лейкотриенов и цитокинов.

Классификация бронхиальной астмы

Наиболее практичной является классификация бронхиальной астмы по степени ее тяжести, что очень важно, так как определяет стратегию терапии.

Выявление степени тяжести бронхиальной астмы для клинициста является ключевым моментом. Степень тяжести определяет решение основных вопросов лечебной тактики и план ведения больного в краткосрочных и долгосрочных программах. Наиболее рациональным является выделение легкой (интермиттирующая и персистирующая), среднетяжелой (персистирующей) и тяжелой (персистирующей) астмы. При решении вопроса о степени тяжести болезни следует учитывать анамнез: частоту, тяжесть и длительность эпизодов затрудненного дыхания и других симптомов бронхиальной астмы (приступов кашля, свистящего дыхания), эффективность превентивной и неотложной терапии, а также данные функционального обследования.

Легкая интермиттирующая астма характеризуется редкими, при контакте с конкретным аллергеном, иногда сезонными эпизодами затрудненного дыхания, исчезающими спонтанно или при однократном использовании бронхолитика.

При легкой персистирующей астме приступы затрудненного дыхания возникают 1-3 раза в месяц и купируются с однократным приемом бронхолитика. Ночные симптомы, как правило, отсутствуют или редки. При легкой бронхиальной астме (интермиттирующей и персистирующей) в периоде ремиссии общее состояние больного не страдает, функциональные показатели внешнего дыхания колеблются в пределах возрастной нормы. При легкой бронхиальной астме наряду с приступами затрудненного дыхания возникают такие кратковременные симптомы болезни, как кашель, свистящее дыхание.

При среднетяжелой астме приступы затрудненного дыхания повторяются чаще одного раза в неделю, но не ежедневно, наблюдаются ночные приступы. Приступы нередко купируются лишь повторным использованием бронхолитиков, а иногда и кортикостероидов (по показаниям). В периоде ремиссии обычно сохраняются изменения функции внешнего дыхания. Переносимость физической нагрузки может быть снижена.

Тяжелая астма характеризуется частыми (несколько раз в неделю или ежедневными, по несколько раз в день), в том числе частыми ночными приступами удушья. Они обычно тяжелые, купируются сочетанным применением бронхолитиков (повторные ингаляции и/или па-

рентеральное введение) и кортикостероидов. В фазе ремиссии сохраняются клинико-функциональные проявления бронхиальной обструкции.

Диагностика бронхиальной астмы

Диагностика бронхиальной астмы у детей строится на основании оценки данных анамнеза, клинических симптомов и изучения аллергологического статуса. У детей старше 5 лет важное значение приобретают исследование функциональных показателей дыхания и оценка бронхиальной реактивности. Важнейшее значение в диагностике заболевания принадлежит *анамнестическим сведениям*. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям выявляется у 80% детей, больных бронхиальной астмой, и коррелирует с уровнем общего иммуноглобулина Е в крови. В то же время наследование атопии обуславливается не одним, а целым рядом генетических факторов. При этом наследуется не сама бронхиальная астма как таковая, а лишь предрасположенность к ней. Важную роль в фенотипическом проявлении заболевания играют факторы окружающей среды. Отсутствие в семейном анамнезе указаний на аллергическую патологию еще не свидетельствует об отсутствии таковой в действительности и не исключает возможного диагноза. Выявление же наследственной отягощенности имеет важное диагностическое значение. Значимым является также выявление у больного ребенка **сопутствующих заболеваний аллергического генеза** (атопический дерматит, крапивница, отек Квинке и др.). Серьезное внимание необходимо уделять выяснению характера течения патологического процесса. Бронхиальная астма у детей нередко характеризуется упорно рецидивирующим течением. Важное значение в диагностике бронхиальной астмы отводится указаниям на зависимость возникновения симптомов заболевания от воздействия тех или иных аллергенов и триггеров и улучшение состояния после устранения контактов с ними (эффект элиминации) или после применения бронходилататоров. Провоцировать приступы могут эмоциональные факторы. При физикальном обследовании в легких на фоне неравномерно проводимого дыхания выслушиваются диффузные сухие, свистящие хрипы и нередко — разнокалиберные влажные хрипы. Симптомы болезни обычно появляются или усиливаются ночью и в предутренние часы. У подавляющего числа больных детей приступы бронхиальной астмы протекают типично — в виде удушья или повторных эпизодов обструктивного бронхита. Нетипичные (антигенные) проявления астмы выражаются приступами упорного кашля, острого эмфизематозного вздутия легких.

В *анализе крови* при бронхиальной астме нередко выявляется умеренная эозинофилия, но далеко не у всех больных. В межприступном периоде она, как правило, не выявляется.

Исследование мокроты у детей при бронхиальной астме представляет большие затруднения. Несмотря на то, что эозинофилы почти всегда обнаруживаются в мокроте больных бронхиальной астмой детей, это исследование может служить лишь вспомогательным методом, и отрицательный; результат не исключает этого диагноза.

Рентгенологическая картина вариабельна и неспецифична: легочный рисунок, как правило, усилен; нередко ателектазы с преимущественной локализацией в средней доле правого легкого или небольшие участки сегментарных ателектазов, которые иногда принимают за пневмонию. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у детей старше 5 лет является обязательным для диагностики и оценки степени тяжести бронхиальной астмы.

С современных позиций для интерпретации изменений функции легких наиболее информативным показателем является ОФВ. Для оценки ФВД чаще всего используется **спирометрия**, которая проводится на калиброванном оборудовании.

Ограничение воздушного потока наиболее выражено при форсированном выдохе. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ) и их соотношение (ОФВ₁/ФЖЕЛ) могут быть измерены двумя способами: спирометрическим и пневмотахометрическим. В современных приборах, как правило, информация выдается не только в абсолютных значениях, но и в процентах к должным величинам, которые могут различаться в зависимости от типа прибора и контингента обследуемых и обнаруживают наиболее четкую зависимость от роста детей.

Пикфлоуметрия - мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметра является важным клиническим методом и рекомендуется больным старше 5 лет с персистирующей астмой для оценки степени тяжести и ответа на терапию. Ведение дневника динамической пикфлоуметрии рекомендуется для самоконтроля пациентам с бронхиальной астмой. Возрастные колебания между утренними и вечерними значениями ПСВ указывает на необходимость усиления терапии и обращения к врачу.

Исследование газов крови. Бронхиальная астма вызывает значительные нарушения газообмена только во время тяжелых приступов. Степень артериальной гипоксемии коррелирует с тяжестью обструкции дыхательных путей. При легких и умеренных приступах возникает гипоксемия за счет возрастания интенсивности дыхания. Увеличение PCO_2 указывает на тяжелую обструкцию, мышечную слабость, альвеолярную гиповентиляцию.

Бронхоскопия важна для диагностики ряда заболеваний, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости, с которыми иногда необходимо дифференцировать бронхиальную астму, особенно при не-

типичных ее клинических проявлениях. Лечебная бронхоскопия у детей с бронхиальной астмой может быть показана при крайне тяжелых приступах и астматических состояниях, протекающих с нарушением дренажной функции бронхиального дерева, при наличии ателектазов.

Оценка аллергологического статуса. Для идентификации аллергена или группы аллергенов при бронхиальной астме у детей широко используют *кожные (скарификационные или уколочные) тесты*. Их преимущество заключается в простоте и быстроте выполнения. Они достаточно специфичны и высоко чувствительны. Кожные пробы с экстрактами аллергенов: пыльцевых, бытовых, грибковых, эпидермальных, пищевых с данными анамнеза позволяют выявить повышенную чувствительность к этиологически значимым аллергенам. Кожные тесты проводят только в период клинической ремиссии бронхиальной астмы и после санации очагов хронической инфекции. Их не проводят в период обострения атопического дерматита и аллергического ринита, часто сочетающихся с бронхиальной астмой, а также при лечении гормональными и антигистаминными препаратами, поскольку последние искажают (снижают) кожную чувствительность. Перед проведением кожных проб следует отменить на 48 ч антигистаминные препараты первого поколения, на 5-7 дней - антигистаминные препараты второго-третьего поколения.

Противопоказаниями для аллергологического обследования с помощью кожного тестирования являются обострение бронхиальной астмы, острые интеркуррентные инфекционные заболевания, острые психические расстройства. Современные лабораторные методы диагностики, среди которых выделяют радиоиммунные, иммуноферментные и хемилюминесцентные *методы определения общего IgE, специфических антител: классов IgE и IgG4 в сыворотке крови*. Следует иметь в виду, что даже при положительных иммунологических тестах у детей с бронхиальной астмой необходимо их сопоставление данными анамнеза и результатом других методов диагностики, *т.к.* они могут отражать состояние латентной сенсibilизации, быть результатами перекрестной чувствительности и, артефактом вследствие неправильной техники проведения анализа либо низкого качества аллергенов. Ингаляционные провокационные тесты с аллергенами трудоемки и опасны, в связи с чем у детей они обычно не применяются.

Лечение бронхиальной астмы

Элиминационные мероприятия

Согласно современным представлениям элиминационные мероприятия должны быть индивидуальными для каждого больного, гибкими и экономически эффективными.

Общие рекомендации

1. Следует исключить курение в доме. Даже пассивное

- курение может провоцировать обострение заболевания.
2. Ребенок не должен контактировать с бытовыми химическими изделиями: стиральными порошками, чистящими средствами, красками и т.п.
 3. Не следует использовать в присутствии ребенка вещества с резкими запахами (ирритантное действие): косметику, духи, дезодоранты, лак для волос и т.п.

Рекомендации по уменьшению воздействия клещей домашней пыли, аллергенов животных, тараканов, грибков, других неспецифических факторов

1. Максимально избавить жилище от лишних вещей, собирающих пыль - ковров, портьер, шкур животных и т.п.
2. Ежедневно проводить влажную уборку пола и других поверхностей. Рекомендуется использовать пылесос с увлажнителем.
3. Ребенок не должен присутствовать при уборке квартиры.
4. Хранить книги, одежду, постельное белье только в закрытых шкафах.
5. Использовать воздухоочистители круглосуточно, в том числе в период цветения растений.
6. Тщательно проветривать квартиру, следить за свежестью воздуха в ночное время.
7. Не держать дома комнатные растения - в земле создаются условия для размножения плесневых грибков.
8. Проводить уборку ванной комнаты с растворами, предупреждающими рост плесневых грибков, не реже 1 раза в месяц.
9. Следить, чтобы в доме не было пятен сырости на потолках и стенах.

Рекомендация по условиям сна

1. Использовать специальное постельное белье для матрасов, одеял, подушек, непроницаемое для аллергенов.
2. Постельные принадлежности должны быть изготовлены из синтетических материалов.
3. Подушку следует менять ежегодно.
4. Дети не должны спать с мягкими игрушками в кровати такие игрушки необходимо пылесосить, подвергать химической обработке акарицидами или класть на ночь в морозильник (-20°C), чтобы уменьшить количество клещей.

Рекомендации в отношении животных

1. Не рекомендуется держать дома животных. Важно запомнить, что интенсивность аллергии не зависит от длины шерсти животного и что не бывает **неаллергенных животных**. Необходима неоднократная тщательная уборка помещения, так как

следы слюны, шерсти и перхоти животного поддерживают течение заболевания.

2. Необходимо регулярно мыть животное, если оно есть в доме.

Неотъемлемой частью лечения бронхиальной астмы у детей является **фармакотерапия**. Все препараты для медикаментозного лечения астмы делятся на два вида: препараты неотложной помощи и препараты базисной (постоянной) терапии. Противовоспалительная (базисная) терапия при бронхиальной астме назначается с целью воздействия на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях и продолжается для достижения стойкой ремиссии заболевания. К средствам базисной терапии относятся мембраностабилизирующие препараты, ингаляционные кортикостероиды, и антилейкотриеновые препараты, в качестве базисной (противорецидивной) терапии рассматриваются также теофиллины пролонгированного действия.

Мембраностабилизирующие препараты. Среди препаратов, способных подавлять высвобождение медиаторов аллергического воспаления и вызывать блокаду H1-гистаминовых рецепторов, следует отметить Задитен (кетотифен) - классическое антигистаминное средство с некоторой противоаллергической активностью. Препарат оказывает антиаллергическое действие, блокируя высвобождение гистамина и других медиаторных субстанций, а также лимфокинов.

Антилейкотриеновые препараты. В качестве средств базисной терапии в настоящее время рассматривается новый класс противоастматических средств, среди которых наибольший интерес представляют селективные антагонисты рецепторов цистеиновых лейкотриенов - Синглон (монтелукаст) и зафирлукаст. Данные препараты уменьшают аллергическое воспаление, снижают бронхиальную гиперреактивность, тормозят развитие ранней и поздней фазы аллергической реакции.

Глюкокортикостероидные препараты (ГКС). ГКС как ингаляционные, так и системные, обладают выраженной противовоспалительной активностью. Они подавляют острое и хроническое воспаление, снижают выживаемость воспалительных клеток в тканях (например, увеличивают апоптоз эозинофилов) и усиливают транскрипцию генов, отвечающих за выработку противовоспалительных белков (липокортин-1, ингибирующего фосфолипазу A2), снижают синтез лейкотриенов, простагландинов, способствуют уменьшению выработки противовоспалительных цитокинов.

Современная терапия бронхиальной астмы предусматривает широкое применение ингаляционных ГКС, особенно при тяжелых формах заболевания. Эти препараты обладают выраженным местным противовоспалительным действием и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов. Они не оказывают бронхолитического эффекта, однако улучшают показатели функции внешне-

го дыхания. При назначении низких и средних доз ГКС местного действия практически не развиваются системные эффекты. Назначают эти препараты, как правило, после ликвидации симптомов острой дыхательной недостаточности и восстановления бронхиальной проходимости. При тяжелых формах бронхиальной обструкции возможно комбинированное применение ингаляционных и системных ГКС (парентерально или энтерально) вместе с бронхоспазмолитическими препаратами. Из побочных эффектов при их длительном применении описаны случаи орального кандидоза и дисфонии. Для предупреждения побочных эффектов рекомендуется использование спейсеров, полоскание полости рта после ингаляции ГКС. Курсовое лечение ингаляционными ГКС должно составлять не менее 3-6 мес. При их отмене возможны рецидивы заболевания.

При бронхиальной астме эти препараты ингалируются с помощью устройства доставки. В настоящее время существует несколько типов систем доставки: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), комбинация дозированных ингаляторов со спейсерами, порошковые ингаляторы, небулайзеры.

Флутиказона пропионат (торговое название - Фликсотид) - ингаляционный глюкокортикостероид, обладают высокой селективностью и сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и мощной местной противовоспалительной активностью.

Будесонид (торговые названия: Пульмикорт, Будесонид-форте) - глюкокортикостероид, обладающий выраженной противовоспалительной активностью.

Сегодня отдается предпочтение препаратам с фиксированной комбинацией. Комбинация ингаляционного кортикостероида (флутиказона пропионата) и пролонгированного β_2 -агониста (сальметерола) представлена в препарате **Серетид**, который предназначен для регулярного ингаляционного введения. Флутиказона пропионат и сальметерол в составе Серетида обладают синергизмом действия, благодаря чему последний оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с его компонентами, используемыми в отдельных ингаляторах.

При тяжелом течении бронхиальной астмы в случаях недостаточной эффективности ингаляционных кортикостероидов назначают кортикостероидные препараты перорально или парентерально. По продолжительности действия кортикостероидные препараты подразделяются на препараты короткого (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон), среднего (триамцинолон) и длительного (бетаметазон, дексаметазон) действия. Продолжительность препаратов короткого действия составляет 24-36 ч, среднего - 36-48 ч, длительного - свыше 48 ч. В последние годы созданы кортикостероиды пролонгированного действия (в

течение 3-8 недель) - Кеналог 40 (триамцинолон), Флостерон и Дипроспан (бетаметазон). У детей данные препараты должны применяться с большой осторожностью.

Доза и длительность использования системных кортикостероидов определяются индивидуально и зависят от характера течения бронхиальной астмы. При устойчивой ремиссии заболевания их следует отменить или заменить ингаляционными кортикостероидами в адекватной дозе. Длительный прием системных кортикостероидов приводит к возникновению побочных эффектов в виде синдрома Иценко-Кушинга, остеопороза, дисгармоничности физического и полового развития, надпочечниковой недостаточности. Для предупреждения побочных эффектов необходимы использование интермиттирующих схем приема препаратов и применение их ингаляционных форм.

Бронхоспазмолитические препараты. Из этой группы препаратов наиболее широкое применение получили симпатомиметики, являющиеся мощными бронходилататорами. Наибольшим эффектом среди них обладают избирательно действующие адреностимуляторы (бета2-агонисты), которые по продолжительности действия подразделяются на симпатомиметики короткого и пролонгированного действия.

Бета2-агонисты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол, кленбутерол) используются для оказания экстренной помощи. При их ингаляционном применении бронходилатирующий эффект наступает через 5-10 мин. Назначают их не более 4 раз в день.

Теofilлины широко применяются в терапии бронхиальной астмы. Фармакологическое их действие основано на ингибировании фосфодиэстеразы и увеличении содержания циклического аденозинмонофосфата, который обладает способностью уменьшать сократительную активность гладкой мускулатуры бронхов, сосудов мозга, кожи и почек. При приеме внутрь теofilлины хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте с достижением максимальной концентрации через 0,5-2 ч. Период полувыведения колеблется от 3 до 13 ч. Среди них выделяют препараты с коротким и пролонгированным действием. Теофиллин короткого действия (Эуфиллин) используется в основном для купирования острых приступов бронхоспазма. Теофиллины пролонгированного действия позволяют в течение длительного времени поддерживать их терапевтическую концентрацию в крови, что делает их эффективными средствами для предупреждения ночных и утренних приступов удушья.

Для купирования острых приступов бронхиальной обструкции, особенно при холинэргическом варианте бронхиальной астмы используются антихолинэргические препараты (**холинолитики**). К ним относятся ипратропиум бромид (Атровент) в виде дозированного аэрозоля в разовой дозе 20 мкг, а также комбинированный препарат Беродуал, содержащий ипратропиум бромид (20 мкг) и фенотерол (50 мкг).

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела (**омализумаб**) блокируют взаимодействие IgE с тучными клетками и базофилами. Эффективность этого препарата в нашей стране еще оценивается. Применительно только к пациентам с повышенным уровнем сывороточного иммуноглобулина E. Применяется только у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Длительная поддерживающая (базисная) терапия пациентов с бронхиальной астмой строится по ступенчатому принципу в зависимости от степени контроля заболевания (INCOA, 2012).

- 0 степень (полностью или хорошо контролируемая астма): базисная терапия не проводится.

- I степень (начальная терапия большинства случаев частично контролируемой и неконтролируемой астмы): 1) ингаляционный кортикостероид в низкой дозе (предпочтительный вариант в большинстве случаев); 2) антилейкотриеновый препарат (альтернативный вариант).

- II степень терапии (частично контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствие контроля болезни на терапии первой степени в течение 1 месяца): 1) ингаляционный кортикостероид в средней дозе; 2) ингаляционный кортикостероид в низкой дозе в комбинации с ингаляционным бета-2-агонистом длительного действия или антилейкотриеновым препаратом; 3) допустимо в порядке исключения назначение низких доз ингаляционного кортикостероида в комбинации с теофиллином длительного действия.

- III- IV степень (частично- контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствие контроля болезни на терапии второй степени в течение 1 месяца): 1) ингаляционный кортикостероид в высокой дозе; 2) ингаляционный кортикостероид в средних или высоких дозах в комбинации с бета-2-агонистом длительного действия или антилейкотриеновым препаратом; 3) допустимо в порядке исключения назначение ингаляционного кортикостероида в средних или высоких дозах в комбинации с теофиллином; 4) при IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами – омализумаб.

- V степень (контроля невозможно достигнуть при применении максимальной дозы ингаляционных кортикостероидов и дополнительных препаратов): 1) пероральные кортикостероиды коротким курсом; 2) при IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами – омализумаб.

Аллергенспецифическая иммунотерапия - является эффективным методом лечения аллергических болезней у детей, позволяющим добиться устойчивой ремиссии болезни (Д.К. Новиков, В.И. Новикова). Лечение аллергенами наиболее показано детям с легкой персистирующей БА при подтвержденной атопической форме заболевания, четко определенном спектре сенсибилизации, не имеющим поливалентной

сенсibilизации и выраженной неспецифической гиперреактивности бронхов. Механизм действия терапии аллергенами связан с синтезом блокирующих IgG-антител, снижением пролиферации Т-хелперов 2-го типа и повышением пролиферации Т-хелперов первого типа, усилением активности Т-регуляторных клеток.. Проводить лечение имеют право только врачи — аллергологи и лишь в стационаре при наличии всего необходимого для лечения анафилактических реакций. Лечение проводят в период стойкой клинической ремиссии при максимально/возможном снижении контакта с причинно-значимым аллергеном, при пыльцевой аллергии лечение проводят с октября по апрель. Оптимальная продолжительность специфической иммунотерапии 3-4 года (по одному курсу в год).

Вспомогательная немедикаментозная терапия БА патогенетически обоснована, хорошо сочетается с базисной фармакологической терапией, позволяет в ряде случаев уменьшить дозу и длительность курсов лекарственных препаратов. При БА используют дыхательную гимнастику, массаж, лечебную физкультуру, баротерапию, спелеотерапию, физиотерапевтические методы лечения, иглорефлексотерапию.

Профилактика

Первичная профилактика бронхиальной астмы у ребенка с высоким риском формирования респираторной аллергии:

1. исключению профессиональных вредностей и заболеваний матери во время беременности, полноценному ее питанию с ограничением облигатных аллергенов во время беременности, отказу от курения;
2. предупреждению повторных респираторных инфекций у ребенка, грудному вскармливанию, питанию с ограничением облигатных аллергенов, организации гипоаллергенного быта и уменьшению контакта с химическими агентами в быту.

Вторичная профилактика имеет целью предотвращение манифестации БА у детей с выраженными проявлениями атопии (атопический диатез, малые формы респираторной аллергии).

Для снижения контакта с аллергенами домашней пыли и продуктами жизнедеятельности клещей следует:

- максимально часто проветривать помещение;
- удалить из квартиры ковры, тяжелые портьеры, ограничить количество мягкой мебели;
- содержать книги в закрытых полках;
- заменить перьевые подушки (у всех членов семьи) на синтетические;
- помещать подушки, матрасы и одеяла в чехлы из материала, который не пропускает аллергены;
- стирать постельное белье в горячей (не ниже 70%) воде не реже 2 раз в неделю;

- поддерживать в квартире влажность не выше 50%;
- регулярно проветривать постельные принадлежности в летнее время на солнце и в зимнее время на морозе;
- проводить влажную уборку квартиры, использовать пылесосы с водными фильтрами;
- не убирать квартиру и не перестилать постели в присутствии ребенка;
- использовать в быту очистители и ионизаторы воздуха.

В квартире, где проживает ребенок, не должно быть домашних животных. Ребенок с сенсibilизацией к эпидермальным аллергенам не должен посещать цирк, зоопарк.

Для борьбы со спорами плесневых грибов важно:

- исключить источники избыточной влажности;
- не принимать участие в садовых работах осенью и весной;
- применять порошок буры для обработки мест скопления плесени в квартире;
- поддерживать влажность в квартире не выше 50%;
- не употреблять в пищу продуктов, содержащих грибы (сыры, сдобное тесто, копченое мясо, рыба);
- не разводить дома комнатные цветы (земля в горшках служит местом роста некоторых видов плесневых грибов).

Существенно снизить концентрацию в воздухе пыльцы растений в сезон цветения невозможно, однако детям, имеющим сенсibilизацию к пыльце, следует:

- ограничить время пребывания вне помещения;
- ограничить или исключить выезды на природу, дачу;
- носить солнцезащитные очки;
- мыть лицо, волосы после возвращения с прогулки;
- завесить форточку тканью, которую следует регулярно смачивать водой;
- не открывать окна при поездке в автомобиле;
- ежедневно проводить в квартире влажную уборку;
- исключить употребление в пищу растительных пищевых продуктов, имеющих сходную антигенную структуру.

Уменьшение влияния неспецифических триггеров достигают предупреждением ОРВИ, избегая контакта с химическими поллютантами, ограничением использования в быту сильно пахнущих веществ, использованием электрических плит и др.

Третичная профилактика — профилактика утяжеления течения БА, инвалидизации и смерти предусматривает проведение комплекса мероприятий вторичной профилактики, эффективное лечение приступов заболевания и адекватную базисную терапию.

Атопический дерматит у детей (код МКБ: L20.9)

Одной из актуальных проблем педиатрии и детской аллергологии на сегодняшний день является проблема роста аллергических заболеваний у детей и, в частности, атопического дерматита (АД). АД не только широко распространен среди популяции детей, но и характеризуется хроническим рецидивирующим течением, с факторами риска трансформации в кожно-респираторные и кожно-гастроинтестинальные формы заболеваний, что в свою очередь существенно снижает здоровье и качество жизни детей, а также и их родителей.

Если в 60-е гг. 20 века в странах Европы заболеваемость атопическим дерматитом составляла 0,1 – 0,5 %, то сейчас эта частота АД среди детского населения экономически развитых стран варьирует от 3 % до 28 %, в России и странах СНГ – от 5,2 % до 15,5 %.

Этиология и патогенетические механизмы формирования АД у детей

Ведущими факторами риска развития АД у детей является, прежде всего, наследственная предрасположенность к аллергии (82%), которая проявляется системными механизмами наследования, связанными как с особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген, так и с нарушениями генетического контроля продукции IgE, специфической реакцией на определенный аллерген и генерализованной гиперчувствительностью, которые ассоциированы с HLA .

Этиологическими факторами могут служить различные аллергены и неспецифические провоцирующие агенты. АД могут обуславливать аллергены как неинфекционного (пищевые, ингаляционные, лекарственные), так и инфекционного происхождения (бактерии, грибы, вирусы).

Взаимосвязь между пищевой аллергией и атопическим дерматитом

То, что пищевая аллергия (ПА) играет патогенетическую роль при АД, подтверждают исследования с помощью золотого стандарта диагностики – двойной слепой плацебо – контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы. По результатам таких исследований, 40% детей раннего возраста, страдающих АД, имеют ПА, наличие которой прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания. Часто такие дети имеют позитивный прик-тесты и повышенный уровень специфических IgE-антител к различным пищевым аллергенам. Современные исследователи рассматривают ПА как гиперчувствительность к продуктам питания, в основе ее, как правило, лежат иммунные нарушения. Практически любой продукт питания может оказаться аллергеном для конкретного индивидуума, а пищевые добавки, входящие в состав сложно-

го продукта способны вызвать разнообразные аллергические и псевдо-аллергические реакции.

Таблица 2.1. Этиологически значимые пищевые аллергены при АД у детей первого года жизни

Пищевой продукт	Антиген	Частота выявления, %
Коровье молоко	α -лактоальбумин	50-89%
	β -лактоглобулин	60-70%
	казеин(α 1-фракция)	58-60%
	бычий сывороточный альбумин	43-50%
Яйцо	овальбумин	65-70%
Пищевые злаки	глютен	30-40%
Соя	s - белок	20-25%
Рыба	m - паральбумин	90-100%
Овощи и фрукты красной или оранжевой окраски		40-45%

W. A. Walker выделил следующие защитные факторы, контролирующие поступление макромолекул во внутреннюю среду:

A. Неиммунологические факторы.

1. Нормальная кишечная флора.
2. Секреты (лизоцим, пропердин), желудочный барьер (HCL, пепсин).

3. Нормальная перистальтика.

4. Печеночный барьер, панкреатические ферменты, муцин.

B. Локальная иммунная защита.

1. Секреторные IgA, иммуноглобулины других классов (G, M, E).
2. Клеточный иммунитет.

Незрелость, недостаточная дифференциация и транзиторные возрастные особенности функций различных отделов ЖКТ обеспечивает большую частоту пищевой аллергии у детей. Хотя точные механизмы формирования пероральной толерантности недостаточно изучены, доказано участие факторов местного и системного иммунитета. При этом ведущую роль играет процесс превращения антигена в кишечнике в неаллергенную форму, которая имеет уже другую структуру. В работе последних лет показано, что первая экспозиция аллергена влияет на процессы пищевой сенсibilизации через изменение активности и продукции цитокинов. Многие исследователи объясняют высокую частоту аллергических заболеваний у детей в грудном возрасте функциональной незрелостью иммунной системы и органов пищеварения, указывая на факт отсутствия полостного пищеварения и низкую выработку соляной кислоты, слизи и некоторых ферментов.

Классификация желудочно-кишечных реакций при интестинальной гиперчувствительности на пищевые продукты включает:

1. Нарушения, опосредованные IgE реакциями
 - Немедленная реакция (гиперчувствительности) на пищу
 - Синдром оральной аллергии
2. Смешанные IgE и неопосредованные IgE реакции
 - Аллергический эозинофильный эзофагит, гастрит, энтероколит
3. Неопосредованные IgE реакции
 - Энтероколит на пищевой белок
 - Проктит, энтеропатия на пищевой белок

Поражение различных отделов пищеварительного тракта при пищевой аллергии

Симптомами поражения ЖКТ, играющие важнейшую роль в формировании аллергической патологии: запоры в первые месяцы и годы жизни, секреторные поносы и энзимопатии, срыгивание и рвота после употребления в пищу продуктов, содержащих облигатные аллергены или не свойственных для вскармливания ребенка в данном возрасте. Все эти проявления носят функциональный характер и связаны с нарушением переваривающей, моторно-эвакуаторной функций пищеварительной системы и повреждением системы кишечной цитопротекции, местной иммунной защиты.

Гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, инфантильные колики у детей раннего возраста тесно связаны с пищевой гиперчувствительностью. В проведенных исследованиях D. Hill показал, что эзофагит, гастрит и дуоденит часто встречаются у детей с пищевой непереносимостью. Эзофагит в грудном возрасте, может быть одним из проявлений аллергической воспалительной реакции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Острый аллергический гастрит развивается при спорадическом употреблении аллергена и носит функциональный характер. Клинические проявления обусловлены секреторными и моторными нарушениями. У больных с пищевой аллергией высок риск развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ.

После употребления аллергенной пищи у некоторых больных могут появляться коликообразные боли в правом подреберье, связанные со спазмом желчевыводящих путей.

Дисбактериоз кишечника и его последствия

Кишечная микрофлора играет важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности детского организма, в том числе в становлении нормального иммунитета, а также в опосредовании функциональной деятельности кишечника. И то и другое постоянно изменяются в соответствии с питанием, процессами становления полостного пище-

варения и возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма в целом. Согласно общепринятым представлениям, распространенность дисбиозов кишечного тракта среди детей, находящихся на естественном вскармливании существенно ниже, чем у «искусственников», однако дисбиотические реакции довольно часто встречаются и у детей на грудном молоке.

Нарушение микрофлоры кишечника протекают по определенным закономерностям. В результате снижения количественного содержания нормальной микрофлоры кишечника изменяется контроль за качественным составом всей микрофлоры, что проявляется повышением содержания лактозонегативных и гемолитических вариантов кишечных палочек, доминированием условнопатогенных энтеробактерий, стафилококков и дрожжеподобных грибов. Нарушение микробиоценоза возникает у детей, при переводе на искусственное вскармливание или смешанное вскармливание, частом нерациональном применении антибиотиков, цитотоксических препаратов, стрессовых состояниях, изменении окружающей среды в неблагоприятную сторону, заболеваниях ЖКТ, нарушении механизмов иммунологического гомеостаза организма. В результате воздействия ряда причин возникает состояние, обозначаемое термином «дисбактериоз» впервые введенное в 1916 немецким ученым Ниссле. Под дисбактериозом понимают нарушение количественного и видового состава, изменение свойств и локализации представителей кишечной микрофлоры.

Особенности дисбактериоза кишечника при пищевой аллергии у детей

У пациентов с частыми обострениями кожного процесса и нарушенной функцией кишечника в микробиоценозе выявляются резкие сдвиги и дисбиотические реакции. Они характеризуются снижением содержания бифидобактерий, реже лактобактерий, увеличением количества факультативных микроорганизмов, причем на первом месте стоят стафилококки, затем гемолизирующие эшерихии, протей, клебсиелла, грибы рода *Candida*. Наиболее часто, при атопическом дерматите у детей отмечается сенсibilизация к стафилококку и стрептококку, реже к грибам рода *Candida*. Под воздействием продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов нарушается проницаемость кишечной стенки, что облегчает поступление в кровь нерасщепленных белковых пищевых антигенов, полимеров бактериальной стенки, экзотоксинов бактерий и опосредованно усиливает картину пищевой сенсibilизации.

Патогенез атопического дерматита

Патогенез АД характеризуется сочетанием нарушений иммунологической реактивности (атопии и иммунодефицита), вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных нарушений с наследственной пред-

расположенностью к заболеванию по аутосомно-доминантному типу. Отягощенность по атопии в семейном анамнезе встречается у 50-70% больных. Имеется ассоциация между АД и наличием определенных антигенов гистосовместимости.

Развитие атопии вообще генетически детерминировано, эта наследственная предрасположенность создает фенотип атопии. Реализация предрасположенности и клинические проявления атопии (атопический фенотип) происходят только при воздействии соответствующих факторов внешней среды, которые для каждого человека индивидуальны. Само состояние атопической предрасположенности определяется участием факторов: специфических (иммунных) и неспецифических (неиммунных). Наибольший прогресс в изучении АД был достигнут после открытия Th1/Th2 парадигмы Mosmann. В связи с этим АД некоторое время рассматривался только как Th2 зависимый процесс. В настоящее время предлагается двухступенчатая (фазная) иммунологическая модель АД. Существуют 2 популяции Th, которые различаются продуцируемыми цитокинами. Th1 продуцируют IL - 2, IFN - γ , тогда как Th2 продуцируют IL - 4 и IL - 5. В то же время на всех стадиях АД, не исключая периода внешнего благополучия, T лимфоцитарная инфильтрация и экспрессия цитокинов 2 типа IL - 4 / IL - 13 сохраняется. Эти цитокины, следовательно, могут быть вовлечены в процесс аллергического воспаления посредством различных механизмов, в том числе путем усиления выброса лейкотриенов и других медиаторов воспаления, увеличения синтеза IgE, а также аттракции и активации эозинофилов.

Согласно иммунологической классификации Ю.В. Сергеева может встречаться преобладание T-клеточного иммунитета (повышение CD8⁺, норма IgE), преобладание IgE реакций (повышение IgE, норма CD4⁺, CD8⁺), смешанный тип (повышение IgE, CD4⁺), недифференцированный тип (вариабельные уровни IgE, снижение CD4⁺ и CD8⁺).

Клиническая, гистологическая, а в последнее время – и иммунологическая картина АД рассматривается в контексте острой и хронической стадий заболевания по сравнению с участками неизменной кожи (таблица 2.2).

В острую стадию АД преобладают спонгиоз и паракератоз, внутриэпидермальные везикулы и инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами, в дерме – периваскулярная инфильтрация. При хроническом АД отмечается акантоз, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гиперплазия эпидермиса в участках лихенификации с отеком и утолщением сосочков дермы.

Таблица 2.2. Характеристики острой и хронической стадии АД (Ю.В.Сергеев)

Показатели	Внешне здоровая кожа	Острая стадия	Хроническая стадия
Клинические проявления	Нет (сухость кожи)	Зуд, эритема, мокнущие, инфильтрация	Инфильтрация, лихенификация
Гистологическая картина(эпидермис)	Умеренный гиперкератоз	Спонгиоз, Точечный инфильтрат	Гиперкератоз, умеренный спонгиоз, повышенное содержание клеток Лангерганса
Гистологическая картина (дерма)	Слабая Т клеточная инфильтрация	Т клеточная (CD3+ CD45RO+ CLA+) и умеренная инфильтрация	Макрофагальная, базофильная, эозинофильная и умеренная Т клеточная инфильтрация
Экспрессия генов цитокинов	IL-4 / IL-13 N	Много IL-4/IL-13, IL-16, умеренно IL-5, снижен ГМ-КСФ	Много IL-4 / IL13 и IL-5, умеренно IFNg, IL-12, IL-16 и ГМ-КСФ

Далее следует отметить, что АД не всегда обусловлен реактивными (IgE-зависимыми) механизмами. Под первым типом, экзогенным, обычно подразумевают своеобразный кожный «эквивалент поллиноза», обусловленный IgE-зависимыми реакциями на респираторные или пищевые аллергены. Второй тип, эндогенный, часто отождествляется с традиционным понятием «нейродермит». Для него не характерны IgE-зависимые реакции, а в патогенезе ведущее значение придается клеточным реакциям. Любая дифференцированная клетка должна постоянно подвергаться индукции, а так как индуктор бывает внеклеточным, то сначала он вступает в контакт с соответствующим рецептором на ее поверхности. Дефект рецептора или его отсутствие препятствует дифференцировке. Гетерогенность нарушений, наблюдаемых при АД, говорит о неоднородности его как клинической формы. Возможное развитие АД как в связи с атопией и высоким уровнем IgE, так и без этого свидетельствуют в пользу наличия неатопической, псевдоаллергической формы дерматита, индуцируемого различными факторами на фоне блокады в-адренергических рецепторов.

Псевдоаллергические реакции

По определению У. Бойда, псевдоаллергические реакции (ПАР) представляют неиммунологические эквиваленты аллергии. Эти реакции неспецифические: отсутствует иммунологическая стадия аллергии, нет

антител и иммунных Т-клеток. Реакции включаются сразу с патохимической стадии. Они обусловлены выделением медиаторов (гистамина, лейкотриенов, серотонина и др.) из лейкоцитов под влиянием различных неспецифических воздействий: физических факторов (холод, физическая нагрузка), продуктов бактерий, их токсинов, химических и токсических веществ, психоэмоциональных факторов. Неаллергическая гиперчувствительность, связанная с приемом пищевых продуктов, чаще всего обуславливается воздействием содержащихся в них химических агентов (консервантов, красителей, нитратов, нитритов, пестицидов, повышенных количеств гистамина, тирамина и др.). Ее развитию способствуют сопутствующие нарушения в функционировании пищеварительного тракта. Эти же реакции могут возникнуть в результате активации комплемента по альтернативному пути, что происходит при многократных внутривенных инъекциях больным кровезамещающих жидкостей, некоторых лекарств.

Иммунные процессы в коже вызывают ее гиперреактивность, когда не только аллергены запускают аллергический процесс, но и любые раздражители провоцируют псевдоаллергию. Обострение может быть вызвано шерстяной и синтетической одеждой, водой после ванны, моющими средствами, аэрогенными и другими поллютантами.

Механизм патохимической стадии при ПАР является более многогранным, чем при аллергических реакциях. Суть его заключается в прямом высвобождении биологически активных веществ в результате непосредственного воздействия разнообразных факторов на клетки-мишени и ферментные системы синтеза и инактивации медиаторов. Кроме того, различные агенты могут привести к альтернативному пути активации комплемента с образованием его активных фрагментов. При этом также происходит высвобождение медиаторов из тучных клеток и тканевых базофилов. В роли гистаминолибераторов могут выступать различные физические факторы: высокая и низкая температура, ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, травма, атмосферное давление, вибрация, физическая нагрузка и т.д. Гистаминолиберацию могут вызывать и некоторые пищевые продукты (шоколад, соки, фрукты, томаты, определенные сорта рыбы, мясо, молоко, яйца), что может вызывать различные клинические фенокопии аллергических реакций.

Классификация атопического дерматита

Важное значение для правильного понимания сущности АД у детей имеет представление о возрастной эволюции его клинико-морфологических форм. Именно эта особенность заболевания положена в основу современной рабочей классификации АД у детей (таблица 2.3).

Таблица 2.3. Рабочая классификация атопического дерматита у детей

Возрастные стадии АД	Периоды болезни	Тяжесть течения	Распространенность кожного процесса	Клинико-этиологические варианты
Младенческая Детская Подростковая	Острый Подострый Ремиссия (полная, неполная)	Легкое Средней тяжести тяжелое	Локальный Распространенный Диффузный	С преобладанием пищевой, клещевой, грибковой, пылевой и др. видов сенсibilизации

Клинические формы атопического дерматита

АД отличает истинный полиморфизм высыпаний, что зависит от возраста, гормонального фона, особенностей иммунного реагирования. Часто развивается у детей в возрасте до 1 года, реже у подростков и взрослых. В зависимости от преобладания отдельных морфологических признаков, эмпирической корреляции дерматологического синдрома и возраста выделяют следующие клинические формы заболевания:

- эритематозно – сквамозная (обычно при легких начальных проявлениях);
- лихеноидная, с резко выраженной лихенификацией и большим количеством лихеноидных папул;
- пруригоподобная, при которой наряду с воспалительным поражением и лихенификацией имеются пруригинозные папулы, геморрагические корочки;
- экзематозная.

Эритематозно-сквамозная форма (с лихенификацией). Эта форма характеризуется эритематозно-сквамозными очагами остро - или подостровоспалительного характера, наличием мелких плоских и фолликулярных милиарных папул. Кожа сухая, лихенифицирована, покрыта большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек. Сильно зудящие высыпания локализуются на локтевых сгибах, тыльной поверхности кистей, заднебоковых поверхностях шеи и в подколенных ямках.

В первые 2-3 месяца жизни ребенка, как правило, развивается экссудативная форма с наличием в очагах поражения эритемы, отека, с возникающими на их фоне микровезикулами, мокнутием и корками.

Лихеноидная форма. Кожа больных эритематозна, отличается сухостью, подчеркнутым рисунком, отеком и инфильтрацией. На фоне эритемы располагаются в небольшом количестве довольно крупные, слегка блестящие папулы, сливающиеся в центре очагов и изолированные по периферии. Папулы покрыты отрубевидными чешуйками.

Вследствие мучительного зуда у больных появляются линейные и точечные экскориации, очаги «биопсирующего зуда». На фоне диффузного поражения кожи часто выделяются крупные очаги лихенизации, локализующиеся на коже шеи, верхней трети груди и спины, локтевых и подколенных складок, кистей и стоп. На местах расчесов и в кожных складках возникают ссадины, эрозии и трещины. Течение заболевания резко осложняется присоединением пиогенной инфекции, обуславливающей регионарный лимфаденит. При этой форме АД часто возникает эритродермия, захватывающая лицо и шею. Лихеноидная форма АД встречается обычно у взрослых. Иногда, при наиболее тяжелом течении атопии, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией может трансформироваться в лихеноидную в юношеском возрасте.

Пруригоподобная форма. Эта форма представлена многочисленными рассеянными экскориациями, экскориированными фолликулярными папулами, иногда крупными, стойкими, плотными, шаровидными фолликулярными и пруригинозными папулами. Такие поражения обычно сочетаются с умеренно выраженной лихенификацией в типичных для возрастных особенностей локализацией с более заметным поражением лица и верхней части туловища.

Экзематозная форма. Под экзематозной формой мы понимаем ограниченные очаги поражения кожи, преимущественно в области кистей, с наличием папуловезикул, нередко «сухих» инфильтраций, корочек, трещинок и шелушений. Наряду с таким положением имеются другие эффоресценции, например очаги лихенификации в области локтевых и подколенных сгибов. Однако нередко экзематозные поражения могут быть единственным проявлением АД на данном этапе эволюции заболевания.

Атипичные формы атопического дерматита

Атипичной формой дерматоза считаются его проявления, при которых отдельные очаги принимают выраженный экссудативный характер, хотя при этом лишь изредка можно видеть образование настоящих экзематозных пузырьков. Такие участки поражений чаще встречаются на лице, в области крупных кожных складок, иногда на кистях и стопах. АД с морфологической картиной экземы кистей характеризуется ограниченными буровато-красными участками инфильтрированной и лихенифицированной кожи с наличием в незначительных количествах папуловезикул. Кожа кистей обычно сухая, шелушится, выявляются трещинки на ладонных поверхностях пальцев, нередко наблюдаются дистрофические поражения ногтевых пластинок. Подобная клиническая симптоматика может встречаться без вовлечения других характерных для АД областей, а также у пациентов, не имевших ранних фаз заболевания. Папуловезикулезные высыпания в виде ограниченных дискоид-

ных бляшек (нуммулярная экзема в молодом возрасте), покрытых корочкой и напоминающих очаги микробной экземы, могут встречаться на сгибательной поверхности нижних конечностей, ягодицах, иногда на наружной поверхности плеч и предплечий.

К **стертым формам АД** относят и «атопическое себорейное пруриго» с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы. Высыпания определяются наряду с очагами лихенификации кожи лица и туловища, но могут встречаться и изолированно, причем сильный зуд и резистентность к терапии антибиотиками облегчают постановку правильного диагноза.

К **атипичным проявлениям АД** относятся уртикарная и диссеминированная лихеноидные формы, а также глубокие гиперкератотические трещины на подошвах, встречающиеся зимой, и т.д. «Невидимый» АД, при котором отмечаются лишь следы расчесов вследствие интенсивного зуда, также относят к сложной в диагностическом отношении группе. Нередко заболевание может протекать с атипичной локализацией (локти, колени, лопатки) в виде ограниченных бляшек, покрытых лихеноидными папулами, - это лихеноидно-бляшечная форма.

Диагностика атопического дерматита

J. Hanifin и W. Lobitz J., а позднее J. Hanifin и J. Rajka разработали и предложили диагностические критерии АД. В последующем эти критерии расширились и совершенствовались рядом авторов. На наш взгляд заслуживает внимания диагностическая программа для атопического дерматита, опубликованная в монографии «Атопический дерматит» под редакцией Ю.В. Сергеева. Данная программа предусматривает оценку основных (зуд, морфология и локализация высыпаний, хроническое и рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии, наличие сопутствующей атопии, возникновение первых признаков в раннем детском возрасте, наличие семейной предрасположенности и «семейной атопии»), второстепенных признаков и лабораторных показателей АД: наличие IgE антител к различным аллергенам, повышенного уровня общего IgE, положительные кожные провокационные пробы, изменения в иммунном статусе, обсеменение кожи стафилококками, грибами. Диагностическая программа включает методы: анамнез, исследования общего и локального статуса, лабораторные показатели, биохимические и инструментальные исследования, результаты специфического тестирования и оценка иммунного статуса, кооперативные микробиологические исследования и др. Основные клинические и лабораторные критерии диагностики атопического дерматита представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Клинические и лабораторные критерии диагностики атопического дерматита

<p>Основные</p> <p>Зуд</p> <p>Морфология и локализация высыпаний:</p> <p>В раннем детстве - эритема и шелушение в области лица, туловища и разгибательных поверхностей конечностей</p> <p>В старшем детском и юношеском возрасте – появление лихенификаций на симметричных участках сгибательных поверхностей конечностей и шеи</p> <p>У взрослых – диффузная лихенизация</p> <p>Преимущественно у взрослых – пруригинозные плотные изолированные папулы</p> <p>3.Хроническое и рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии</p> <p>4.Наличие сопутствующей атопии; астмы, аллергического ринита</p> <p>5.Возникновение первых признаков заболевания в детском возрасте</p> <p>6.Наличие наследственной предрасположенности и «семейной» атопии (в том числе атопического дерматита)</p> <p>Второстепенные</p> <p>Ксеродерма, ихтиоз, фолликулярный кератоз; ладонная гиперлинейность, усиление рисунка (атопические ладони); стафилодермии и другие инфекции кожи</p> <p>Склонность к дерматитам на коже кистей (артифициальным) и стоп (микогенным)</p> <p>Стойкий белый дермографизм; чувствительность к герпес-вирусной инфекции</p> <p>Хейлит, рецидивирующий конъюнктивит, дерматит грудных сосков; лекарственная аллергия, крапивница; потемнение кожи глазниц, продольная складка нижнего века (линия Денье-Моргана); бледность или эритема лица, кератоконус, Pityriasis alba</p> <p>Складчатость передней поверхности кожи шеи; зуд при потоотделении</p> <p>Перифолликулярные уплотнения кожи, сетчатая пигментация – симптом «грязной шеи»</p> <p>Провоцирующее влияние эмоциональных, пищевых, климатических и других факторов</p> <p>Сезонность заболевания: обострение весной и осенне-зимний период; ремиссии в летние солнечные месяцы; разрежение наружной части бровей</p> <p>Рецидивирующие заеды, «географический» язык, наличие вторичной лейкодермы</p> <p>лабораторные признаки АД</p> <p>Наличие IgE антител к различным аллергенам, повышенный уровень общего IgE, положительные кожные и/или провокационные тесты с аллергенами, эозинофилия крови</p> <p>изменения в иммунном статусе: снижение уровня CD3 Т-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, дисиммуноглобулинемия, снижение переваривающей активности фагоцитов, увеличение поглотительной, уровня ЦИК</p> <p>Обсеменение кожи стафилококками, грибами</p>

Список дополнительных критериев продолжает пополняться и содержит уже больше 40 признаков.

Принципы лечения атопического дерматита

Современная концепция патогенеза АД предопределяет комплексный подход к терапии этого заболевания, т.е. использование терапевтических мероприятий, воздействующих на различные звенья патогенетической цепи.

Общие направления в терапии АД:

Диетотерапия (элиминационные мероприятия по группе пищевых аллергенов); контроль за окружающей больного средой; специфическое и полуспецифическое лечение; системная фармакотерапия; наружная терапия; уход за кожей; реабилитационное лечение; профилактика АД. Образовательные программы для членов семьи и самих пациентов.

Профилактика АД

Основные принципы профилактики АД, предусматривают выделение первичной и вторичной профилактики. При этом в комплексе мероприятий первичной профилактики выделяют подразделы – антенатальную и постнатальную профилактику. Комплекс сформулированных, предложенных и апробированных мероприятий позволил значительно снизить частоту рецидивов и удлинить ремиссии, и даже приводить к полному клиническому выздоровлению.

Лечебное питание и окружающая среда детей с атопическим дерматитом. Лечебное питание является важнейшей составляющей частью вторичной профилактики и комплексного лечения детей с АД.

Гипоаллергенная диета при АД, в том числе при его осложненных формах (вторичная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция), строится с учетом следующих принципов:

1. Исключение из питания причинно-значимых аллергенов, а также исключение продуктов, вызывающих перекрестные аллергические реакции.

2. Адекватная замена исключенных продуктов натуральными или специализированными лечебными продуктами в соответствии с возрастными потребностями и особенностями функционального состояния органов пищеварения ребенка.

3. «Функциональное питание» – использование продуктов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, оказывающих регулирующее влияние на физиологические функции, в том числе и на состояние иммунной системы.

Для детей первого года жизни, особенно первых шести месяцев, лучшим питанием является кормление грудью.

Для детей старшего возраста жестко ограничительная диета должна рассматриваться как «стартовая». Далее, в зависимости от степени тяжести течения АД и в процессе работы с больным, выяснения спектра

индивидуально непереносимых продуктов, диета должна постепенно расширяться путем индивидуальной оценки толерантности к тем или иным пищевым продуктам.

В поддержании АД огромную роль играют бытовые аллергены, в том числе клещи домашней пыли, эпидермальные и пыльцевые аллергены, поэтому необходимо максимально оградить ребенка от воздействия этих аллергенов. Такой режим обеспечивается ограничением поступления различных аэроаллергенов и поллютантов в жилище, хорошей вентиляцией, поддержанием оптимальной влажности и температуры воздуха, уменьшением числа коллекторов пыли, регулярной очисткой воздуха, возможно использование климатотерапии.

Системная фармакотерапия

Системная фармакотерапия предусматривает применение антигистаминных препаратов, кортикостероидов, при тяжелом диффузном дерматите, иммуностропных средств, седативных медикаментов и лекарственных препаратов восстанавливающих функцию кожи и других органов.

Антигистаминные препараты. Современные рекомендации по использованию антигистаминных средств при АД сводятся к следующим общим положениям:

1. антигистаминные препараты помогают уменьшить зуд;
2. целесообразно введение этих препаратов в схему лечения АД как у детей, так и у взрослых;
3. использование антигистаминных препаратов не только в периоде обострения, но и после того как воспаление ликвидировано, способствуют процессу выздоровления.

По данным литературы предпочтение в лечении АД следует отдавать антигистаминным препаратам нового поколения (Кларитин, Зиртек, Телфаст, Эриус), так как они имеют высокую специфичность и сродство к H_1 – рецепторам, не обладают М-холинолитическим действием, не имеют седативного и кардиотоксического эффектов. Самым мощным и селективным блокатором H_1 – рецепторов на сегодняшний день считается дезлоратадин, получивший торговое название Эриус. Он обладает не только антигистаминной активностью, но и выраженным противовоспалительным и противоаллергическим действием. В период стихания для продления ремиссии АД необходимо применение мембранстабилизирующих препаратов – Задитен, Кетотифен, Налкром и др. Их рекомендуют применять в периоды ожидаемых обострений (весна и осень) в качестве превентивного мероприятия.

Таким образом, при использовании антигистаминных препаратов (АП) у детей, страдающих АД, следует придерживаться следующих правил:

1. АП седативной группы в виде лекарственных форм для парентерального введения используют в остром периоде АД для уменьшения зуда у больных с острым тяжелым течением заболевания.

2. Для базисной и противорецидивной терапии предпочтительны антигистаминные препараты нового поколения.

3. Длительный прием АП «нового» поколения при АД оказывает протективный эффект в отношении формирования респираторной аллергии, в том числе и бронхиальной астмы.

Дозирование антигистаминных препаратов у детей представлено в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Дозирование антигистаминных препаратов у детей

Препарат	Доза	Лекарственная форма
Клемастин (Тавегил)	6-12 лет: 1/2 -1 табл. 2 раза в сутки, старше 12 лет: 1 табл. 2 раза в сутки Для инъекций: 25 мкг/кг массы в сутки в 2 инъекции	Таблетки по 1мг Ампулы, 0,05% раствор
Квифенадин (Фенкарол)	До 3 лет: по 5 мг 2-3 раза в сутки, 3 года-7 лет: по 10 мг 2-3 раза в сутки, 7-12 лет: по 10-15 мг 2-3 раза в сутки, старше 12 лет: по 25 мг 2-3 раза в сутки	Таблетки по 15мг
Хлоропирамин (Супрастин)	1-12 мес: по 1/4 табл. 2-3 раза в сутки, 1 год -6 лет: по 1/3 табл. 2-3 раза в сутки, старше 6 лет по 1/2 табл. 2-3 раза в су- тки	Таблетки по 25мг Ампулы, 2% раствор
Ципрогептадил (Перитол)	6 мес-2 года: до 400 мкг/кг в сутки, 2 года-6 лет: 6 мг/сут, старше 6 лет: 12 мг/сут	Таблетки по 4мг Ампулы, 400 мкг/мл

Препараты, улучшающие или восстанавливающие функции органов пищеварения

Терапевтические подходы при выявлении изменений органов пищеварения должны быть сосредоточены на следующих мероприятиях:

- соблюдение элиминационных диет, позволяющих устранить или ограничить контакт с аллергенами.

- включение препаратов нормализующих функцию поджелудочной железы, печени, желчного пузыря.

- использование препаратов нормализующих кислотообразующую функцию желудка.

- коррекция дисбиотических нарушений кишечника.

- устранение очагов паразитарной инвазии.

- применение мембранотропных препаратов, действующих на слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Препараты назначают в острый и подострый (неполной ремиссии) периоды АД для улучшения процессов расщепления аллергенных субстанций пищи, коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и дисбактериоза кишечника. С этой целью, наряду с диетотерапией, используются такие препараты, как фестал, дигестал, мезим – форте, панкреатин, панзинорм, креон, энзистал, панцитрат, хилак - форте, нормазе, желчегонные средства. Обязательна элиминация хеликобактерной инфекции. Длительность курсового лечения данными препаратами составляет, в среднем, 10-14 дней. Они применяются индивидуально, с учетом выявленных нарушений со стороны пищеварительного тракта и при дисбактериозах.

Лечение сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта

Оно включает коррекцию дисбиоза кишечника (в качестве заместительной терапии - Бифидумбактерин, Лактобактерин, Бификол, Линекс, с целью селективной деконтаминации - Бактисубтил, стимуляции - Хилак форте, Нормазе, лизоцим, кальция пантотенат). По показаниям назначают антациды, желчегонные и спазмолитические средства. При обнаружении пилорического хеликобактериоза обязательна антибактериальная терапия, учитывая мощное сенсibiliзирующее действие агента на организм ребенка. В настоящее время известно, что дисбактериоз кишечника при атопическом дерматите вторичен. Он возникает на фоне лактазной недостаточности, снижения секреторного иммунитета, нарушений моторной функции кишечника и чаще желчевыводящих путей.

Наружная терапия

Уточнение клинической формы АД позволяет подобрать необходимую и наиболее эффективную лекарственную форму.

При эритематозно-сквамозной форме целесообразно использовать кремы, лосьоны с добавлением кератолитических средств и увлажнителей.

При лихеноидной - эффективнее использовать мази, компрессы и окклюзивную технику нанесения препарата, добавлять эпителизирующие и антимикробные добавки.

При пруригоподобной форме - лучше помогают водные взвеси, пасты с добавлением ГКС, а также аэрозоли, кремы и гели.

При экзематозной - мази, кремы, примочки.

При скрытом течении или в состоянии ремиссии АД, при т.н. «кожном статусе бессимптомного атопического больного» применяется весь спектр препаратов длительной поддерживающей терапии в виде эмульсионных кремов, эмульсий, жидких кремов.

Современные подходы к местной терапии в профилактике АД представлены в виде 4 основных направлений:

1. Использование нефторированных ГКС на основе принципа эффективности/безопасность («Элоком», «Локоид», «Адвантан» и др.)

2. Использование местных антигистаминных средств («фенистил-гель»)

3. Апробация местных иммуносупрессоров класса макролидов (такролимус и пимекролимус — «Элидел»)

4. Внедрение дерматокосметологических препаратов для длительной поддерживающей терапии (использование гидратантов и кремов на основе олеосомных технологий, кремов содержащих незаменимые жирные кислоты - линолевая и гамма-линоленовая, g-L-Глутамилгистамин и др.).

Наружные средства длительной поддерживающей терапии при АД представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Наружные препараты длительной поддерживающей терапии для атопического дерматита

Препарат	Активное вещество	Лекарственная форма
Липикар	Альфа-бисаболл, алантоин, масло Каритэ	Эмульсия, бальзам, масло
Гидранорм	Преформированные липиды	Эмульсия, крем
Атодерм	Вазелино-глицериновый комплекс в дисперсной форме, витамин Е, EDTA	Крем
Атодерм Цинк	Бета-ситостерол, глюконат цинка, пироктон оламин, вазелино-глицериновый комплекс	Крем
Трекзера	Церамиды и ненасыщенные жирные кислоты	Крем, эмульсия
Бепантен	Декспантенол	Крем, мазь, лосьон
Иделт	Незаменимые жирные кислоты Омега 3 и Омега 6	Крем
Деситин	Оксид цинка и рыбий жир	Мазь
Элидел	Пимекролимус	Крем
Скин-кап	Активированный цинк, пиритион	Аэрозоль, крем, шампунь

Местные глюкокортикостероиды

Из наружных ГКС в педиатрической практике следует применять препараты, обладающие минимальными побочными эффектами, при сохранении высокой степени противовоспалительного действия. В настоящее время предпочтение отдается препаратам последнего поколения - метилпреднизолона ацепонат («Адвантан») алклометазона дипропионат («Афлодерм») и мометазона фуруат («Элоком»). Они обладают высокой эффективностью и безопасностью, минимумом побочных эффектов. При наличии вторичной инфекции применяются кортикостероидные кремы в комбинации с гентамицином, левомецетином, фузидовой кислотой и др. («Белогент», «Целестодерм с гарамицином»),

«Тридедрм», «Гиоксизон», «Лоринден-с», «Софрадекс», «Оксициклозоль», «Кортомицетиновая мазь», «Оксикорт» - мазь и аэрозоль, «Фуцикорт», «Фуцидин Г» и пр.). В детском возрасте часто присутствует вторичный кандидоз, у взрослых преобладает носительство грибковой инфекции. В этих случаях показано применение ГКС с противогрибковыми добавками («Микозолон», «Тридерм», «Кандид-Б», «Пимафукорт» и др.).

Общие практические рекомендации по применению местных ГКС:

- Назначать короткими интермиттирующими курсами.
- Постепенно отменять местные ГКС, чтобы не вызвать синдрома отмены.
- Производить замену химических групп ГКС при длительном применении.
- При обширных поражениях начинать с сильных ГКС (2-3 дня) и быстро переходить на препараты средней силы.
- В детском возрасте начинать со слабых/средних ГКС с переходом на нестероидную основу.
- При вторичной инфекции применять ГКС с антибактериальными и противогрибковыми добавками.

Аллергенспецифическая иммунотерапия является эффективным методом лечения аллергических болезней у детей, позволяющим добиться устойчивой ремиссии болезни (Д.К. Новиков, В.И. Новикова). Принцип проведения аллергенспецифической иммунотерапии состоит во введении пациенту постепенно возрастающих количеств причинно-значимых аллергенных экстрактов с целью предотвращения или уменьшения проявлений болезни при его последующем контакте с этими аллергенами.

Аллергенные экстракты (синонимы - аллергенные вакцины или аллерговакцины), используемые для проведения специфической иммунотерапии, модифицируют иммунный ответ при аллергических заболеваниях в направлении повышения активности Th1- и снижения активности Th2-лимфоцитов.

Под влиянием аллергенспецифической иммунотерапии при продолжительном проведении ее отмечается тенденция к снижению продукции общего и специфических IgE. Положительный результат специфической иммунотерапии сопровождается усилением выработки специфических IgG-антител, повышением продукции гамма-интерферона и уровня IgG и IgA в секретах, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и медиаторов аллергического воспаления. Уровень образующихся блокирующих IgG-антител коррелирует с дозой введенного при специфической иммунотерапии аллергена. После завершения ал-

аллерген-специфической иммунотерапии уровень специфических IgG достигает максимума и затем остается стабильным.

Для проведения специфической иммунотерапии у детей с atopическими заболеваниями используются различные группы аллергенов. Наиболее часто ее проводят аллергенами микроклеточной домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), пыльцевыми аллергенами. Аллерген-специфическая иммунотерапия может проводиться аллергенами домашней пыли и грибов. В случае, когда причиной аллергических заболеваний являются аллергены домашних животных (кошки, собаки), а родители ребенка отказываются устранять их из жилища, обратному развитию возникшего аллергического процесса способствует специфическая иммунотерапия. Возникновение тяжелых системных аллергических реакций на укусы насекомых является прямым показанием для проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей с бронхиальной астмой может проводиться бактериальными аллергенами.

Аллерген-специфическая иммунотерапия проводится детям старше 5 лет, страдающим поллинозами, бронхиальной астмой, аллергическим риносинуситом, аллергическим конъюнктивитом, сочетанными проявлениями бронхиальной астмы и atopического дерматита. Проведение аллерген-специфической иммунотерапии показано детям с IgE-опосредуемыми аллергическими заболеваниями:

- при наличии четких доказательств проведением аллергологического обследования причинной значимости аллергенов и невозможности полностью элиминировать их из окружения больного;
- при инсектной аллергии, проявляемой тяжелыми системными реакциями.

Противопоказаниями для проведения аллергенспецифической иммунотерапии являются:

1. Тяжелые иммунопатологические состояния (коллагенозы, ревматизм, аутоиммунные заболевания) и иммунодефициты.

2. Декомпенсированные заболевания печени, почек, эндокринной системы, болезни крови, туберкулез, ожирение II и III степени.

3. Злокачественные болезни.

4. Тяжелые психические заболевания.

5. Бронхиальная астма тяжелого течения, не контролируемая фармакотерапией, и/или наличие при этом заболевании необратимой обструкции бронхов (ОФВ1 постоянно находится на уровне ниже 70% от должного уровня, несмотря на проводимую адекватную фармакотерапию).

6. Выраженные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые увеличивают риск развития побочных явлений на введение адреналина.

7. Применение бета-блокаторов.
8. Острая стадия аллергического процесса.

Помимо уменьшения симптомов аллергического заболевания и достижения клинической ремиссии болезни критериями эффективности специфической иммунотерапии могут быть снижение продукции общего и специфических IgE, увеличение уровня IgG в сыворотке крови, снижение выраженности кожной реакции на причинно-значимый аллерген при постановке кожных проб.

Современная концепция патогенеза АД предусматривает наличие различных иммунологических типов (вариантов) течения заболевания и, подходов к иммунокорректирующей терапии (В.И. Новикова).

Иммуностимулирующие средства. Среди препаратов этой группы хорошо зарекомендовали себя препараты тимуса (тималин, тактивин, тимотропин, тимозин и др.). Соединения цинка (цинктерал, цинкит) обладают иммуномоделирующим действием, так как цинк входит в состав металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот в пролиферирующих клетках вилочковой железы. В отдельных случаях показана эффективность синтетических иммуномодуляторов (левамизол, диуцифон, изопринозин и др.). Кроме того, при АД широко применяют средства, повышающие неспецифическую реактивность (пирогенал, продигозан, рибомунил, пентоксил, метилурацил, настойка китайского лимонника, экстракт элеутерококка, малые дозы дибазола, калия оротат и пр.).

Новое поколение иммуномодуляторов – ликолипид, препараты интерферонов, полиоксидоний, имунофан, иммуномодулин и др. могут быть клинически оправданы в отдельных случаях. У детей с тяжелым течением и упорно-рецидивирующих инфекционными осложнениями, показано применение заместительной терапии иммуноглобулинами.

С учетом прогрессирующего характера течения АД у детей, варибельности индуцирующих факторов, а также поливалентности структурных и функциональных расстройств в системе иммунитета для достижения стойкого клинического эффекта необходима комплексная комбинированная иммунокорректирующая терапия, включающая несколько препаратов, действующих на разные звенья системы иммунитета, а также в сочетании с разными способами и методами воздействия.

Глава 3. Заболевания системы кровообращения (Г.К. Баркун)

Острая ревматическая лихорадка (код МКБ: I00 – I02)

Ревматизм или острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), согласно международной классификации болезней, представляет собой систем-

ное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, развивающееся в связи с острой А-стрептококковой инфекцией у предрасположенных к нему лиц в возрасте 7 - 15 лет.

ОРЛ – это первая острая атака ревматизма, имеющая свои особенности в детском и подростковом возрасте. Исход и прогноз заболевания зависит от того, как быстро поставлен ребенку диагноз и начато корректное лечение.

Первые сведения о ревматизме датируются V веком до нашей эры, когда Гиппократ в своем труде "Четыре книги болезней" писал: " При артрите появляется лихорадка, острая боль захватывает все суставы тела, и эти боли, то более резкие, то более слабые, поражают то один, то другой сустав". В основе заболеваний суставов древние врачи видели

растекание ядовитой жидкости по организму, что и дало название болезни - ревматизм (Rheuma (греч.) - в переводе означает текучесть).

По данным ВОЗ (1999) распространенность ревматической лихорадки среди детей в различных регионах мира составила 0,3-18,6 на 1000 школьников.

В Российской Федерации и в РБ заболеваемость ревматизмом составляет от 0,2 до 0,6 на 1000 детского населения.

Благодаря усилиям врачей всех стран мира, отмечается положительная тенденция по снижению частоты и тяжести течения ОРЛ, однако о решении данной проблемы говорить преждевременно, так как она до сих пор сохраняет свою **актуальность**. В развивающихся странах мира **пороки сердца, ассоциированные с ОРЛ, остаются одной из наиболее частых причин летальных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях среди больных в возрасте до 35 лет, превышая показатели смертности от таких заболеваний, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.**

Этиология и патогенез ОРЛ

Причиной развития ОРЛ является вызванная β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) носоглоточная инфекция. Этот микроорганизм, заселяя слизистую оболочку верхних дыхательных путей, начинает вырабатывать огромное количество ферментов, повреждающих ткани. После инкубационного периода (2 – 4 дня) начинается генерализованный ответ макроорганизма в виде лихорадки. Клинически при этом определяется ухудшение самочувствия, головные боли, развитие ангины.

Доказана достоверная связь между инфекцией верхних дыхательных путей, вызванных этим возбудителем, и последующим развитием острого ревматизма. В настоящее время выделено несколько ревмотогенных штаммов А-стрептококка - М-5, М-6, М-18 и М-24. Установле-

но, что стрептококк оказывает разнообразное воздействие на клетки, ткани и функции пораженного организма. Патогенетические механизмы, приводящие к возникновению заболевания, окончательно не выяснены. БГСГА обладает множеством факторов вирулентности, основными из них являются: гиалуроновая кислота, М-протеин, липотейховые кислоты, протеиназа, пирогенные (эритрогенные) экзотоксины, дезоксирибонуклеаза В, стрептокиназа. Патогенетическая значимость вышеперечисленных факторов вирулентности при развитии ревматизма неоднородна. В развитии стрептококковой инфекции основную роль играет М-протеин клеточной стенки (прямое или опосредованное повреждающее действие на ткани). Косвенным подтверждением стрептококковой инфекции при ревматизме считается обнаружение у большинства больных различных противострептококковых антител: антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, антидезоксирибонуклеазы и других. Для инициации ревматического процесса БГСГА должен локализоваться обязательно в носоглотке и региональных лимфоузлах. Это объясняется рядом факторов:

- избирательной тропностью стрептококка к эпителию слизистой носоглотки;
- специфическими особенностями иммунологического ответа на локализацию стрептококковой инфекции в носоглотке;
- наличием непосредственной связи слизистой оболочки верхних дыхательных путей и лимфоидных образований кольца Вальдейера по лимфатическим путям с оболочками сердца.

Однако для развития заболевания одной стрептококковой инфекции недостаточно. Для этого нужна индивидуальная гипериммунная реакция организма на антигены, продуцируемые стрептококком, то есть наличие механизма длительного удержания стрептококка группы А, что обуславливает его носительство. У детей до 4-5 лет этот механизм отсутствует, у детей старшего возраста при повторных встречах со стрептококковой инфекцией на слизистой оболочке носоглотки появляются рецепторы для фиксации стрептококка.

Учитывая, что после острой А-стрептококковой носоглоточной инфекции ОРЛ развивается не более чем у 0,3% лиц в популяции, несомненно, важное значение в патогенезе этого заболевания принадлежит генетической предрасположенности. Клинически это подтверждается не только высокой семейной агрегацией данного заболевания, но и выявлением генетических маркеров ассоциации ОРЛ с определенными группами крови - А(II) и В(III), фенотипами кислой эритроцитарной фосфатазы (СС) и локусами системы HLA (DR 5-DR 7, Cw 2-Cw3). В последнее время большое внимание уделяется β - лимфоцитарному аллоантигену, определяемому с помощью моноклональных антител D 8/17. В исследованиях была выявлена высокая частота этого антигена у пациентов

с ОРЛ, что дает основание рассматривать его в качестве дополнительного диагностического критерия ОРЛ. Для больных с недостаточностью митрального клапана характерно носительство HLA – A2 и B7; для пациентов с недостаточностью аортального клапана – HLA – B7.

По механизмам развития ОРЛ является аутоиммунным заболеванием. Инициатором воспаления являются иммунные реакции, возникающие в результате перекрестного реагирования антител, направленных на компоненты и факторы стрептококка, с антигенами тканевых структур макроорганизма. При этом - основной «мишенью» аутоантител является миокард. Иммунологические проявления ОРЛ, развивающиеся у больного, разнообразны и отражают – форму, вариант течения и степень активности воспалительного процесса, однако среди них можно выделить общие черты:

- наличие циркулирующего сердечного антигена и антикардиальных антител;
- обычно неизменный уровень комплемента;
- на высоте активности процесса повышение уровня IgG, IgA и IgM;
- абсолютное и относительное увеличение В-лимфоцитов;
- уменьшение общего количества и снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, особенно клона Т-супрессоров.

ЦИК состоят из стрептококкового антигена (чаще стрептолизин-О) и антител к нему.

От степени антигенной активности стрептококка, а также от глубины «дефектов» наследственно обусловленных признаков стрептоаллергического диатеза зависит клинико-морфологический полиморфизм ревматизма: либо это рецидивирующая острая ревматическая лихорадка, редко приводящая к поражению эндокарда, либо уже после первой атаки – хроническая ревматическая болезнь сердца с пороками.

Классификация ОРЛ

В 1964 г. А. И. Нестеровым была предложена рабочая классификация ревматизма, которая используется в клинической практике и до настоящего времени. В этой классификации обозначены основные положения, а именно: фазы болезни (активная и неактивная) с определением степени активности патологического процесса (I, II, III); клинико-анатомическая характеристика поражения сердца и других органов; характер течения болезни; состояние системы кровообращения.

В основе градации степени активности патологического процесса лежат изменения клинических, функциональных и лабораторных показателей. При максимальной (III) степени наблюдаются яркие клинические проявления: мигрирующий артрит, выраженный кардит, серозит в сочетании со значительными лабораторными изменениями; при минимальной (I) - слабо выраженная клиническая симптоматика на фоне

нормальных или слегка измененных лабораторных показателей. Под неактивной фазой ревматизма понимают такое состояние, когда при объективном обследовании у лиц, перенесших ревматизм, не определяется признаков текущего воспалительного процесса, и лишь сохраняются последствия перенесенной атаки - миокардиосклероз, порок сердца.

Диагностика ОРЛ

До настоящего времени не разработано специфических для ОРЛ тестов, поэтому для постановки диагноза используется синдромный принцип, разработанный в 1940 г. российским педиатром А. А. Киселем, выделившим пять основных синдромов: мигрирующий полиартрит, кардит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки. В 1944 г. американский кардиолог Т. Джонс классифицировал указанную пентаду как большие диагностические критерии, добавив к ней малые клинические и лабораторные критерии.

Малые критерии:

Клинические: артралгии, лихорадка

Лабораторные: повышенные острофазовые реактанты - СОЭ; СРБ
ЭКГ - удлинение интервала P-Q

Подтверждают предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию:

- позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева;
- повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител.

Наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев - свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ (но только - при наличии подтвержденных данных о перенесенной инфекции, вызванной БГСА).

Критерии стрептоаллергического диатеза

- возраст старше 4-5-ти лет;
- наличие хронического тонзиллита или других очагов хронической инфекции;
- выделение из зева β -гемолитического стрептококка группы А;
- повышение титра АСЛ-О (выше 125 ЕД);
- наличие других очагов стрептококковой инфекции (стрептодермия, рожистое воспаление, фурункулез и др.);
- длительный субфебрилитет;
- наличие в HLA-системе антигенов В7, В35, Сw4.

Клиническая картина ОРЛ

ОРЛ у детей характеризуется многообразием клинической симптоматики и вариабельностью течения. Клинические проявления ОРЛ возникают через 2-3 недели после перенесенной А-стрептококковой инфекции с появления лихорадки, выраженных симптомов интоксикации, к которым присоединяются суставной синдром, кардит и/или хо-

рея.

Одним из ведущих клинических синдромов первой атаки ОРЛ является ревматический полиартрит (от 60 до 100 % пациентов). Характерными признаками артрита являются: летучесть поражения с преимущественным вовлечением крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, локтевых), кратковременность (быстрое обратное развитие воспалительных изменений в течение 2 - 3 недель, а под влиянием современной противовоспалительной терапии - нескольких часов или дней) и доброкачественность (после регрессии суставных изменений не остается костных деформаций). Реже встречаются атипичные проявления суставного синдрома в виде моноартрита, поражения мелких суставов кистей и стоп. В настоящее время у 10 - 15 % больных развиваются полиартралгии. Суставной синдром довольно редко развивается изолированно, чаще он сочетается с поражением сердца или хореей.

Миокардит – самое частое проявление сердечной патологии при острой атаке ревматизма. От степени его выраженности зависит состояние кровообращения. При диффузном миокардите значительно страдает общее состояние больного, появляются бледность кожных покровов, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов, может развиваться недостаточность кровообращения.

При УЗИ сердца определяются признаки умеренного снижения сократительной функции миокарда.

На ЭКГ – удлинение интервала PQ, признаки нарушения в фазе реполяризации (депрессия сегмента ST, снижение амплитуды зубца T, особенно в грудных отведениях). Особое диагностическое значение имеет динамика изменений на ЭКГ.

Эндокардит может быть пристеночным, клапанным и тотальным. Последний сопровождается выраженной интоксикацией, высокой СОЭ (выше 30 мм/ч), выраженными воспалительными изменениями в общем и биохимическом анализах крови.

Для **клапанного эндокардита** при аускультации типично появление шума «дующего характера». Чаще поражается митральный клапан, тогда аускультативно может выслушиваться систолический шум (дующий, с хордальным «писком») в V точке и с эпицентром над верхушкой сердца. При поражении аортального клапана выслушивается диастолический шум над точкой проекции клапана аорты и в точке Боткина. У трети пациентов поражение митрального и аортального клапанов обнаруживается только при УЗИ сердца.

УЗИ признаки ревматического эндокардита митрального клапана:

- краевое утолщение, рыхлость, «лохматость» створок клапана;
- ограничение подвижности утолщенной задней створки;

- наличие митральной регургитации, степень которой зависит от тяжести поражения;
- небольшой концевой пролапс (2-4 мм) передней или задней створки.

Признаки вальвулита аортального клапана

- утолщение, рыхлость эхо-сигнала аортальных створок (чаще выражено утолщение правой коронарной створки);
- аортальная регургитация (направление струи к передней митральной створке);
- высокочастотное трепетание передней митральной створки вследствие аортальной регургитации.

Перикард вовлекается в процесс при первой атаке ревматизма редко (0,5-1%). При этом аускультативно может выслушиваться шум трения перикарда, нарастает увеличение размеров сердца. Появляются типичные изменения на ЭКГ: снижение вольтажа зубцов желудочкового комплекса, подъем выше изолинии сегмента ST, деформация зубца T. При перикардите обычно нарастает тяжесть состояния, может развиваться недостаточность кровообращения.

Ревматическое поражение нервной системы (малая хорея) встречается у 12 - 17 % детей, преимущественно девочек в возрасте 6 - 15 лет. Начинается, как правило, постепенно с появления признаков астено-вегетативного синдрома в виде неустойчивого настроения, плаксивости, повышенной утомляемости. В дальнейшем присоединяются гиперкинезы, нарушение статики и координации движения, выраженная мышечная гипотония, а также различные психопатологические изменения. При объективном обследовании детей определяются непроизвольные подергивания мышц лица и конечностей, гримасничанье, усиливающееся при волнении, нечеткое выполнение координационных проб, невнятная речь, нарушение почерка, походки. При первичной атаке ревматизма хорея нередко протекает изолированно, при этом не выявляются признаки лабораторной активности и повышение титров антистрептококковых антител, но иногда она может сочетаться с ревмокардитом. Обратное развитие симптомов малой хорей обычно наступает через 1,5-3 месяца.

Кольцевидная (аннулярная) эритема наблюдается у 5 - 13 % детей в виде бледно-розовых кольцевидных высыпаний разных размеров, локализующихся, преимущественно, на туловище и проксимальных отделах конечностей, никогда не встречается на лице. Носит, преимущественно, мигрирующий характер, не сопровождается зудом и бледнеет при надавливании.

Ревматические узелки в последние годы встречаются редко (у 1-3 % детей). Представляют собой округлые, малоподвижные, безболезненные образования различных размеров, локализующиеся, преимуще-

ственно, на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, ахилловых сухожилий, остистых отростков позвонков и затылочной области.

Степени активности ОРЛ

ОРЛ I (минимальной) степени активности

Клинические проявления соответствуют следующим вариантам течения:

- изолированный миокардит;
- без вовлечения в процесс сердца, с проявлениями малой хорей;
- латентное течение.

Рентгенологические и ультразвуковые проявления различны и зависят от клинико-анатомической характеристики процесса.

ЭКГ признаки поражения миокарда (при наличии миокардита): снижение вольтажа зубцов ЭКГ, атриовентрикулярная блокада I степени, увеличение электрической активности миокарда левого желудочка, возможна экстрасистолия.

Лабораторные показатели: СОЭ до 20-30 мм/ч, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, γ -глобулины > 20%, СРБ 1-2 плюса, серомукоиды выше 0,21 ед.

Серологические тесты: АСЛ-О > 200 ЕД.

ОРЛ II (умеренной) степени активности

Клинические проявления:

- поражение миокарда и эндокарда (эндомиокардит);
- сердечная недостаточность I и IIА степени.

Рентгенологическая и ультразвуковая картина соответствуют клиническим проявлениям. У пациентов с сердечной недостаточностью рентгенологически выявляется расширение тени сердца в поперечнике, а при УЗИ сердца – снижение сократительной способности миокарда левого желудочка.

ЭКГ признаки миокардита: может быть временное удлинение интервала QT.

Лабораторные показатели: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ >30 мм/ч; СРБ 1-3 плюса; α 2-глобулины 11-16%; γ -глобулины 21-25%; серомукоиды >0,21 ед.

Серологические тесты: АСЛ-О >400 ЕД.

ОРЛ III степени активности

Клинические проявления:

- эндомиокардит с явлениями сердечной недостаточности IIБ степени;
- панкардит с явлениями сердечной недостаточности IIА и IIБ степени;
- ревматический процесс с поражением сердца (двух или трех оболочек) и малой хореей с выраженной клинической картиной.

Рентгенологическая и ультразвуковая картина соответствуют клиническим проявлениям.

ЭКГ признаки: соответствуют II степени активности. Может присоединиться мерцание предсердий, политопные экстрасистолы.

Лабораторные показатели: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ >50 мм/ч; СРБ 3-4 плюса; фибриноген 10 г/л и выше; уровень α 2-глобулинов > 15%, γ -глобулинов 23-25% и выше; серомукоиды выше 0,3 ед.

Серологические тесты: титры антистрептолизина-О, антистрептогалактиназы, стрептокиназы выше допустимых цифр в 3-5 раз.

Особенности течения ОРЛ у подростков

У подростков заболевание чаще имеет более тяжелое течение, особенно у девушек в период становления менструальной функции. Это связано с выраженной нейроэндокринной и морфофункциональной перестройкой. У большинства подростков при ОРЛ развивается суставной синдром, причем в патологический процесс нередко вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, преобладает умеренная активность процесса. Основным клиническим синдромом является медленно прогрессирующий ревмокардит, сопровождающийся вовлечением в патологический процесс клапанного аппарата сердца.

Характерным для ревматизма у подростков следует считать более быстрый темп формирования пороков сердца, с относительно высоким удельным весом изолированных аортальных и комбинированных митрально-аортальных пороков после перенесенной ОРЛ.

К особенностям течения ревматизма у подростков следует также отнести относительно высокую частоту церебральной патологии в виде васкулита или различных нервно-психических нарушений. С этим связана сложность ведения подростков с ОРЛ, так как у них нередко встречаются неадекватные реакции на проводимую терапию, несоблюдение режимных моментов, отказ от профилактических мероприятий. Все это способствует тому, что рецидивы ревматизма у подростков встречаются чаще, чем у детей.

Лечение ОРЛ

Лечение ОРЛ у детей и подростков должно быть ранним, комплексным, длительным (3-4 месяца), этапным (стационар, ревматологический реабилитационный центр, диспансерное наблюдение в поликлинике).

I этап

Стационарное лечение – это основной этап терапии и включает в себя:

- создание ребенку соответствующего (индивидуального) лечебно-двигательного режима с занятием ЛФК;
- проведение этиопатогенетической медикаментозной терапии;

- санацию очагов хронической стрептококковой инфекции.

Пациенту с ОРЛ обязательно назначается постельный режим в среднем составляет 1-2 недели. Далее он переводится на полупостельный и позже на тренирующий режим. Перевод с одного лечебно-двигательного режима на другой осуществляется под контролем клинико-лабораторных показателей и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Со 2-3 недели с момента госпитализации больным назначается индивидуально подобранный комплекс ЛФК. Важное значение имеет питание, хотя дети с ревматической лихорадкой обычно не нуждаются в диете, кроме случаев, сопровождающихся сердечной недостаточностью, при которых предусматриваются ограничение соли. При использовании гормональных препаратов и диуретиков - питание корректируется дополнительным введением продуктов, содержащих калий (изюм, курага, бананы, чернослив, печеный картофель) и липотропные вещества (творог, овсяная каша и др.).

Медикаментозная терапия

Направлена на подавление воспалительного процесса в организме и ликвидацию стрептококковой инфекции. С противовоспалительной целью при ОРЛ используются: глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). ГКС показаны детям при II и III степени активности острой ревматической лихорадки, а также всем пациентам из группы риска по формированию клапанных пороков сердца. Глюкокортикостероидные гормоны назначаются в умеренных дозах: преднизолон из расчета 15-20 мг в сутки детям до 10 лет и 20-25 мг в сутки после 10 лет жизни. ГКС назначаются равномерно в течение дня, при этом последняя доза принимается не позже 18 часов. В среднем полная доза дается пациенту в течение 3-х недель, к этому времени чаще всего уже наблюдается явный терапевтический эффект. ГКС отменяются постепенно, начиная с вечерней дозы, обычно рекомендуется отменять по 2,5 мг в 5-7 дней. Курс лечения в среднем составляет 6-8 недель, при тяжелых кардитах – до 10-12 недель.

При I степени активности острой ревматической лихорадки в качестве противовоспалительных препаратов назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак натрия, ибупрофен). Эти препараты подавляют биосинтез простагландинов, а в низких концентрациях - агрегацию тромбоцитов, обладают противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим действием. Их назначают из расчета 2 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема. Курс лечения – 1-1,5 месяца.

При наличии у пациента признаков сердечной недостаточности дополнительно назначают сердечные гликозиды: дигоксин из расчета 0,04-0,05 мг/кг. Доза насыщения распределяется на три дня, затем назначается поддерживающая доза (1/5 от дозы насыщения) до снятия

клинических симптомов сердечной недостаточности; диуретические средства: петлевые диуретики – фуросемид из расчета 1-3 мг/кг/сутки в течение 2-3 дней; калийсберегающие – спиронолактон (3-5 мг/кг/сутки в течение 3 недель).

При клинических проявлениях малой хорей дополнительно к основной терапии назначают:

- ноотропные препараты: пирацетам (ноотропил) – 0,2-0,4г. 2-3 раза в сутки; курс до 2 месяцев;

- анксиолитики (транквилизаторы): алпразолам (ксанакс) – 0,25 мг 2 раза в сутки, 10-14 дней, или нейролептики: тиоридазин (сонапакс, меллерил) – дошкольникам 10-20 мг/сутки, школьникам – 20-30 мг/сутки, 10-14 дней. Учитывая стрептококковую этиологию острой ревматической лихорадки, назначается курс антибактериальной терапии в течение 10-14 дней. Чаще всего используются полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс, карбенициллин, амоксициллин, аугментин). Затем больной переводится на лечение бициллином-5, который назначается 1 раз в месяц.

Комплексная терапия ОРЛ включает санацию очагов стрептококковой инфекции, прежде всего хронического тонзиллита. При упорном декомпенсированном варианте течения хронического тонзиллита показана тонзиллоэктомия, которая проводится не ранее, чем через 3-4 месяца после начала атаки.

II этап предполагает продолжение начатой терапии в условиях местного ревматологического реабилитационного центра. При невозможности обеспечения санаторного лечения пациенту назначается домашний режим и обучение на дому в течение 2-3 месяцев. В санатории детям продолжают проводить антиревматическую терапию - нестероидные противовоспалительные препараты, бициллинопрофилактику. Длительность пребывания в санатории – от 1,5 до 3 месяцев.

III этап - диспансерное наблюдение и дальнейшая противорецидивная терапия в условиях поликлиники по месту жительства предусматривает продолжение противорецидивной терапии, начатой ранее, улучшение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, повышение иммунологической защиты ребенка и санацию хронических очагов инфекции.

Профилактика ОРЛ

Первичная профилактика включает два этапа: меры общего плана и борьбу со стрептококковой инфекцией. Меры общего плана, предусматривающие укрепление здоровья детей и подростков: обеспечение правильного физического развития ребенка, закаливание, полноценное витаминизированное питание, выполнение широкого комплекса санитарно-гигиенических правил.

Меры по борьбе со стрептококковой инфекцией включают: раннюю диагностику, своевременное и рациональное лечение инфекций верхних дыхательных путей, вызванных стрептококком группы А. Препаратами выбора при стрептококковой инфекции являются полусинтетические пенициллины:

- Ампициллин, ампиокс назначают детям дошкольного возраста по 750 тыс. ЕД, школьникам – 1000-1500 тыс. ЕД в сутки в течение 10-14 дней или первые 5 дней с последующим введением бициллина-5 (пенициллина пролонгированного действия) в дозе 750 тыс. – 1500 тыс. ЕД дважды с интервалом 5 дней. При пероральном применении ампициллина (ампиокса) доза для дошкольников составляет 500-750 тыс. ЕД, для школьников – 1000-1500-2000 тыс. ЕД в сутки. амоксициллин (аугментин) назначается в дозе 40 мг/кг массы в сутки в 3 приема. Для пациентов, страдающих аллергией, альтернативой являются макролиды (эритромицин, сумамед, рокситромицин).

Вторичная профилактика, направленная на предупреждение рецидивов и прогрессирования болезни у детей и подростков, перенесших ОРЛ, состоит в регулярном введении бициллина-5. Наиболее оптимальной считается круглогодичная профилактика, проводимая ежемесячно. Пациентам из группы риска по формированию пороков сердца, особенно с наличием антигенов HLA-системы A2 и B7 или B35, бициллин-5 школьникам и подросткам назначают 1 раз в 3 недели в дозе 1500 тыс. ЕД, дошкольникам - 750 тыс. ЕД 1 раз в 10 дней. Детям и подросткам, перенесшим первую атаку ревматизма без поражения эндокарда, круглогодичная профилактика должна проводиться до достижения 18-20 лет.

Применение пролонгированных пенициллинов, особенно бициллина-5, сыграло огромную роль в профилактике повторных атак ОРЛ, снизив их число в 4 - 17 раз. Однако в последнее время введение бициллина теряет свою актуальность вследствие низкой концентрации пенициллина в сыворотке крови пациентов на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз. На сегодняшний день перспективным методом вторичной профилактики ОРЛ является использование нового бензатин бензилпенициллина (ретарпена и экстенциллина) в дозе 2400000 ЕД внутримышечно 1 раз в 3 недели. На современном этапе развития медицинской науки большие надежды возлагают на создание вакцины, которая будет содержать эпитопы М-протеинов «ревматогенных» стрептококковых штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами сердца человека. Применение такой вакцины в рамках первичной профилактики ОРЛ у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию, способствовало бы значительному снижению частоты ОРЛ.

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС)

(код МКБ: I05 – I09)

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) - заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесенной острой ревматической лихорадки [Жерносек В.Ф., 2006]. В некоторых странах мира у лиц моложе 40 лет, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХРБС является наиболее частой причиной летальных исходов. При структурном анализе 30 000 операций, выполненных по поводу ревматических пороков сердца (РПС), установлено, что изолированное поражение митрального клапана наблюдается в 62,3%, аортального клапана – 11,4%, сочетанное поражение митрального и аортального клапанов – 16,7%, поражение трикуспидального клапана с другими пороками – в 9,6% случаев [В.В. Романенко, З.В. Романенко, 2009]. Формирование РПС происходит в результате ревматического вальвулита, который наблюдается в 70 – 85% при первой атаке и 95% – при повторных атаках ОРЛ [В.В. Романенко, З.В. Романенко, 2009]. В среднем недостаточность митрального клапана формируется в течение 3,5 месяца, недостаточность аортального клапана – 4,5 месяца, митральный стеноз – 9 месяцев. Риск формирования РПС возрастает при тяжелом ревмокардите, исход которого существенно не меняется в зависимости от применения преднизолона и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Поэтому в современных условиях наиболее эффективным способом предупреждения ревмокардита и РПС остается профилактика ОРЛ.

В МКБ-10 ОРЛ и ХРБС отнесены к болезням системы кровообращения (класс IX) и представлены как самостоятельные нозологические формы соответственно в рубриках 100 – 102 и 105–109.

Тактика лечения РПС включает:

- профилактику повторных атак ОРЛ;
- профилактику инфекционного эндокардита;
- лечение ХСН, аритмий сердца;
- профилактику и лечение тромбоэмболических осложнений;
- отбор и своевременное направление пациентов с РПС на хирургическое лечение.

Вторичная профилактика ОРЛ заключается в предупреждении повторной ОРЛ. В соответствии с современными представлениями повторные атаки ОРЛ расцениваются не как рецидив первой, а как новый эпизод инфицирования БГСА. Повторные атаки ОРЛ и ревмокардит чаще наблюдаются в первые 5 лет, особенно в первый год после атаки и значительно реже по достижении пациентом возраста более 20 лет.

Ревматические пороки сердца

Митральный стеноз – сужение левого предсердно-желудочкового отверстия, которое препятствует току крови из левого предсердия в желудочек во время диастолы желудочков.

Нарушение гемодинамики. Площадь митрального отверстия в норме 4 – 6 см². Вследствие сужения митрального отверстия (1-й барьер) повышается давление в левом предсердии и усиливается и удлиняется его систола, что приводит к увеличению давления в легочных венах и капиллярах. Развивается пассивная легочная гипертензия. При возрастании притока крови к левому предсердию в условиях резко ограниченной пропускной способности митрального отверстия давление в легочных капиллярах повышается настолько, что происходит трансудация жидкой части плазмы крови в альвеолы, то есть отек легких. Эти эпизоды позволяет предотвратить рефлекс Китаева, который состоит в активном сужении легочных артериол в ответ на раздражение барорецепторов при повышении давления в левом предсердии и легочных венах. Спазм артериол вначале преходящий, затем стойкий. Постепенно развивается облитерация сосудов вследствие утолщения меди и склероза. Возникает устойчивая активная легочная гипертензия (2-й барьер). Из-за повышенной нагрузки сопротивлением развивается гипертрофия правого желудочка, которая со временем исчерпывает свои возможности, развивается его дилатация и недостаточность, что проявляется застоем крови по большому кругу кровообращения.

Клинические проявления порока. Жалобы: одышка, приступы удушья, кровохарканье, слабость, утомляемость, перебои в сердце и сердцебиение. Менее характерны нарушения глотания из-за резкого увеличения левого предсердия и боль в грудной клетке. Боль чаще всего носит характер кардиалгии, реже стенокардии. При развитии правожелудочковой недостаточности появляются жалобы на периферические отеки, чувство тяжести в правом подреберье.

Объективное обследование. При осмотре выявляется акроцианоз и своеобразный румянец на щеках («*facies mitralis*»). При осмотре и пальпации грудной клетки верхушечный толчок резко ослаблен или не определяется. Под мечевидным отростком заметна пульсация правого желудочка (сердечный толчок). Характерно дистолическое дрожание – «кошачье мурлыканье» - в области верхушки сердца. Границы сердца расширены вверх и вправо. Аускультация сердца: выявляют усиленный, хлопающий первый тон, щелчок открытия митрального клапана, акцент второго тона на легочной артерией. Позже появляется дистолический шум (вначале пресистолический, затем мезодиастолический), который выслушивается на верхушке, усиливается в положении на левом боку на выдохе; протодиастолический шум относительной недостаточности клапанов легочной артерии Грэхема – Стила; систолический

шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана у основания мечевидного отростка, который усиливается на вдохе (симптом Риверо – Корвальо).

Диагностика. На ЭКГ определяются гипертрофия левого предсердия – P – mitrale; при развитии легочной гипертензии – признаки гипертрофии правых желудочков и предсердия; часто – мерцательная аритмия. При **рентгенографии органов грудной клетки** определяется митральная конфигурация сердца. При исследовании больного в косых положениях с приемом бария наблюдается отклонение пищевода на уровне левого предсердия по крутой дуге радиусом 4 – 5 см (малого радиуса). На более поздних стадиях – по дуге большого радиуса. Выбухает ствол легочной артерии. При пассивной легочной гипертензии наблюдается усиление легочного рисунка. **Эхокардиография** является наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом диагностики митрального стеноза. Наиболее ранним признаком является нарушение подвижности створок в виде куполообразного выбухания их в полость левого желудочка, называемого «парусением». В результате сращения створок возникает однонаправленное диастолическое движение их, причем задняя створка во время открытия повторяет ход более массивной передней створки. Выявляются деформация, утолщение, кальцификация створок. Происходит увеличение полости левого предсердия, иногда до развития атриомегалии. Размеры левого желудочка обычно не изменяются. **Допплерэхокардиографическое исследование** позволяет выявить изменения диастолического кровотока, который в отличие от нормального становится турбулентным и высокоскоростным. Площадь митрального отверстия определяется доплеровским методом.

В течение митрального стеноза выделяют три периода. В первом периоде, при котором степень сужения умеренная, достигается полная компенсация порока гипертрофированным левым предсердием. При этом могут сохраняться работоспособность и отсутствовать жалобы. Во втором периоде возникают признаки застоя в малом круге кровообращения. В третьем периоде, при легочной гипертензии, развиваются гипертрофия и дилатация правого желудочка и появляются симптомы правожелудочковой недостаточности.

Лечение пациентов с митральным стенозом. Показания к оперативному лечению

В начале лечения детей с митральным стенозом следует выявить и устранить факторы, повышающие давление в левом предсердии (тахикардия, лихорадка, физическая нагрузка и др.). Необходимость в медикаментозном лечении возникает обычно при появлении застоя в легких и симптомов ХСН, для устранения и снижения которых назначают:

- диуретики в умеренных дозах, так как избыточный диурез может привести к уменьшению трансмитрального градиента давления, гиповолемии, падению сердечного выброса, что проявляется гипотонией и развитием преренальной азотемии (повышение в крови уровня креатинина и мочевины);

- сердечные гликозиды. Они, однако, не влияют на гемодинамику и обычно недостаточно эффективны у больных с чистым митральным стенозом, поскольку сократительная способность левого желудочка в подобных случаях не страдает (назначение дигоксина целесообразно лишь при тахисистолической форме мерцательной аритмии для нормализации ЧСС, а также при появлении и нарастании правожелудочковой недостаточности);

- бета-адреноблокаторы. Их используют для уменьшения тахикардии, что препятствует повышению давления в левом предсердии при нагрузке, как у больных с мерцательной аритмией (в дополнение к приему сердечных гликозидов), так и у больных с синусовым ритмом;

- дилтиазем или верапамил. Они показаны при тахикардии в случаях, если бета-адреноблокаторы противопоказаны;

- антикоагулянты (в частности варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0 – 3,0). Они рекомендуются во всех случаях митрального стеноза, осложненного мерцательной аритмией, артериальными эмболиями, а также при значительном увеличении левого предсердия. Больные митральным стенозом обычно плохо переносят мерцательную аритмию. При пароксизмах мерцательной аритмии, сопровождающихся нарушениями гемодинамики (артериальной гипотонией, отеком легких) возникает необходимость в проведении экстренной синхронизированной электрической кардиоверсии. В менее тяжелых случаях осуществляются плановые попытки фармакологической или электрической кардиоверсии после предварительного уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) дигоксином или в случае его недостаточного эффекта – верапамилем по 2,5 – 5 мг внутривенно.

Хирургическое лечение митрального стеноза показано при уменьшении площади эффективного митрального отверстия менее 1,2 см² и наличии клинических проявлений заболевания (одышка, застой в легких, выраженная легочная гипертензия). Основным методом хирургической коррекции неосложненного «чистого» и преобладающего митрального стеноза является митральная комиссуротомия. Обычно используется закрытая инструментальная митральная комиссуротомия, которая показана при «чистом» стенозе или рестенозе без грубых изменений клапанных структур, отсутствии выраженной митральной недостаточности и тромбоза левого предсердия. В настоящее время частота проведения закрытой операции снижается из-за большой распространенности операций на открытом сердце и баллонной вальвулопластики.

Больным с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания и критическим митральным стенозом проводится протезирование митрального клапана.

Митральная недостаточность и митральный порок с преобладанием недостаточности

Нарушения гемодинамики. Во время систолы левого желудочка происходит регургитация объема крови из левого желудочка в левое предсердие. Этому способствует тот факт, что давление в левом предсердии ниже, чем в аорте и оно представляет меньшее сопротивление для изгнания. Общий ударный объем левого желудочка резко возрастает. Увеличение полноты систолического опорожнения левого желудочка является ранним механизмом компенсации при этом пороке. Наполнение левого предсердия одновременно из легочных вен и левого желудочка приводит к возрастанию давления в нем и растяжению мышц, что вызывает увеличение силы сокращения и объема изгоняемой в левый желудочек крови. Это влечет повышение конечного диастолического объема (КДО) и пророст ударного выброса желудочка. Вследствие объемной перегрузки развивается гипертрофия левых камер сердца. Декомпенсация порока обусловлена развитием левожелудочковой недостаточности. В легочных венах, капиллярах, легочной артерии пассивно повышается давление, что может привести к развитию отека легких. Легочное сосудистое сопротивление повышается вследствие рефлекса Китаева и тогда может развиваться правожелудочковая недостаточность.

Клинические проявления порока. Жалобы: одышка; слабость и утомляемость; сердцебиение.

Объективное обследование. Кожные покровы не изменены, в стадии декомпенсации – акроцианоз. Верхушечный толчок усиленный, разлитой, смещен влево и вниз. Границы сердца смещаются влево, вниз и вверх. При аускультации сердца выявляются: пансистолический шум над верхушкой сердца, проводится в левую подмышечную область и на спину, усиливается в положении лежа на левом боку и на выдохе; ослабление первого тона на верхушке; третий тон (обусловлен резким напряжением аппарата митрального клапана и стенок левого желудочка в конце быстрого наполнения); акцент второго тона над легочной артерией.

Диагностика. На ЭКГ определяются: признаки гипертрофии левого предсердия; признаки гипертрофии левого желудочка. На **рентгенограмме органов грудной клетки** выявляют митральную конфигурацию сердца, признаки легочной венозной гипертензии. При проведении **эхокардиографии** определяются дилатация левых камер сердца, утолщение фиброз, кальциноз митрального клапана. Диагноз подтверждает **доплеровское исследование**, при котором выявляют обратный ток крови (регургитацию) и степень регургитации.

Лечение митральной недостаточности и митрального порока с преобладанием недостаточности. Показания к оперативному лечению.

Лечение детей с недостаточностью митрального клапана в стадии компенсации включает длительный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в небольших дозах для предупреждения дилатации и замедления развития дисфункции левого желудочка.

Периферические вазодилататоры благоприятно влияют на гемодинамику, снижая общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уменьшая таким образом объем регургитации и повышая сердечный выброс. Предпочтение отдается длительно действующим дигидропиридиновым производным – амлодипину. При декомпенсации, кроме ИАПФ, назначают диуретики для устранения застойных явлений и сердечные гликозиды. Назначение дигоксина показано как при мерцательной аритмии. Однако консервативная терапия у детей с декомпенсированным митральным пороком мало эффективна, поэтому пациентов с тяжелой митральной недостаточностью необходимо своевременно направлять на хирургическое лечение (протезирование или аннулопластику). Пациенты без симптомов или с минимальными клиническими проявлениями заболевания нуждаются в динамическом наблюдении и неинвазивной оценке размеров и сократительной способности левого желудочка с помощью метода эхокардиографии каждые 6–12 месяцев. Оптимальным для проведения хирургического лечения митральной недостаточности считают состояние больных, когда Фракция выброса (ФВ) составляет 50–55%.

Аортальный стеноз и аортальный порок с преобладанием стеноза

Нарушение гемодинамики. Вследствие сужения устья аорты создается препятствие изгнанию крови в аорту, для преодоления которого левый желудочек развивает более высокое систолическое давление. Вследствие хронической перегрузки сопротивлением и повышения систолического стеночного напряжения развивается гипертрофия левого желудочка и удлиняется систола желудочка. Снижается диастолическая податливость желудочка и величина его полости постепенно уменьшается. Усиливается систола левого предсердия. Это влечет за собой повышение конечного диастолического давления (КДД) в желудочке. Компенсация порока сохраняется долго – 20 – 30 лет. По мере усугубления стеноза и истощения компенсаторных возможностей гипертрофии минутный объем сердца и систолический градиент начинают снижаться. Развиваются левожелудочковая недостаточность и пассивная легочная гипертензия. Для этого порока так же характерна хроническая коронарная недостаточность. Она обусловлена несоответствием между массой гипертрофированного миокарда и сетью коронарных артерий.

Клинические проявления порока. Начало заболевания постепенное. Характерна триада жалоб: одышка при физической нагрузке, а затем в покое; ангинозная боль; головокружение и обмороки.

Объективное исследование. Характерны бледность кожи, а при декомпенсации порока – акроцианоз. Артериальный пульс – медленный, малый, платообразный. Склонность к брадикардии. При снижении ударного объема крови пульсовое давление начинает снижаться. При пальпации определяется высокий резистентный верхушечный толчок, который смещен влево и вниз. Во втором межреберье справа от грудины определяется систолическое дрожание. При аускультации сердца выявляют систолический шум с эпицентром во втором межреберье справа от грудины, который проводится в область яремной вырезки и на сонные артерии; ослабление второго тона вплоть до его отсутствия; ослабление первого тона на верхушке.

Диагностика. ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка и его систолической перегрузки; признаки ишемии миокарда.

Лечение аортального стеноза и аортального порока с преобладанием стеноза. Показания к оперативному лечению

Аортальный стеноз ревматической этиологии редко бывает изолированным и, как правило, сочетается с митральным пороком. Компенсация порока осуществляется за счет концентрической гипертрофии левого желудочка, которая длительно поддерживает систолическую функцию и определяет прогноз заболевания. Существенно ускоряют декомпенсацию и ухудшают прогноз сопутствующая аортальная и митральная недостаточность, мерцательная аритмия. При компенсированном аортальном стенозе медикаментозное лечение не проводится. Основными средствами лечения больных аортальным стенозом с ХСН являются сердечные гликозиды и диуретики. Сердечные гликозиды (дигоксин) показаны больным с дилатацией и сниженной сократительной способностью левого желудочка. При тенденции к брадикардии назначение дигоксина следует избегать. Диуретики применяют для устранения застойных явлений, но крайне осторожно, так как развивающееся при этом уменьшение давления наполнения левого желудочка может вызвать снижение сердечного выброса и АД. Применение ИАПФ и артериолярных вазодилататоров сопряжено с риском развития гипотонии вследствие отсутствия адекватного увеличения сердечного выброса. Бета-адреноблокаторы и верапамил также не назначаются, так как они могут вызвать атриовентрикулярную блокаду. **Хирургическое лечение** аортального стеноза показано при площади аортального отверстия $0,8 \text{ см}^2$ и появлении клинических симптомов, указывающих на гемодинамически выраженную обструкцию (стенокардия, одышка, обмороки). Чаще всего в подобных случаях выполняется протезирование аортального клапана. При обнаружении на коронароангиографии критических

сужений коронарных артерий одновременно проводят операции по реваскуляризации миокарда

Аортальная недостаточность и аортальный порок с преобладанием недостаточности

Нарушение гемодинамики. Часть крови, выброшенная во время систолы левого желудочка в аорту, возвращается во время диастолы назад, в левый желудочек, что приводит к перегрузке объемом левого желудочка. Увеличивается конечный диастолический объем и диастолическое давление левого желудочка. Он дилатируется и, позднее, гипертрофируется. В последующем развивается левожелудочковая недостаточность и легочная гипертензия.

Клиника: Жалобы на боли в сердце, зачастую, стенокардитического характера, одышку, головные боли, головокружение. При обследовании больного обнаруживается усиленный приподнимающийся верхушечный толчок, который смещен влево и вниз. При перкуссии сердце расширено влево и вниз. При аускультации слышен диастолический шум на аорте и в точке боткина – Эрба, который усиливается сидя при наклоне туловища вперед. Второй тон на аорте ослаблен. Может выявляться пресистолический шум Флинта, который обусловлен относительным митральным стенозом. Наблюдаются периферические симптомы: симптом Мюссе, симптом Квинке, «пляска каротид». Систолическое АД повышено, диастолическое АД снижено.

Диагностика: на ЭКГ выявляется отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии левого желудочка, смещение сегмента ST вниз и инверсия зубца T. При рентгеновском исследовании выявляется аортальная конфигурация сердца.

Лечение аортальной недостаточности и аортального порока с преобладанием недостаточности. Показания к оперативному лечению

Медикаментозную терапию проводят длительно при хронической стабильной аортальной недостаточности и для улучшения состояния перед проведением хирургического лечения при тяжелой или острой аортальной недостаточности. Пациентам с умеренной аортальной регургитацией рекомендуется раннее, до появления клинических симптомов заболевания, назначение ИАПФ для предупреждения дилатации и дисфункции левого желудочка. При компенсированной тяжелой аортальной недостаточности, помимо ИАПФ, показан систематический прием артериоларных вазодилататоров. В настоящее время предпочтение отдается дигидропиридиновым производным длительного действия, в частности амлодипину. При развитии ХСН наряду с ИАПФ и периферическими вазодилататорами назначаются сердечные гликозиды, диуретики, бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол).

Показанием к хирургическому лечению является тяжелая аортальная недостаточность с нормальной функцией левого желудочка, независимо от наличия симптомов заболевания. До развития клинической картины ХСН хирургическое лечение порока становится средством выбора, если имеются:

- критическое увеличение конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка больше 55 мм по данным эхокардиографии и снижение ФВ меньше 45% по данным вентрикулографии;

- увеличение регургитации до 50% и более ударного объема и возрастание диастолического давления в левом желудочке до 15 мм рт.ст. и выше;

- кардиомегалия, возрастание пульсового давления выше 70% по отношению к систолическому АД, ЭКГ-признаки перегрузки левого желудочка.

В подавляющем большинстве случаев при аортальной недостаточности коррекция обеспечивается путем имплантации протеза клапана в условиях искусственного кровообращения.

Недостаточность трехстворчатого клапана

Недостаточность трехстворчатого клапана, как и митрального, может быть органической или относительной (функциональной).

Клинические проявления порока неспецифичны. Его симптомы связаны преимущественно с правожелудочковой недостаточностью. Отмечается также гепатоюгулярный рефлюкс, систолическая пульсация увеличенной и болезненной печени и набухание шейных вен с повышением центрального венозного давления. Выслушиваются пансистолический шум с эпицентром над мечевидным отростком или в четвертом межреберье слева у края грудины и правожелудочковый III тон, которые усиливаются на вдохе (симптом Риверо-Корвальо), в отличие от мелодии митральной недостаточности и дефекта межжелудочковой перегородки.

Диагностика. При изолированной недостаточности трехстворчатого клапана на ЭКГ регистрируются признаки гипертрофии правого желудочка, часто в виде блокады правой ножки, и правого предсердия, а на рентгенограмме и ЭхоКГ- признаки дилатации этих отделов.

Лечение недостаточности трехстворчатого клапана. Показания к хирургическому лечению

Изолированная органическая недостаточность трехстворчатого клапана при отсутствии легочной гипертензии и тяжелого поражения миокарда обычно относительно хорошо переносится больными и редко требует хирургической коррекции. Хирургическое лечение представляет собой пластику (путем аннулоаппликации или другим способом) клапана или его протезирование.

Глава 4. Болезни соединительной ткани

(код МКБ: М30 – М36):

системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит (О.В. Матющенко).

Ювенильный ревматоидный артрит

(код МКБ: М05 – М14) (Е.Г. Асирян)

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) - это хроническое аутоиммунное заболевание, относящееся к подклассу «Диффузные болезни соединительной ткани», для которого характерно поражение многих органов, включая суставы, кожу, почки, сердце, легкие, кровеносные сосуды и мозг. Следовательно, симптоматика СКВ у пациентов может быть различной. Однако наиболее общие симптомы заболевания включают быструю утомляемость, боли и отечность суставов (артриты), лихорадку, кожные высыпания и поражения почек.

В латинском варианте красная волчанка звучит как *Lupus erythematosus*. Слово «люпус» в переводе с латинского на английский означает волк «wolf», а «эритематозус» - красная. По данным литературы такое название было дано заболеванию из-за того, что кожные проявления были схожи с повреждениями при укусе голодным волком.

Первые описания кожных проявлений СКВ были сделаны французским врачом дерматологом Bielt в 1828 году. Спустя 45 лет доктор Капоши обнаружил у пациентов взаимосвязь между поражением кожи и внутренних органов. Основной научный прорыв в изучении данного заболевания был сделан в 1948 году, когда у пациентов с СКВ были обнаружены и описаны LE-клетки.

В настоящее время доказано, что женщины болеют СКВ гораздо чаще, чем мужчины. По разным данным это соотношение варьирует от 9:1 до 11:1. Исключение, вероятно, составляет препубертатный возраст, когда девочки и мальчики заболевают одинаково часто. Многолетние научные наблюдения свидетельствуют о том, что данное заболевание чаще поражает чернокожих женщин по сравнению с белой расой, а также более распространено у пациенток испанского, азиатского и коренного американского происхождения.

СКВ встречается во всех возрастных группах населения. В 20% случаев болезнь возникает в детстве, обычно у детей старше 9-10 лет. Как правило, начальные проявления заболевания у девочек часто совпадают с наступлением менструаций. Тем не менее, зарегистрированы случаи СКВ и среди детей первых лет жизни.

Учитывая статистические исследования, проводимые в США, число заболевших СКВ за последние 15-20 лет увеличилось в среднем на 45%. При этом среди пациентов отмечается достаточно много детей.

В странах СНГ нет точных статистических сведений о численности пациентов с СКВ, так как симптомы заболевания варьируют в широких пределах от минимальных до тяжелых поражений жизненно-важных органов и начало их появления часто трудно указать точно.

Этиология и патогенез

Причина СКВ до сих пор окончательно неизвестна. Полагается, в основе заболевания лежит комбинация нескольких факторов, среди которых определенное значение играют генетические, гормональные (особенно во время полового созревания, беременности, после аборт, во время менопаузы), факторы окружающей среды и т.д. Их сочетание может инициировать развитие заболевания. Кроме того, провоцирующими факторами болезни могут быть стресс и вирусные инфекции. Считается, что у пациентов с СКВ повышенная чувствительность к инфекционным агентам обусловлена дефектом иммунных механизмов и наличием возможного иммунодефицита. Например, часто отмечается селективная депрессия клеточного иммунитета за счет снижения числа Т-лимфоцитов-супрессоров в крови.

По данным некоторых исследователей, важную роль в развитии заболевания играет генетика. Однако специфический «ген волчанки» до сих пор не найден. Многие наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой СКВ обусловлена нарушением иммунной реактивности, в том числе, возможно, и генетически детерминированной. Так, описаны случаи СКВ у идентичных близнецов, а у родственников, больных волчанкой, часто обнаруживаются сходные нарушения иммунной системы.

При СКВ отмечается целый ряд феноменов, в основе которых лежат иммунные механизмы. Например, часто регистрируется высокое содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов. Обнаруживаются антитела, реагирующие с различными компонентами ядра (антиядерные антитела), рибонуклеиновой кислотой, гамма-глобулином (ревматоидный фактор), эритроцитами (положительная проба Кумбса), тромбоцитами, лейкоцитами, антигенами, используемыми в серологических тестах на сифилис (ложноположительные пробы), а также с факторами свертывания крови.

Кроме того, отмечается связь между воспалительным процессом и циркулирующими иммунными комплексами, в частности, состоящими из ДНК и антител против ДНК. Такие иммунные комплексы откладываются в тканях, фиксируют комплемент и инициируют воспалительную реакцию, следствием которой становится повреждение тканей, например, при волчаночном нефрите.

Об интенсивности формирования иммунных комплексов можно косвенно судить по содержанию сывороточного комплемента или его компонентов, полагая, что падение уровня последних отражает утили-

зацию комплемента в реакциях антиген - антитело. Низкий уровень комплемента и высокий титр антител к ДНК являются свидетельством активности СКВ.

Аутоантитела к ДНК ядер собственных клеток макроорганизма играют важную патогенетическую роль в развитии заболевания. Выработка антител, как правило, усиливается при внедрении в клетку вируса. Взаимодействие ДНК антител с ядром клетки приводит к её гибели и выходу в кровоток ядерного детрита. Осколки ядер, которые обнаруживаются в тканях, являются патогномоничным признаком СКВ. Постепенно вокруг ядерного детрита скапливаются лейкоциты, затем один из лейкоцитов фагоцитирует детрит и превращается в волчаночную клетку.

Предполагается, что одной из причин роста заболеваемости СКВ может быть широкое введение в практику вакцин, сывороток, антибиотиков, сульфаниламидов и других лекарственных средств.

Кроме того, важная роль в обострении кожных, а иногда и общих проявлений СКВ принадлежит длительной инсоляции. Причиной заболевания могут явиться и другие воздействия окружающей среды, как, переохлаждение, физические травмы, которые обычно приобретают роль пускового механизма у людей с индивидуальной повышенной чувствительностью к различным экзогенным факторам.

Клиническая картина

В клинической картине СКВ могут наблюдаться как минимальные проявления болезни, так и тяжелая симптоматика, обусловленная поражением внутренних органов.

Для СКВ характерно неуклонное прогрессирование с наличием иногда довольно длительных, многолетних ремиссий, которые наступают под влиянием лечения или спонтанно. Даже спустя годы после подтверждения диагноза могут выявляться новые признаки болезни.

Разнообразие клинической картины при СКВ и обуславливает некоторые сложности в диагностике данного заболевания, так как симптомы болезни, как правило, проявляются независимо один от другого, без определенной последовательности и в разные сроки от начала заболевания. Кроме того, они могут регистрироваться у пациентов в любых сочетаниях.

К наиболее характерным общим симптомам СКВ относятся следующие: повышенная утомляемость, болезненность и припухлость суставов, необъяснимая лихорадка и высыпания на коже.

Другие симптомы заболевания могут включать побледнение или посинение кожи пальцев кистей или стоп на холоде (синдром Рейно), повышенную чувствительность к солнцу, боли в грудной клетке при глубоком дыхании, усиленное выпадение волос, отечность ног и облас-

ти вокруг глаз, лимфаденопатию и т.д. У некоторых пациентов отмечаются головные боли и головокружение.

Лихорадка неправильного типа, иногда принимающая гектический характер с ознобами и профузным потом, практически всегда наблюдается у пациентов с СКВ в остром периоде заболевания. Кроме того, характерны изменения со стороны крови, а также потеря массы тела, нередко доходящая до кахексии.

Примерно у 70% пациентов поражение кожи при СКВ проявляется экссудативной эритемой с отеком, инфильтрацией с гиперкератозом. Часто в местах высыпаний отмечается склонность к образованию пузырьков и некротических язв, оставляющих после себя поверхностные атрофические рубчики или гнездную пигментацию. Локализация дерматита при СКВ может быть самой разнообразной. Однако самыми любимыми местами являются открытые участки кожи - в первую очередь лицо, руки и грудь. Эритематозные высыпания на лице своей формой напоминают бабочку, тело которой расположено на переносице, а крылья - на щеках. «Бабочка» может появляться отдельными частями и быстро исчезать.

Свойственным признаком для данного заболевания является также сочетание острых экссудативных и хронических дискоидных изменений в виде ограниченных пятен розово-красного цвета с беловато-серыми чешуйками и истончением кожи, которое начинается с центра и постепенно захватывает весь очаг.

Учитывая тот факт, что для пациентов с СКВ характерна повышенная светочувствительность кожи, инсоляция является одним из наиболее частых факторов, провоцирующих обострение патологического процесса.

На коже пациентов с СКВ могут отмечаться и неспецифические аллергические проявления в виде крапивницы, яркая мраморность, кореподобная сыпь.

Известны случаи появления геморрагической сыпи на коже в результате сосудистых нарушений, развития ДВС-синдрома, тромбоцитопении.

В патологический процесс при СКВ могут вовлекаться и придатки кожи. Например, отмечаются усиленное выпадение волос, повышенная ломкость, поперечная исчерченность и дистрофия ногтевых пластин. Повреждается слизистая оболочка губ, ротовой полости, верхних дыхательных путей и половых органов.

Определено, что суставной синдром является одним из первых и наиболее частых клинических признаков СКВ. Он часто сочетается с поражением кожи и проявляется в виде острого или подострого артрита со свойственным летучим характером болей, поражением как мелких, так и крупных суставов. Волчаночный артрит не носит прогрессирую-

щего характера, а деформация суставов развивается крайне редко даже при многолетнем течении заболевания. Последнее подтверждается на рентгенограммах, где видны сохраненные суставные хрящи. Тем не менее, может иметь место остеопороз.

Кроме того, в клинической картине болезни у пациентов часто отмечаются миозиты. Характерны снижение мышечного тонуса и общая мышечная слабость, иногда вплоть до полной обездвиженности, атрофии, локальные уплотнения мышц и миалгии. Такие клинические проявления заболевания обусловлены формированием лимфоидных инфильтратов в мышечной ткани, а также фибриноидным некрозом стенок артерий и развитием интерстициального отека.

Помимо поражения кожи и развития артрита у детей с СКВ может часто отмечаться поражение серозных оболочек. В совокупности данные клинические признаки болезни составляют так называемую малую триаду, характерную для СКВ. Так, например, в клинической картине СКВ у детей могут определяться плеврит и перикардит. Кроме того, известны случаи их сочетания с перитонитом.

Довольно часто в клинической картине СКВ у детей выявляется кардит, при котором патологический процесс может затрагивать все три оболочки сердца. Тем не менее, симптоматика миокардита является доминирующей. При обследовании пациентов определяются расширение границ сердца, приглушение сердечных тонов, умеренно выраженный систолический шум. Возможно нарушение сердечного ритма. В результате развившегося коронарного васкулита появляются жалобы на боли в области сердца. На ЭКГ часто регистрируются признаки, обуславливающие нарушение процессов восстановления в миокарде (снижение, сглаженность, деформация и инверсия зубца Т, иногда даже смещение интервала ST). По данным рентгенологического обследования определяется увеличение размеров сердца.

Эндокардит у пациентов с СКВ обычно сочетается с миокардитом. Как правило, патологический процесс имеет пристеночную локализацию. В случае вовлечения клапанов сердца, чаще поражается митральный клапан. При аускультации сердца может выявляться систолический шум. Однако органический порок с гемодинамическими нарушениями формируется редко.

Кроме того, у пациентов с СКВ относительно редко развивается и острая сердечная недостаточность.

Наиболее тяжелые последствия заболевания возникают у детей при развитии волчаночного нефрита. Считается, чем острее протекает СКВ, тем чаще поражаются почки. По данным литературы люпус-нефрит может выявляться у 70% пациентов. При этом признаки поражения почек появляются преимущественно в первые месяцы развития заболевания.

Существует несколько клинических форм волчаночного нефрита:

- ⇒ латентный нефрит с минимальным мочевым синдромом, без отеков, артериальной гипертензии и функциональных нарушений;
- ⇒ выраженный нефрит без нефротического синдрома, но со значительными изменениями в моче, сдвигами функциональных показателей и экстраренальными проявлениями;
- ⇒ нефрит с выраженным мочевым синдромом, отеками, гипертензией, гиперхолестеринемией.

При вовлечении в патологический процесс почек у большинства детей с СКВ отмечается артериальная гипертензия и гиперазотемия. Также наблюдается и мочевоы синдром, сопровождающийся протеинурией, гематурией и лейкоцитурией.

Вовлечение почек в патологический процесс при СКВ в большинстве случаев может приводить к очень серьезным осложнениям, часто определяющим исход самого заболевания. Пациенту обычно трудно самостоятельно оценить степень поражения почек, так обычно воспалительный процесс при волчаночном нефрите не сопровождается болью. Тем не менее, на поражение почек могут указывать такие первые клинические проявления как пастозность голеней, отечность вокруг глаз, затем могут выявляться снижение диуреза и изменения в анализах мочи.

Волчаночный нефрит у детей имеет хроническое течение с периодами обострений, склонен к быстрому прогрессированию и развитию почечной недостаточности. По данным литературы в 10% случаев при поражении почек у пациентов с СКВ имеет место летальный исход за счет нарастания в короткий срок признаков почечной недостаточности. Тем не менее, при своевременно начатой интенсивной терапии, как правило, удается снизить активность нефрита и придать ему характер хронического процесса.

СКВ у детей и подростков может протекать с поражением нервной системы. Органическое поражение ЦНС, наблюдаемое при СКВ, называется нейролюпусом. В исследованиях доказано, что в коре и подкорковой области могут формироваться рассеянные очаги размягчения мозгового вещества, обусловленные тромбоваскулитом мелких сосудов.

При этом в клинической картине болезни у пациентов появляются головные боли, головокружение, нарушения памяти, сна и зрения, изменения поведения. Однако всегда следует дифференцировать симптоматику со стороны нервной системы, которая может возникнуть у пациентов с СКВ на фоне приема некоторых лекарственных средств, используемых для лечения заболевания. В случае изолированного поражения периферических нервов наблюдается болевой синдром и парестезии.

При тяжелом диффузном поражении нервной системы, развитии острого отека мозга или серозного менингита наблюдаются энцефали-

тический или менингоэнцефалитический синдромы, нарушается психика, развиваются парезы и параличи, регистрируются амнезия, потеря сознания, сопорозное или коматозное состояния, судорожный синдром, что в совокупности представляет серьезную угрозу для жизни пациента.

Кроме того, имеются клинические наблюдения, когда в результате органического поражения ЦНС при СКВ развивались тяжелые трофические нарушения кожи и подкожной клетчатки, расположенные симметрично и имеющие склонность к быстрому прогрессированию и формированию глубоких некрозов. При этом у таких пациентов имеется большой риск присоединения вторичной инфекции и развития сепсиса. Следовательно, нейролюпус, как и волчаночный нефрит, является одним из наиболее прогностически неблагоприятных синдромов СКВ.

По данным Американской ревматологической ассоциации выделяют следующие синдромы поражения ЦНС:

А. Большие критерии

Неврологические:

- судорожные приступы;
- очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, параличи черепно-мозговых нервов, нарушения походки, поперечный миелит, нейропатия);
- генерализованные расстройства: нарушения сознания, энцефалит и др.

Психические:

- психозы (эндогенная депрессия, шизофреноподобные нарушения);
- органические симптомы поражения головного мозга.

Б. Малые критерии

Неврологические:

- парестезии,
- головная боль,
- псевдоотек диска зрительного нерва,
- внутричерепная гипертензия.

Психические:

- реактивная депрессия.
- перепады настроения,
- нарушения умственных способностей,
- беспокойство,
- нарушения поведения.

Довольно часто у пациентов с СКВ встречаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Некоторые ученые отмечают тот факт, что наличие абдоминального синдрома у детей и подростков иногда является ведущим признаком СКВ, а клиническая симптоматика часто напоминает таковую, которая имеет место в случае диаг-

ностики острого живота. При этом у пациентов может проявляться клиническая картина любого заболевания брюшной полости: аппендицита, холецистита, перитонита, кишечной непроходимости, острых кишечных инфекций и т.д. Наиболее общими жалобами являются боли в животе, рвота, диарея, мелена.

В основе абдоминального синдрома при СКВ чаще всего лежит распространенный диффузный или очаговый васкулит с возможным тромбозом мелких сосудов органов брюшной полости, приводящий к поражению стенок кишок - геморрагиям, иногда даже к инфарктам и некрозам с последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или фибринозно-гнойного перитонита. Возможен симптомокомплекс, характерный для болезни Крона (терминального илеита). Боли в животе могут быть также обусловлены панкреатитом. Патология печени с развитием воспалительно-дистрофических изменений (люпус-гепатит) обычно наблюдается у детей редко. Тем не менее, часто отмечается гепатомегалия, как показатель вовлечения печени в иммунопатологический процесс. Однако, как правило, функциональные нарушения отсутствуют и наблюдается быстрая обратная динамика в ответ на кортикостероидную терапию.

Для СКВ характерен полисерозит, проявляющийся плевритом, перикардитом и перитонитом. Поражение самих легких у пациентов клинически регистрируется реже, чем поражение плевры и характеризуется у большинства пациентов скудными физикальными данными. Тем не менее, скудная клиническая симптоматика со стороны органов дыхания может сочетаться с выраженными рентгенологическими изменениями. Обычно при поражении легких у пациентов с СКВ наблюдается двусторонняя деформация сосудисто-интерстициального рисунка на всем протяжении легочных полей. Однако могут появляться и множественные очаговые тени средней плотности с неровными контурами, иногда местами сливающиеся между собой. Корни легких, как правило, не вовлекаются в патологический процесс. При поражении органов дыхания иногда наблюдаются легочные кровотечения и хронический фиброз легких.

Следует помнить, что при подозрении на пневмонию при СКВ необходимо исключить ее инфекционную природу.

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки часто имеют место признаки поражения плевры, а также высокое стояние диафрагмы. В клинической картине плеврита отмечаются боли в грудной клетке, одышка и кашель.

При поражении центральной нервной системы могут наблюдаться судороги, нарушения мозгового кровообращения, явления периферического неврита, а также личностные изменения пациента.

Если в патологический процесс вовлекаются органы зрения, могут иметь место эписклерит, ирит и сосудистые изменения сетчатки, сочетающиеся с кровоизлияниями или экссудатами (цитоидные тельца).

Течение

В зависимости от начальных проявлений выделяют острое, подострое и хроническое течение заболевания, а также высокую, умеренную или низкую его активность. По сравнению со взрослыми, у большинства детей СКВ протекает остро и более злокачественно. Болезнь проявляется обильными кожными высыпаниями, высокой лихорадкой неправильного типа, рано наступающими тяжелыми воспалительно-дистрофическими изменениями внутренних органов. В первые месяцы от начала заболевания может наступить летальный исход. Как правило, на фоне интоксикации и глубоких нарушений гомеостаза, гемокоагуляции, водно-электролитного баланса, а также присоединения вторичной инфекции возникают явления почечной, сердечно-сосудистой или легочной недостаточности.

Хроническое течение СКВ у детей наблюдается редко, так как очень быстро наступает генерализация патологического процесса. Однако отмечены случаи, когда даже бурно развивавшаяся СКВ приобретала хроническое течение с периодами длительных ремиссий. При этом общее развитие и рост детей проходили относительно удовлетворительно.

Осложнения

К их числу можно отнести инсульты и кровоизлияния в мозг с парезами и параличами, сепсис, флебиты, трофические язвы, асептический некроз головки бедренной кости и т.д.

Диагноз и дифференциальная диагностика

Диагноз СКВ несложно выставить пациенту, если у него имеется типичная клиническая картина болезни с явлениями волчаночного дерматита, прогрессирующей дистрофией, анорексией, лихорадкой неправильного типа, артропатиями на фоне изменений в анализах крови (лейкопения, анемия, ускоренная СОЭ, гипергаммаглобулинемия). Кроме того, важными дополнительными проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, полисерозиты, нефрит, эндокардит, пневмонит. Безусловно, диагноз СКВ становится очевидным при появлении волчаночной "бабочки" на лице.

В соответствие с данными научных исследований, поражение органов кроветворения и изменения в периферической крови наблюдаются у всех пациентов с СКВ. Характерным признаком заболевания является лейкопения с нейтрофильным сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов. В активном периоде болезни число лейкоцитов обычно снижается до $3-4 \cdot 10^9/\text{л}$, в некоторых ситуациях отмечается более выраженная лейкопения. При проведении кортикостероидной терапии лейкопения

обычно сменяется лейкоцитозом. Кроме того, в общем анализе крови может регистрироваться анемия со снижением уровня эритроцитов вплоть до $1-2 \cdot 10^{12}/л$, что обуславливает довольно серьезный прогноз. Также у пациентов с СКВ часто наблюдается тромбоцитопения, которая, в виду аутоиммунного происхождения, мало клинически отличается от идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Низкий уровень тромбоцитов нередко отражает процесс внутрисосудистого свертывания крови. Кроме того, для активного периода СКВ характерно повышение показателя СОЭ, значения которого в среднем составляют 50 - 90 мм/ч. Под влиянием лечения СОЭ снижается. В период ремиссии этот показатель, как правило, нормализуется, но у большинства пациентов сохраняется в пределах 16 - 25 мм/ч.

В биохимическом анализе крови у пациентов с СКВ часто отмечаются гиперпротеинемия и диспротеинемия. В активном период болезни содержание общего белка сыворотки крови может достигать 90 г/л и более. Отмечается увеличение грубо дисперсных фракций: фибриногена, гамма-глобулина. Наблюдается гипоальбуминемия. Значительное увеличение грубодисперсных белков и диспротеинемия являются причиной выпадения положительных осадочных реакций и ряда серологических проб (реакция Видаля, Пауля - Буннеля, Вассермана и др.).

Кроме того, в активном периоде СКВ обнаруживают повышение уровня С-реактивного белка, серомукоида и др.

Тем не менее, изменение многих показателей крови может носить неспецифический характер. У детей определенное время СКВ может иметь скудную клиническую симптоматику, спонтанные и длительные ремиссии. Следовательно, существует риск того, что болезнь у детей может быть долгое время не распознана.

Особое диагностическое значение придается наличию в крови пациентов волчаночных клеток (LE-клеток), антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК в высоких титрах.

Волчаночные клетки (LE-клетки) представляют собой зрелые нейтрофилы, фагоцитировавшие клетки с поврежденными ядрами; в результате в цитоплазме таких нейтрофилов имеются крупные овальные включения в виде глыбок, представляющие собою остатки ядерного вещества. Диагностическое значение имеет обнаружение 5 и более LE-клеток на 1000 лейкоцитов. LE-клетки могут быть обнаружены не только в крови, но и в синовиальной, спинномозговой, плевральной, перикардальной жидкостях. При необходимости прибегают к биопсии кожи, мышц, лимфатических узлов, почек.

Метод выявления антинуклеарных антител является хорошим скрининговым тестом на СКВ, а антитела к ДНК могут служить показателем тяжести и активности заболевания. Для скрининг-диагностики используют определение антител к цельному ядру клетки — антинукле-

арный фактор. Имеют значение лишь высокие титры (1:100), а также периферическое и гомогенное свечение. У большинства пациентов обнаруживают криопреципитины, циркулирующие иммунные комплексы, увеличение иммуноглобулинов G и M. Кроме того, по данным многочисленных наблюдений при тяжелых формах СКВ, особенно сопровождающихся нефритом, отмечается снижение уровня некоторых компонентов комплемента - чаще всего C3.

Таким образом, характерные проявления заболевания - "бабочка" и дерматит, а также наличие волчаночных клеток в количестве не менее 0,4% и АНФ в высоком титре, делают диагноз СКВ достоверным даже при малосимптомной клинике.

СКВ может протекать под маской любого ревматического заболевания, а также многих других болезней. При проведении дифференциальной диагностики чаще всего СКВ приходится отличать от ревматизма, ревматоидного артрита, нефрита, а также болезни Верльгофа, сепсиса, эпилепсии, острых заболеваний органов брюшной полости, особенно при наличии моносиндромов.

По данным литературы, у новорожденных, матери которых страдают СКВ, могут отмечаться транзиторные проявления волчанки, обусловленные, вероятно, трансплацентарными факторами. Чаще всего выявляются антинуклеарные антитела и LE-клетки; обычно серологические отклонения не сопровождаются клиническими проявлениями и исчезают через несколько недель. Наиболее частым клиническим симптомом, наблюдаемым у детей, матери которых страдают СКВ, является сыпь, по внешнему виду и гистологически типичная для дискоидной волчанки. Сыпь постепенно исчезает в течение нескольких месяцев. У некоторых детей наблюдаются транзиторная тромбоцитопения, связанная с трансплацентарными тромбоцитарными антителами, а также транзиторная гемолитическая анемия и лейкопения.

Лечение

Течение СКВ трудно поддается прогнозированию и часто носит прогрессирующий характер. При отсутствии соответствующего лечения болезнь, как правило, заканчивается летально. Иногда же заболевание протекает вяло и долгие годы может сопровождаться спонтанными ремиссиями.

Лечение СКВ должно проводиться его с учетом распространенности и тяжести проявлений болезни у каждого конкретного пациента. Следует отметить, что специфической терапии СКВ не существует. Применяется в основном патогенетическая терапия, направленная на уменьшение активности иммунокомпетентных клеток и образования антител.

Иногда при невысокой активности заболевания бывает достаточно назначения нестероидных противовоспалительных лекарственных

средств (НПВС). Обычно их назначение оправдано при легкой форме болезни, протекающей без нефрита, с целью снижения боли, локальной отечности, повышения температуры тела и иных симптомов.

На кожные и суставные проявления СКВ положительное действие оказывают делагил или плаквенил. Для устранения высыпаний на лице можно использовать местные ГКС препараты.

В случае наличия поражений внутренних органов, помимо кожных и суставных проявлений, назначают системные глюкокортикостероиды (ГКС). Например, преднизолон из расчета 1-2 мг/кг массы тела и применяют эту дозу до достижения наиболее полной ремиссии. В дальнейшем дозу препарата снижают медленно, где-то на 10 мг в месяц, доводя до поддерживающей (5-10 мг), которую продолжают принимать очень долгое время.

При длительном использовании больших доз ГКС возможно появление любых известных нежелательных побочных эффектов этих препаратов. Иногда используют другие схемы введения ГКС, включая внутривенную пульс-терапию большими дозами, или прием их через день.

Более «агрессивная» терапия СКВ особенно оправдана в дебюте заболевания и при поражении внутренних органов. Например, в случае развития волчаночного нефрита. Для пульс-терапии может быть использован метилпреднизолон (25-30 мг/кг/сутки), с дальнейшим переходом на «подавляющие» дозы преднизолона перорально (1-2 мг/кг/сутки, но не более 65-70 мг/сутки – 6-8 недель) с последующим снижением дозы до поддерживающей (10-20 мг/сутки).

Если применение преднизолона недостаточно эффективно или невозможно из-за осложнений, возникших в ходе лечения, например, стероидной язвы желудка, остеопороза, ожирения и т.д., можно попытаться присоединить цитостатики. При этом дозировка преднизолона уменьшается до 30—40 мг в сутки.

Показаниями к назначению цитостатиков являются:

- высокая активность процесса и прогрессирующее течение заболевания;
- активные нефритические и нефротические синдромы;
- невозможность достижения ремиссии при монотерапии глюкокортикоидами.

Назначают циклофосфан, азатиоприн из расчета по 1,5—2,0 мг/кг массы тела в сутки, хлорбутин по 5—10 мг в сутки. Антиметаболиты (азатиоприн) рекомендуют давать дробно и ежедневно, а алкилирующие средства (циклофосфан, циклофосфамид, хлорбутин) — прерывисто. Например, при возникновении люпус-нефрита у детей наряду с ГКС можно дополнительно назначать циклофосфамид в дозе 10 мг/кг вначале 1 раз в неделю, затем 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев. Данное

лечение рекомендуется проводить в сочетании с дезагрегантами, низкомолекулярным гепарином, ингибиторами АПФ.

С целью удаления циркулирующих иммунных комплексов при СКВ может использоваться и плазмаферез.

При развитии осложнений в результате иммунодепрессивной терапии (бактериальная инфекция, снижение содержания лейкоцитов менее $2 * 10^9/л$) рекомендуется отмена цитостатических препаратов с увеличением дозы преднизолона.

Терапия СКВ у детей с применением цитостатиков должна использоваться крайне осторожно. Отдаленные последствия использования этих лекарств у маленьких пациентов все еще мало изучены. А побочные действия этих препаратов включают повышенную чувствительность к тяжелым вирусным и другим инфекциям, угнетение функции половых желез и, по данным некоторых авторов, возможную индукцию злокачественных новообразований. Такие препараты нельзя использовать для лечения легкой СКВ, а также в тех случаях, когда активность болезни можно достаточно эффективно подавлять одними только ГКС.

Учитывая клинические наблюдения, выраженное снижение активности процесса при СКВ обычно отмечается не раньше 2—2,5 месяцев от начала терапии. Поэтому чаще всего раньше этого времени переход на поддерживающие дозы препарата не производят.

При стихании активности СКВ может быть назначен далагил в дозе 0,5 г в сутки на 10-14 дней, затем по 0,25 г 1 раз в сутки длительно, чаще в комбинации с поддерживающими дозами ГКС.

Учитывая факт существования лекарственной волчанки, необходимо узнать у пациента, принимал ли он какие-либо препараты, способные индуцировать данное заболевание.

Огромное значение для правильного ведения всех детей, страдающих СКВ, имеет тщательное наблюдение за этими пациентами. С этой целью необходимо периодически оценивать их клиническое состояние, серологический статус и функцию почек. Именно при таких условиях можно быстро распознать любые признаки ухудшения состояния и немедленно назначить соответствующее лечение. Так как СКВ сохраняется на протяжении всей жизни, пациенты, имеющие данное заболевание, должны находиться под наблюдением докторов в течение многих лет.

Прогноз

Прогноз СКВ определяется особенностями течения болезни, ее прогрессированием, а также степенью поражения внутренних органов (особенно почек, сердца, ЦНС). Прогноз остается весьма неблагоприятным при остром и подостром течении заболевания. При этом смерть пациентов может наступить вследствие почечной, сердечной недостаточности, нарастающих изменений в легких, различных сосудистых ослож-

нений на фоне васкулитов. При хроническом течении болезни прогноз более благоприятный, так как возможно развитие длительной ремиссии.

Своевременное лечение СКВ, включающее применение современных лекарственных средств, позволяет продлить жизнь многим пациентам и значительно улучшить ближайший прогноз. Тем не менее, большинство летальных исходов болезни регистрируется в более поздние сроки.

Склеродермия

Склеродермия представляет собой хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с развитием характерного локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов.

По распространенности заболеваний соединительной ткани системная склеродермия (ССД) занимает второе место после системной красной волчанки (СКВ). Данная патология может возникнуть у детей любого возраста, но чаще встречается до 10 лет. По данным литературы самое раннее начало склеродермии описано у ребенка 9 дней. Девочки, как правило, болеют чаще мальчиков.

В зависимости от клинической формы заболевания склеродермию подразделяют на ограниченную (очаговую) и системную (генерализованную или диффузную). Существуют неоднозначные мнения по поводу взаимосвязи очаговой и системной склеродермии. Так, некоторые исследователи считают данные формы болезни разными патологиями, которые можно отнести к самостоятельным заболеваниям. Тем не менее, другие ученые относят системную и очаговую склеродермию к единому заболеванию.

При ограниченной склеродермии, в отличие от системной её формы, в патологический процесс вовлекается только кожа, а поражение внутренних органов не характерно. У детей наблюдаются преимущественно очаговые формы поражения кожи, которые иногда могут сочетаться с некоторыми признаками системности. По литературным данным типичная системная склеродермия у детей встречается относительно редко.

Этиология

Этиология склеродермии до сих пор остается полностью неизученной. Определенная роль в процессе склерозирования отводится инфекционно-аллергической концепции. По некоторым данным большое значение в развитии болезни играет хроническая вирусная инфекция, в том числе и латентная. Имеются доказательства, что есть вирусы, которые могут встраиваться в геном клетки и длительно существовать с организмом хозяина. В неблагоприятных условиях они способны активизироваться и менять биологические свойства клеток. Сами же клетки приобретают антигенные свойства и впоследствии атакуются собствен-

ной иммунной системой. Следовательно, имеет место аутоиммунный процесс.

Аутоиммунная концепция поддерживается рядом ученых, которые в своих исследованиях доказали способность того или иного вируса инициировать аутоиммунный процесс в организме. Например, в рамках одного из исследований у пациентов со склеродермией регистрировали высокие титры противокоревых антител, которые, как было доказано, не вызывали нейтрализации вируса, а, наоборот, соединяясь с ним, были способны формировать патологически активный иммунный комплекс.

Кроме того, с помощью современной электронной микроскопии у пациентов со склеродермией были обнаружены внутриядерные включения - овоидные тельца в клетках эпидермиса, дермы, эндотелия сосудов, которые могли появиться как результат внедрения вируса. Некоторыми учеными были выявлены скопления цитоплазматических тубуло-ретиккулярных структур в эндотелиальных клетках капилляров, подобных парамиксовирусам или миксовирусам. Однако не исключалась возможность того, что эти структуры могли быть продуктами деструкции эндотелиальных клеток.

Наличие семейных случаев склеродермии или других заболеваний соединительной ткани свидетельствует о генетическом происхождении данной болезни. Клинические наблюдения в большинстве случаев указывают на тот факт, что среди пациентов преобладают лица с группой крови 0(I). Также установлена вероятность заболевания у лиц с определенными генотипами HLA.

Реализация наследственной предрасположенности к развитию склеродермии происходит при воздействии многочисленных факторов, ведущих к нарушению гомеостаза.

Факторами риска, способствующими развитию склеродермии у детей, могут быть следующие: переохлаждение, физическая травма, обострение очагов хронической инфекции, острые инфекционные заболевания (например, ангина, скарлатина, грипп и др.), применение некоторых лекарственных средств (антибиотики и т.д.). Описаны случаи развития склеродермии у пациентов после переливания крови или после вакцинации, как реакция в ответ на проникновение гетерогенных белков и образование в организме аутоантител.

Патогенез

Патогенез склеродермии сложен и постоянно дополняется новыми данными. Важная роль в становлении заболевания отводится иммунным и аутоиммунным механизмам, подтвердить которые могут факты сочетания склеродермии с тромбоцитопенической пурпурой, гемолитической анемией.

Если брать за основу роль вирусов в этиологии и патогенезе заболеваний соединительной ткани, то их внедрение в фибробласты и по-

следующее изменение биосинтетической функции данных клеток приводят к избыточному накоплению незрелого коллагена. Именно коллаген играет ключевую роль в развитии склероза, а также обладает антигенной активностью. Повышенное содержание антител к его нерастворимой фракции, как правило, выявляется в сыворотке крови пациентов со склеродермией. Также определяют и другие изменения со стороны гуморального иммунитета – увеличение уровней иммуноглобулинов М и гамма-глобулинов, антиядерных антител. Имеют место и изменения со стороны клеточного иммунитета - активация определенных субпопуляций Т-лимфоцитов, повышение адгезивных свойств клеток и снижение их супрессорной активности.

Помимо роли вирусов в процессах нарушения образования коллагена выдвинута гипотеза о первичной нестабильности клеточных мембран. Большое значение в патогенезе системной склеродермии отводится вазомоторным расстройствам первично измененных сосудов. На основании многочисленных наблюдений определено, что одними из причин поражения внутренних органов являются нарушение микроциркуляции, хронический вазоспазм, подобный периферическому синдрому Рейно.

У детей со склеродермией повреждаются преимущественно мелкие артерии, артериолы и капилляры. По данным гистологии имеет место утолщение интимы сосудов, что приводит к концентрическому сужению их просвета и, в конечном счете - к облитерации. За счет снижения кровотока в дистальных отделах различных органов и тканей появляются участки ишемии и некрозов. В результате этих процессов и происходит закономерное разрастание соединительной ткани.

Нейроэндокринные и обменные нарушения также играют важную роль в патогенезе склеродермии. По многочисленным наблюдениям многие пациенты, страдающие болезнями соединительной ткани, имеют функциональные расстройства гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной, околощитовидных, половых желез и т.д. Доказано, что роль метаболических нарушений повышается при сочетании с повреждающим действием экзогенных факторов (травма, охлаждение, радиационное воздействие).

Таким образом, основу патогенеза склеродермии составляют:

- ускорение биосинтеза коллагена фибробластами и формирование аномальных коллагеновых волокон;
- нарушение микроциркуляции за счет поражения мелких сосудов (облитерация мелких артерий, артериол и капилляров) и связанные с этим изменения в строении и функционировании пораженной ткани;
- аутоиммунный процесс, обусловленный образованием аутоантител к коллагену, ядрам клеток, эндотелию сосудов, мышцам.

Клиническая картина. Системная склеродермия.

Системная склеродермия у детей характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, так как в патологический процесс могут вовлекаться разные органы и системы. Безусловно, кожный синдром является наиболее частым признаком заболевания. Он регистрируется у 60% пациентов в качестве первого проявления склеродермии, у 20% детей присоединяется в течение первого года болезни, у остальных пациентов может выявляться спустя 2 - 6 лет от начала заболевания.

Кожные поражения, как правило, отмечаются в области лица и кистей, но могут диффузно распространяться на другие участки тела в виде отдельных очагов и бляшек. Поражения кожи при склеродермии могут быть единичными или множественными, разного размера, округлой или вытянутой формы. Элементы обычно четко отграничены от непораженной кожи. Характерна определенная стадийность кожных изменений: кожа в очаге вначале отекает с красновато-лиловым венчиком по периферии, затем она уплотняется и приобретает цвет слоновой кости с золотистым оттенком, в последующем переходит в атрофию.

Однако довольно часто у детей со склеродермией в патологический процесс вовлекается не только кожа, но и подкожная клетчатка, а иногда хрящ и подлежащая кость, что ухудшает прогноз заболевания. Такие изменения могут наблюдаться при очаговых изменениях по типу сабельного удара, например, на лице. Кроме участка поражения кожи может иметь место гемиатрофия лица (постепенная атрофия всех тканей половины лица). В случае поражения конечностей у детей могут наблюдаться местная атрофия мышц и костей, контрактуры, обезображивающие деформации.

Системная склеродермия обычно начинается после действия какого-то из факторов риска - травмы, сильного стресса, охлаждения, инфекционного заболевания и т.д. Сначала у ребенка могут выявляться признаки интоксикации: общая слабость, недомогание, бессонница, повышение температуры тела, озноб, боли в мышцах и суставах, головные боли, резкая утомляемость, которые обычно сочетаются с побледнением и похолоданием кожи лица, кистей и стоп. Характерна также потеря массы тела.

У большинства пациентов со склеродермией имеют место вазомоторные расстройства со спазмом мелких сосудов. Появляется симптоматика, характерная для синдрома Рейно: бледность и цианоз пальцев кистей, а также ощущение холода, онемение пальцев, парестезии, что, как правило, сочетается с тугоподвижностью и болезненностью суставов кистей. Впоследствии кожа пальцев рук уплотняется, становится гладкой, натянутой, холодной, приобретает бледно-красный или эритематозно-бурый оттенок, пушковые волосы выпадают, уплотнения прогрессируют. Кожа пальцев начинает плотно фиксироваться с подлежа-

щими тканями (мышцами и сухожилиями), движения в суставах прогрессивно затрудняются. Пальцы часто фиксированы в полусогнутом положении, вытянутые, тонкие (склеродактилия), также иногда могут приобретать вид «барабанных палочек». В дальнейшем мышцы, сухожилия, кости и ногти атрофируются, развивается спастическая, сгибательная контрактура кистей. В результате трофических расстройств заметно уменьшается потоотделение, имеет место сухость, потрескивания и изъязвления кожи.

За счет преобладания явлений фиброза в периартикулярных тканях на рентгенограммах не выявляется деструкции в суставных отделах костей. Хрящ часто остается сохраненным. Но при тяжелом течении заболевания на рентгенограммах могут выявляться узурация и костные анкилозы. В периартикулярных зонах могут регистрироваться очаги патологического обызвествления. Они также иногда обнаруживаются в коже, подкожной клетчатке, мышцах и внутренних органах, приводя к тяжелым дегенеративным процессам в мягких тканях.

Поражение опорно-двигательного аппарата является одним из наиболее постоянных признаков системной склеродермии. Учитывая вышеперечисленные изменения, у детей нарушается походка, заметно сокращается объем активных движений, что неизбежно ведет пациентов к инвалидности.

Синдром Рейно может быть единственным признаком болезни на протяжении ряда лет, предшествуя развернутой клинической картине системной склеродермии. Тем не менее, некоторые исследования свидетельствуют, что вазоспастические явления у пациентов могут проявляться приступами головной боли, головокружением, рвотой, подъемом артериального давления. Также спазм сосудов внутренних органов может сопровождаться болями в сердце и чувством нехватки воздуха.

При системной склеродермии патологические изменения касаются вначале лица и дистальных отделов конечностей, а потом уже поражается туловище.

При поражениях лица у пациентов со склеродермией в патологический процесс вовлекается обычно кожа, подкожная клетчатка и мышцы лица, которое приобретает определенный внешний вид: нос заостряется, отверстие рта заметно сужается, щеки западают, губы истончаются. Лицо становится амимичным, маскообразным. В процессе прогрессирования склеродермии вовлекаются слизистые оболочки полости рта, язык, который становится малоподвижным. Красная кайма губ начинает шелушиться, на губах постепенно появляются трещины и язвочки. Со временем признаки склероза и атрофии затрагивают основания десен, дужки зева и язычок. В связи с этим затрудняется прием пищи и глотание. Если атрофический процесс распространяется на волосистую

часть головы, то обычно в процесс вовлекается апоневроз, волосы выпадают.

Возможны случаи диффузного поражения кожа туловища, иногда только с одной стороны, включая конечность (гемисклеродермия). Однако в более тяжелых ситуациях наблюдается полное поражение кожи туловища и конечностей с вовлечением подлежащих тканей.

Иногда на разных частях тела могут отмечаться разные стадии развития патологического процесса. Кроме того, возможны атипичные клинические проявления в виде вялотекущих язв на кончиках пальцев, в области костных выступов локтевых, коленных и голеностопных суставов, обусловленные микроангиопатией. Также выявляются гиперкератоз стоп и кистей, телеангиэктазии.

Для системной склеродермии характерна патология внутренних органов, которая определяет тяжесть состояния пациента и прогноз болезни.

Поражаются разные органы и системы, влекущие за собой определенные клиничко-функциональные изменения, в том числе и необратимого характера.

Среди наиболее частых патологий отмечают поражение пищеварительного тракта. По данным литературы чаще всего у детей поражается кишечник и пищевод (60-70% случаев). Пищевод претерпевает некоторые патологические изменения: диффузное расширение и сужение в нижней трети, ослабление перистальтики и ригидность стенок. Клинически отмечаются симптомы рефлюкс-эзофагита, дисфагии. Дети отмечают снижение аппетита, затруднение глотания, особенно твердой пищи, чувство полноты и жжения в эпигастральной области, а также боли в животе. Могут иметь место срыгивания и рвота. Более того, у некоторых пациентов развиваются пептические язвы, стриктуры, грыжи пищеводного отверстия. Для патологии кишечника характерны явления склеродермического дуоденита, синдром мальабсорбции при поражении тонкого кишечника, снижение перистальтики, локальное расширение отдельных петель, запоры. При вовлечении в патологический процесс пищеварительного тракта с развитием синдрома мальабсорбции, наблюдается задержка роста и развития детей. В случае вовлечения в патологический процесс толстой кишки могут отмечаться явления кишечной непроходимости.

Поражение органов дыхания имеет место примерно у 70% пациентов с системной склеродермией. Чаще всего наблюдаются проявления фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза. Вначале клиническая картина пневмосклероза может быть незначительной или отсутствовать. При перкуссии легких появляется коробочный оттенок. Жалобы на одышку и кашель появляются не сразу. Тем не менее, по данным некоторых инструментальных методов обследования патологи-

ческие изменения в легких выявляются на более ранних этапах. На рентгенограммах определяются следующие изменения: повышенная прозрачность легочных полей, усиление сосудистого рисунка, а также мелкоячеистая деформация легочной ткани, характерная для пневмофиброза преимущественно базальных отделов. Начинает снижаться жизненная емкость легких, а при эхокардиографическом исследовании появляются признаки легочной гипертензии. Возможно также развитие пневмонии, эмфиземы, бронхоэктазов.

Поражение сердца является одним из самых частых и грозных висцеральных проявлений системной склеродермии. По данным некоторых авторов, почти у каждого второго ребенка отмечаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, приглушение сердечных тонов, акцент II тона на легочной артерии. По данным ЭКГ могут определяться нарушения ритма и проводимости.

В результате процессов фиброзирования с нарушением микроциркуляции и поражением мелких сосудов зона ишемии прогрессивно увеличивается и развивается некоронарогенный кардиосклероз. Размеры сердца обычно увеличиваются, сократительная функция миокарда заметно снижается, нарушаются ритм и проводимости. При развитии патологического процесса в эндокарде имеет место поражение клапанного аппарата сердца. В основном регистрируются приобретенные пороки митрального клапана.

Ультразвуковое исследование сердца является очень информативным методом с целью ранней диагностики заболевания. С помощью данного метода выявляется снижение эластических свойств миокарда за счет индуративного отека и склероза. В тяжелых случаях регистрируется уменьшение размеров камер сердца, поражается эндокард с вовлечением клапанной системы, развивается сердечно-сосудистая недостаточность.

У 20%-50% пациентов с системной склеродермией определяется поражение почек. Острая нефропатия (истинная склеродермическая почка) представляет собой процесс бурного развития почечной недостаточности в результате генерализованного склеротического поражения артериол с формированием кортикальных некрозов. У детей появляется протеинурия, олигурия, сочетающаяся, как правило, с артериальной гипертензией, ретино- и энцефалопатией. Чаще всего выявляются поражения почек по типу хронической нефропатии, которая характеризуется умеренной клинической и лабораторной симптоматикой с преходящей альбуминурией и незначительными изменениями в анализах мочи. Тем не менее, некоторые функциональные исследования способствуют выявлению скрытых почечных нарушений. Так, на ранних этапах болезни имеют место нарушение функции проксимальных канальцев почек,

снижение почечного кровотока, повышение фильтрационной функции, как результат нефросклероза.

В случае поражения почек прогноз всегда серьезный. Считается, что 15-летняя выживаемость у пациентов с системной склеродермией без поражения почек около 72%, а при их вовлечении в патологический процесс - 13%.

Кроме того, у детей с системной склеродермией отмечается также поражение нервной системы. Часто регистрируются полинейропатии (снижение сухожильных рефлексов, нарушение чувствительности и т.д.), возникающие в результате поражения периферической нервной системы. Данные неврологические изменения имеют обычно упорное и долгое течение. Со стороны центральной нервной системы изменения определяются редко. Однако возможны ишемические инсульты, менингоэнцефалиты, энцефалиты и даже внутримозговые кровоизлияния.

Эндокринная система также подвержена повреждающему воздействию в случае развития системной склеродермии у ребенка. Определяется нарушение функций щитовидной железы (например, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), половых желез, надпочечниковая недостаточность.

По мере быстрого прогрессирования болезни у ребенка отмечается значительная потеря массы тела.

Клиническая картина. Очаговая склеродермия

При очаговой склеродермии у детей обычно наблюдается появление на коже эритематозного отечного пятна с нечеткими границами и плотной консистенции. Его размеры обычно варьируют от нескольких сантиметров до ладони взрослого человека. Вначале оно имеет бледно-розовый или розовато-лиловый цвет. Затем пятно начинает бледнеть в центре и приобретать оттенок слоновой кости. По периферии имеется розово-синюшный ореол, что является характерным признаком бляшечной формы склеродермии. Постепенно очаг поражения ещё больше уплотняется. Кожа, задействованная в склеротический процесс, выглядит блестящей, со сглаженным рисунком и без волос. Она с трудом собирается в складку, сухая на ощупь, со значительно сниженной чувствительностью. По мере прогрессирования заболевания развивается атрофия. Синюшный ореол вокруг очага поражения исчезает, уплотнение кожи становится менее интенсивным, а инфильтрат замещается рубцовой соединительной тканью.

Следовательно, в процессе своего развития бляшечная форма склеродермии проходит 3 стадии: воспалительный отек, уплотнение и атрофию. Очаги при данной форме заболевания чаще всего появляются на туловище, верхних и нижних конечностях, шее, редко на лице.

В области лица, особенно на лбу, часто локализуется линейная форма очаговой склеродермии. Патологический очаг начинает свое

развитие с эритематозного пятна, затем присоединяется отечность, появляется уплотнение и прогрессирует атрофия. Очаги поражения при линейной склеродермии могут начинаться в области волосистой части головы и переходить на лоб или даже на спинку носа. При этом возникает картина, напоминающая рубец, полученный от удара саблей.

Кроме того, часто патологические очаги появляются на конечностях и туловище, располагаясь вдоль основных нервных стволов.

В большинстве случаев при обеих формах ограниченной склеродермии поражаются подлежащие ткани (мышцы, сухожилия, кости).

Диагностика

В период развития основных клинических симптомов диагноз склеродермии, как правило, не представляет трудностей. Однако в случае начальных проявлений, например, при очаговой форме болезни диагноз может подтвердиться лишь при помощи гистологического исследования. Сложности диагностики возникают также при первичных проявлениях системной склеродермии, когда симптомы заболевания напоминают болезнь Рейно.

Таким образом, в основе постановки правильного диагноза должно лежать тщательное клиническое обследование пациента с выявлением основных диагностических критериев. Последние включают характерные склеродермические поражение кожи, синдром Рейно, остеолит ногтевых фаланг пальцев, суставно-мышечный синдром с контрактурами, остеопороз и кальциноз (синдром Тибьержа - Вейссенбаха), а также изменения со стороны внутренних органов - пневмосклероз, кардиосклероз, склеродермическое поражение органов пищеварения, особенно пищевода, поражение почек.

Чрезвычайно важной является дифференциальная диагностика между разными формами склеродермии - очаговой и системной. Каждому ребенку с очаговой формой склеродермии необходим комплекс инструментальных и лабораторных методов исследования для подтверждения наличия возможных изменений, свойственных для системной склеродермии. В некоторых спорных ситуациях показана биопсия пораженных участков: кожи, мышц, почек.

При постановке диагноза рекомендовано отражать стадию развития заболевания: начальную (I), стадию развернутых проявлений болезни (II) и терминальную (III), при которой характерны тяжелые фибрино-склеротические изменения в органах и тканях.

Учитывая наличие многообразной клинической симптоматики при системной склеродермии, данное заболевание необходимо дифференцировать с другими патологиями, имеющими сходные проявления. У детей старшего возраста, например, со склеремой Бушке, при которой наблюдается этапность появления участков кожной индурации: сначала на лице, а затем ниже - плечевой пояс и туловище. В отличие от систем-

ной склеродермии кисти и стопы не задействованы в патологическом процессе. Также отсутствуют фиброз и атрофия мягких тканей. Трофические расстройства, нарушения, суставные и вазоспастические явления также не характерны. Тем не менее, внутренние органы могут поражаться, но интенсивность их поражения уменьшается вместе со стиханием кожных проявлений и обычно имеется благоприятный прогноз.

Лабораторные изменения для пациентов со склеродермией обычно неспецифичны. В периферической крови количество лейкоцитов может оставаться нормальным или имеет место умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ может повышаться до 18 - 30 мм/ч. Иногда имеет место эозинофилия (в среднем 8 - 15%) и гипохромная анемия.

Кроме того, у пациентов со склеродермией может регистрироваться гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия. В разгар клинических проявлений болезни у некоторых детей отмечается незначительное повышение содержания иммуноглобулинов классов М и G, а также появление антинуклеарного фактора в низких титрах и антител к ДНК, иногда LE-клеток.

Лечение

Лечение склеродермии комплексное и включает широкое применение средств, улучшающих микроциркуляцию: вазодилаторов (эуфиллин, папаверин и др.), витаминов групп А, В, Е, антиагрегантов (курантил и др.), гипербарической оксигенации. Кроме того, в терапии используются лекарственные средства, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессивным действием (индометацин, салицилаты и т.д.). Данные препараты обычно назначаются курсами и особенно показаны в осенне-весенние периоды года.

При высокой активности патологического процесса, особенно в случае системной склеродермии назначаются глюкокортикостероиды. Например, преднизолон в дозировке из расчета 1-2 мг/кг в сутки. Курс лечения может быть долгим и в некоторых ситуациях достигать 1 - 3 месяца с последующим снижением дозы препарата до поддерживающей.

Если эффект от лечения глюкокортикостероидами отсутствует, рассматривается вопрос об использовании цитостатиков, обладающих иммуносупрессивным действием. К примеру, азатиоприн по 1 - 3 мг/кг или лейкеран по 0,1 - 0,2 мг/кг в сутки сроком на 2-3 месяца. К иммуносупрессантам относится также D-пеницилламин (купренил), способствующий улучшению обмена коллагена. По данным научных исследований, его длительное применение в дозах до 1,2 - 2 г/сут увеличивает содержание растворимого коллагена и тем самым уменьшает индуративные изменения кожи и сосудистые нарушения.

Особое место в комплексном лечении склеродермии занимают лечебная гимнастика, массаж и физиотерапия (электрофорез с гиалурони-

дазой, ультразвук с гидрокортизоном, аппликации парафина, диметилсульфоксида), направленные на улучшение кровоснабжения тканей и расширение объема движений у пациентов с контрактурами.

У пациентов с хроническим течением системной склеродермии и низкой активностью патологического процесса, а также при ограниченной форме болезни широко применяется лидаза в виде электрофореза или 10-15 инъекций по 32 - 64 ЕД через день (2-4 курса в год), витамины, алоэ и др.

Кроме медикаментозного лечения пациентам со склеродермией показаны меры общеукрепляющего воздействия, а при поражении внутренних органов – симптоматическое лечение.

Терапия данного заболевания должна быть этапной.

Этапное лечение детей со склеродермией включает не только нахождение их в стационаре, но также прохождение курса терапии и реабилитации в санаторных условиях - на курортах с теплым, мягким климатом. Известно, что курортные факторы оказывают благоприятное влияние на течение заболевания, подвижность пациентов, уменьшая суставно-мышечные контрактуры, уплотнение кожи, вазоспастические явления. Как правило, на курорт направляются дети с хроническим и подострым течением системной склеродермии в период низкой активности патологического процесса при отсутствии тяжелых поражений висцеральных органов. Дети, страдающие данным заболеванием, подлежат диспансерному наблюдению кардиоревматолога, который непосредственно корректирует лечение, проводит профилактику рецидивов и реабилитацию пациентов.

Первичная профилактика заключается в выявлении детей из группы риска и устранении факторов, способствующих развитию болезни. Вторичная профилактика направлена на предупреждение обострений и активации патологического процесса.

Прогноз

При ограниченных формах склеродермии прогноз обычно благоприятный. Как правило, заболевание заканчивается выздоровлением. Однако прогнозировать исход системной склеродермии очень сложно, так как заболевание протекает торпидно, длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии.

Кроме того, прогноз наиболее серьезен при развитии болезни у детей раннего возраста и зависит от быстроты генерализации процесса, наличия суставно-мышечных контрактур и тяжести поражения висцеральных органов. Летальность у детей с системной склеродермией ниже, чем у взрослых. Она в основном определяется сердечно-легочной недостаточностью, развитием истинной склеродермической почки или присоединением вторичной инфекции, особенно на фоне синдрома мальабсорбции.

Дерматомиозит

Дерматомиозит (ДМ) - заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани с преимущественным поражением поперечнополосатой, в меньшей степени гладкой мускулатуры, что приводит к развитию мышечной слабости. Также для данной патологии характерна лиловая эритема на коже. Однако у 25-30% пациентов кожный синдром может отсутствовать.

Впервые ДМ описали E. Wagner в 1863 г., несколько позже - P. Нерр и H. Unverricht (1887). К началу XX века были уже известны различные формы болезни. Дальнейшие многочисленные исследования доказали возможность появления разнообразной висцеральной патологии при ДМ, указали на наличие системных васкулитов и своеобразное поражение соединительной ткани, позволившее отнести ДМ к группе коллагеновых болезней, позже трансформированную в группу диффузных заболеваний соединительной ткани.

Постепенно сформировалось достаточно четкое представление о данной патологии. Тем не менее, даже в настоящий момент вопросы этиологии и патогенеза остаются недостаточно изученными.

ДМ чаще всего возникает у детей старше 3 лет – преимущественно в младшем школьном и пубертатном возрасте. Описаны отдельные наблюдения ДМ у детей в возрасте до 1 года. В этих случаях очень важна дифференциальная диагностика с врожденными миопатиями. По данным литературы, детский (ювенильный) ДМ составляет от 1/5 до 1/3 общего числа случаев ДМ.

Данное заболевание почти в 2 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Такое соотношение по половому признаку и повышение заболеваемости в подростковом возрасте, подобно тому, как это наблюдается при СКВ, позволяет предполагать наличие общих факторов, связанных с половыми гормонами, в развитии этих заболеваний.

Общепринятой классификации ДМ нет. Наиболее известной и сравнительно широко используемой является классификация A. Bohan и Y. Peter.

Классификация дерматомиозита (полимиозита) по A. Bohan и Y. Peter:

- ⇒ Первичный (идиопатический) полимиозит (ПМ)
- ⇒ Первичный (идиопатический) дерматомиозит
- ⇒ Дерматомиозит (или полимиозит) в сочетании с неоплазмой
- ⇒ Детский дерматомиозит (или полимиозит) в сочетании с васкулитом
- ⇒ Полимиозит или дерматомиозит в сочетании с другими заболеваниями соединительной ткани

Этиология. Поскольку этиология заболевания до конца неясна, ДМ включают в состав гетерогенной группы идиопатических воспали-

тельных миопатий с ведущим клиническим проявлением - поражением скелетной мускулатуры воспалительного генеза.

В настоящее время обсуждается роль вирусной инфекции в качестве этиологического фактора в развитии ДМ. Кроме того, рассматривается иммунная теория ДМ и генетическая предрасположенность к данному заболеванию.

Как известно, при некоторых вирусных болезнях (грипп, краснуха и др.) возможно прямое или опосредованное воздействие вирусов на мышечную ткань, что часто клинически проявляется миалгией и имеет соответствующую морфологическую картину. В случае ДМ речь обычно идет о длительной персистенции возбудителя. Учитывая многочисленные научные исследования, прямых доказательств вирусной этиологии ДМ пока нет. Тем не менее, косвенная аргументация довольно обширна. Так, у пациентов с ДМ часто обнаруживаются вирусоподобные включения – предположительно гликопротеиды. Определяются также изменения в эндоплазматической сети под цитотоксическим действием вирусоподобных частиц. Однако какой-то конкретный вирус или другие микроорганизмы обычно не обнаруживаются, за исключением отдельных наблюдений. Например, в одном исследовании у мальчика 14 лет с хроническим ДМ из фекалий был выделен вирус Коксаки А2, в другом - у двух братьев с острым ПМ определялись ЕСНО-вирусы.

Повышение титра антител к вирусу Коксаки В отмечается у некоторых детей с ДМ, что может также расцениваться как косвенный аргумент в пользу этиологической роли вирусной инфекции. В экспериментальных исследованиях на мышцах доказан тропизм вируса Коксаки В к мышечной ткани.

Многие исследователи полагают, что хроническая вирусная инфекция способна инициировать вторичный иммунный ответ с развитием картины ПМ. В доказательство данной гипотезы и приводятся результаты электронной микроскопии, указывающей на обнаружение вирусоподобных частиц в мышцах пациентов с ДМ. Однако некоторые научные исследования показали, что подобные частицы могут выявляться в мышцах здоровых людей, а также при других заболеваниях. Следовательно, их роль в этиологии ДМ весьма сомнительна.

Если принимать во внимание вирусную этиологию заболевания, можно предполагать, по крайней мере, три возможных пути воздействия вируса:

- прямое повреждение мышечной ткани,
- через иммунный ответ к вирусным антигенам, экспрессированным на поверхности мышечных волокон,
- антигенная мимикрия, обуславливающая наличие перекрестных антител (аутоантител) с последующим образованием иммунных комплексов и т. д.

Также на возможную роль персистирующей вирусной инфекции в развитие ДМ косвенно указывает более частое начало заболевания зимой и ранней весной.

Кроме того, имеется ряд научных работ, в которых обсуждается также возможная этиологическая роль токсоплазмоза в развитии ДМ. Так, у пациентов с ПМ достоверно чаще определяются комплементфиксирующие антитела к *Toxoplasma gondii*, чем в группе контроля. Причем, пациенты с высокими титрами имеют обычно небольшую давность заболевания (до 2 лет) и часто специфические анитоксоплазменные IgM-антитела, уровень которых снижается при лечении ГКС. Однако до сих пор нет четкого ответа – это прямое участие токсоплазменной инфекции в патогенезе заболевания или это сопутствующая патология?

Генетические факторы, по мнению некоторых ученых, могут играть определенную роль в развитии ДМ. Несмотря на то, что значимых доказательств наследственной предрасположенности к данному заболеванию ещё не получено, имеется ряд косвенных фактов. Например, нечастые семейные случаи ДМ, обнаружение других ревматических заболеваний у родственников больного. Так, в литературе отмечались случаи сочетания в одной семье острого ДМ и СКВ, ДМ и ревматоидного артрита.

Специальных иммуногенетических исследований с изучением взаимосвязи антигенов гистосовместимости (HLA) с ДМ мало или они проведены на небольшом количестве материала. Тем не менее, выявлена ассоциация ДМ с В8-, В14- и DR3-антигенами в европейской популяции и ассоциация с В7 и DRW-6 у чернокожих жителей. Ассоциация с HLA-B8 и DR3 наиболее выражена при ювенильном ДМ и рассматривается в настоящее время как генетический маркер заболевания.

Патогенез

В патогенезе ДМ ведущее место занимает иммунная теория заболевания. Безусловно, иммунологические нарушения возникают вследствие действия предполагаемого этиологического фактора болезни – например, персистирующей вирусной инфекции. Так, у пациентов с ДМ могут иметь место следующие изменения: определяется широкий спектр антиядерных антител, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов, дисбаланс популяций Т и В-лимфоцитов, цитотоксический эффект лимфоцитов в отношении мышечной ткани и др. Кроме того, отмечается большая частота сочетания заболевания с опухолями, и другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами, включая тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и т.д.

Имеются наблюдения, показывающие развитие ДМ при трихинеллезе, после вакцинации, длительной инсоляции и охлаждения, эмоционального стресса, реакции гиперчувствительности на некоторые ле-

карственные препараты, что также дает основания думать об участии иммунных механизмов в патогенезе болезни.

На изменения иммунного ответа при ДМ указывает наличие антиядерных антител (определяемых методом иммунофлюоресценции), преципитирующих антиядерных антител, антимышечных, антимиозиновых, антимиоглобиновых и антицитоскелетных антител, циркулирующих и фиксированных в сосудах иммунных комплексов. Однако некоторые из этих антител выявляют также в сыворотке крови пациентов, страдающих другими заболеваниями, что позволяет рассматривать их скорее как следствие, а не причину поражения мышц.

Сегодня для определения антиядерных антител используют более чувствительные субстраты, например HEp-2 клетки, что позволяет выявить их с большой частотой при разных системных заболеваниях соединительной ткани. Но тесты оказываются неоднозначными для каждого заболевания в отдельности. Например, исследования показали, что при СКВ и системной склеродермии иммунофлюоресцентный метод позволяет выявить наличие антинуклеарных антител приблизительно в 100%, в то время как при ДМ в 78% случаев.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) являются одним из характерных лабораторных тестов активности патологического процесса. Как правило, они взаимосвязаны с другими показателями активности заболевания и часто коррелируют с различными иммунными нарушениями. Учитывая исследования некоторых авторов, ЦИК-положительные пациенты с ДМ (ПМ) нуждаются в более высоких дозах ГКС (в среднем в 2 раза), чем ЦИК-отрицательные. Это обуславливает диагностическую, а также прогностическую значимость ЦИК при ДМ у детей. Уровень ЦИК может быть использован и для контроля эффективности лечения.

У детей с ДМ и васкулитами часто обнаруживаются иммунные комплексы в сосудистой стенке. Отложение иммунных комплексов в тканях (мышцах, коже, сосудах и др.) ведет к развитию иммунокомплексного воспаления, что и подтверждает ведущую роль иммунных нарушений в патогенезе заболевания.

Клиническая картина дерматомиозита

ДМ у детей чаще протекает остро или подостро. Заболевание обычно начинается с повышения температуры тела, общей слабости, недомогания, снижения аппетита и массы тела, а также появления миалгии, артралгии, прогрессирующего снижения мышечной силы. Для ДМ наиболее характерны изменения со стороны кожи и мышц.

Поражение кожи и подкожной клетчатки

Поражение кожи - характерный признак ДМ. На коже пациентов появляются эритематозные высыпания с лиловым оттенком. Обычно они локализованы на лице вокруг глаз (симптом «дерматомиозитных

очков»), в области декольте, над пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами кистей (признак Готтрона) и над крупными суставами конечностей, в первую очередь локтевыми и коленными. В острый период у некоторых пациентов в местах поражения кожи может развиваться поверхностный некроз с последующим развитием атрофии и участками депигментации. У некоторых детей отмечается местная гиперемия, шелушение и растрескивание кожи ладоней («рука механика»).

Также могут отмечаться выраженные трофические нарушения в виде ксеродермии, ломкости ногтей, алопеция.

Обычно это характерно для острого и подострого течения болезни. Нередко на лице и над поражёнными мышцами конечностей появляется отёк тестоватой или плотной консистенции.

Следует также отметить, что примерно у половины пациентов наряду с кожным синдромом может отмечаться конъюнктивит, стоматит, иногда сопровождающийся повышенной саливацией, гиперемия, отек зева, истинных голосовых связок.

Поражение мышц

Как правило, уже в начале заболевания пациенты с ДМ предъявляют жалобы на быструю утомляемость при физической нагрузке, боли в мышцах, возникающие спонтанно и усиливающиеся при пальпации и движениях. В первую очередь поражаются мышцы проксимальных отделов конечностей, причем, поражение носит симметричный характер. Следовательно, дети с трудом могут носить в руках тяжелые предметы, например, портфель. Им трудно поднимать руки вверх и удерживать их в этом положении, они не могут самостоятельно причесаться («симптом расчёски»), одеться («симптом рубашки»), быстро устают при ходьбе, часто падают, не могут подниматься по лестнице, встать со стула, поднять и удерживать ноги. При тяжёлом поражении мышц шеи и спины пациенты с ДМ не могут оторвать голову от подушки, повернуться и встать с кровати. В наиболее тяжёлых случаях при генерализации патологического процесса и прогрессировании мышечной слабости дети могут быть почти полностью обездвижены.

Серьезный прогноз заболевание приобретает при поражении мышц гортани и глотки. Клинически это проявляется гнусавостью и охрипlostью голоса, а также нарушением глотания, что может в итоге вести к аспирации пищи и слюны. Если при ДМ имеет место поражение мимических мышц лица, последнее приобретает маскообразный вид, при поражении глазодвигательных мышц – может быть диплопия и птоз век. Безусловно, при поражении диафрагмы и межрёберных мышц у пациентов возникает нарушение дыхания. В исходе заболевания развивается гипотрофия мышц.

Поражение суставов

Поражение суставов наблюдается более чем у 75% пациентов. Характерны артралгии или полиартрит. Чаще всего патологические изменения касаются мелких суставов кистей, коленных и локтевых суставов. Отмечаются умеренные изменения внешней конфигурации суставов, их болезненность при пальпации и движениях. Как правило, суставной синдром быстро купируется на фоне лечения, лишь у 25% пациентов может иметь место формирование контрактур, деформаций и подвывихов.

Кальциноз

У детей с ДМ кальциноз возникает в 3-4 раза чаще, чем у взрослых. Он развивается почти у 40% пациентов преимущественно в сроки от 1 года до 5 лет после начала заболевания. Кальцинаты могут быть ограниченными в виде отдельных очагов или пластин и локализоваться подкожно или в соединительной ткани вокруг мышечных волокон, также они могут располагаться в зонах наибольшей травматизации - вокруг коленных или локтевых суставов, вдоль ахиллова сухожилия, на бёдрах, ягодицах, плечах.

Массивные участки кальциноза иногда резко болезненны. Их распространение на периартикулярные ткани ведет к обездвиженности и инвалидизации пациентов.

Кальциноз с учетом характера и локализации имеет определенное диагностическое и дифференциально-диагностическое значение.

Поражение внутренних органов

Наиболее часто при ДМ развивается миокардит, проявляющийся преимущественно нарушениями ритма и проводимости, снижением сократительной способности сердечной мышцы. Изменения ЭКГ у детей с ДМ указывают чаще на плохой прогноз.

У незначительной части пациентов может отмечаться и перикардит, симптомы которого обычно быстро исчезают после начала лечения ГКС.

При поражении лёгких (пневмонит) у детей проявляется непродуктивный кашель, одышка, хрипы при аускультации. При тяжелом течении ДМ с развитием диффузного альвеолита наблюдается быстрое развитие лёгочной недостаточности и скорый летальный исход. Часто поражение лёгких при ДМ обусловлено развитием аспирационных пневмоний вследствие поражения мышц, участвующих в актах глотания и дыхания.

Почки при ДМ поражаются редко. В отдельных случаях отмечается нарушение их функции вплоть до развития острой почечной недостаточности вследствие массивной миоглобинурии.

При высокой активности патологического процесса у детей часто возникают изменения со стороны ЖКТ - эзофагит, гастродуоденит, эн-

тероколит. Возможно развитие эрозивно-язвенного процесса, осложняющегося перфорацией и кровотечением. Отмечались случаи псевдоабдоминального синдрома, возникшего в результате поражения мышц передней брюшной стенки, с отёком, уплотнением и резкой болезненностью при дыхании и пальпации.

Часто у пациентов с ДМ отмечается дисфагия, обусловленная поражением мышц пищевода. Это приводит к поперхиваниям, нарушению глотания твердой и жидкой пищи, последняя часто выливается наружу через нос.

Дисфагия является важным диагностическим признаком ДМ. В отличие от системной склеродермии поражаются верхние отделы пищевода и глоточное кольцо, поэтому клиническая и рентгенологическая картина различны. Так, при склеродермии жидкая пища хорошо проходит, не выливается через нос, но вместе с тем рентгенологические признаки поражения и осложнения склеродермического эзофагита нередко более выражены.

Тяжелая прогрессирующая дисфагия представляет собой непосредственную угрозу жизни пациента из-за возможности аспирации и является прямым показанием к срочной терапии максимальными дозами ГКС.

Поражение нервной и эндокринной систем наблюдается редко. У некоторых детей поражение ЦНС отмечается за счет васкулита. Редко могут наблюдаться нарушения психики и эмоциональная неустойчивость.

Течение заболевания

ДМ имеет волнообразное, прогрессирующее и весьма вариабельное течение. Выделяют острую, подострую и хроническую формы заболевания. Для детей в основном характерен острый и подострый ДМ.

Скорость развития симптоматики зависит в основном от характера течения болезни. В острых случаях тяжелая мышечная слабость может появиться в течение первых 2-3 недель, нередко сочетается при этом с миоглобинурией. Чаще симптоматика заболевания развивается постепенно - в течение 3-6 месяцев (подострое течение), характеризуясь преимущественно кожными и мышечными проявлениями: отек и гиперемия в периорбитальной области, на открытых частях тела, миалгии, нарастающая мышечная слабость, иногда артралгии, субфебрильная температура. При хроническом ДМ мышечная слабость может нарастать в течение ряда лет.

Острое течение ДМ характеризуется лихорадкой до 38-39°C, катастрофически нарастающим генерализованным поражением поперечно-полосатой мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, распространенными эритематозными высыпаниями, прогрессирующей дисфагией, дисфонией, поражением сердца и других органов. Без лечения

ГКС пациенты, как правило, умирают в течение первого года заболевания от основных проявлений болезни и осложнений, а при бурном развитии симптоматики – иногда и через 2-6 месяцев.

Подострое течение ДМ отличается более медленным нарастанием симптоматики, но через 1-2 года от начала болезни обычно имеется уже развернутая картина ДМ с тяжелым поражением мышц, кожи, внутренних органов. Мышечная слабость нарастает постепенно и первоначально выявляется при нагрузке. Спустя определенное время появляется уже характерная клиническая картина болезни с преимущественным поражением мышц плечевого и тазового пояса, дисфагией, дисфонией, поражением внутренних органов.

При хроническом течении ДМ обычно протекает длительно, циклически. Преобладают процессы атрофии и склероза мышц. Висцеральные поражения редки. Прогноз этой формы ДМ относительно благоприятный.

Осложнения

Наиболее частым осложнением, занимающим первое место среди причин смерти детей, больных ДМ, является нарушении глотания с развитием тяжелой аспирационной пневмонии на фоне ограниченной подвижности грудной клетки вследствие поражения межреберных мышц и диафрагмы. Гиповентиляция легких создает также предпосылки к развитию пневмонии вследствие интеркуррентной инфекции.

Сердечно-сосудистая и почечная недостаточность при ДМ встречаются довольно редко.

Кроме того, у обездвиженных пациентов часто возникают пролежни, которые легко инфицируются; возможны дистрофия, истощение.

Диагностика

Несмотря на характерную клиническую картину болезни, диагностика ее, особенно в начале, представляет большие затруднения. Некоторые авторы приводят ситуации постановки ошибочных диагнозов пациентам с ДМ на раннем этапе болезни. Так, при изначальном превалировании в клинической картине заболевания кожной симптоматики нередко выставлялись "дерматологические" диагнозы, а при мышечной симптоматике - "неврологические".

Диагноз ДМ, как правило, основывается на характерных клинико-лабораторных признаках болезни. Ведущим фактором для правильной диагностики болезни является клиническая картина заболевания.

Согласно данным литературы, можно выделить 7 основных диагностических критериев ДМ:

1. типичные кожные изменения;
2. симметричная прогрессирующая слабость мышц в проксимальных отделах конечностей по данным анамнеза и при обследовании;

3. повышение концентрации одного или более сывороточных мышечных ферментов;
4. миопатические изменения при электромиографии;
5. типичная картина полимиозита при биопсии мышц;
6. увеличение креатинурии;
7. объективные признаки уменьшения мышечной слабости при лечении ГКС.

Диагноз ДМ становится очевидным при наличии первых пяти критериев, а также при наличии первого и любых трех из последующих четырех критериев.

Дифференциальная диагностика ДМ обычна сложна. При ее проведении следует иметь в виду возможность развития инфекционных (вирусного, бактериального, паразитарного, а также фокального нодулярного, гигантоклеточного) миозитов и вторичных полимиозитов при миопатиях.

Вирусный полимиозит. Часто возникает при гриппе, кори, краснухе, при вакцинации с использованием живой вакцины, на фоне Коксаки-вирусной и ЕСНО-вирусной инфекции. Характерны миалгии. На электромиограмме особых изменений не обнаруживают, но в 70% случаев значительно повышается уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови (в 10-15 раз). При биопсии мышц выявляют картину неспецифической миопатии или воспалительную инфильтрацию с некрозом мышечных волокон.

Бактериальный пиогенный миозит в виде абсцессов в области мышц чаще связан со стрептококковой и стафилококковой флорой.

Паразитарная инфекция (трихинеллез, шистозомоз, цистицеркоз и др.) иногда вызывает поражение мышц, сходное с ПМ. Токсоплазмоз также может быть причиной острого или подострого миозита (ПМ); при его диагностике и дифференциальной диагностике необходимо проведение специфических тестов по определению антител к токсоплазме.

Фокальный нодулярный миозит может быть острым или хроническим, последний ближе по клиническим проявлениям ДМ. Гистологически, помимо воспалительных изменений, иногда выявляют инфаркты скелетных мышц.

Гигантоклеточный миозит обычно служит синдромом различных гранулематозных состояний, включая туберкулез, саркоидоз, в редких случаях представляется самостоятельным заболеванием. Может сочетаться с гигантоклеточным миокардитом, миастенией и тимомой. При биопсии мышц обнаруживают многоядерность мышечных волокон, регенеративные изменения с участием миофибробластов, в редких случаях - гранулемы.

При ревматической полимиалгии преобладают боли, а не мышечная слабость, как при ДМ.

Миопатия может быть также обусловлена различными эндокринными и метаболическими нарушениями (часто на фоне уремии). «Эндокринные» миопатии могут наблюдаться при гипотиреозидизме, гипертиреозидизме, акромегалии, болезни Кушинга, болезни Аддисона, гиперпаратиреозидизме, гипопаратиреозидизме, дефиците витамина D, гипокалиемии, гипокальциемии.

Кроме того, может иметь место поражение мышц иного генеза. Например, денервационные состояния – такие, как спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз, поражение нейромышечного соединения (синдром Итона - Ламберата, *myasthenia gravis*) и т.д.

Таким образом, диагностика и дифференциальная диагностика ДМ сложна в связи с его вариабельностью и большим числом заболеваний, сопровождающихся поражением мышц или имеющих мышечную, нейромышечную патологию иного генеза.

Лабораторные данные

Для ДМ характерно повышение сывороточного уровня мышечных ферментов, отражающих выраженность поражения мышц. При этом хорошим индикатором мышечной патологии, который используется и в качестве контроля эффективности терапии заболевания, является креатинфосфокиназа, в меньшей степени - альдолаза, аминотрансферазы. Содержание креатинфосфокиназы у пациентов с ДМ иногда может превышать нормальный уровень в 80 раз, в среднем увеличивается в 5-10 раз. Вместе с тем описаны отдельные случаи заболевания без повышения уровня сывороточной креатинфосфокиназы.

Кроме того, у некоторых детей с ДМ наблюдаются умеренная анемия, лейкоцитоз, реже - лейкопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение уровня серомукоида, церулоплазмина, ЛДГ, АЛАТ, АСАТ, снижение альбуминов и повышение глобулинов, а при прогрессировании процесса - выраженная гипопропротеинемия.

Нередко отмечают различные серологические изменения иммунного характера – например, могут обнаруживаться LE-клетки. Такие изменения чаще свойственны для ДМ в сочетании с другими заболеваниями соединительной ткани, особенно СКВ.

Для идиопатического ДМ характерно выявление различных антител-антинуклеарных, антимышечных, антимиозиновых, антимиоглобиновых и др. Среди антиядерных антител специфичными для ДМ, согласно последним исследованиям, являются РМ-1, Ku, Jo-1 и Mi-2антитела.

Выявление миозит-специфических антител имеет важное значение для уточнения клинико-иммунологического подтипа ДМ и ПМ.

Электрофизиологические исследования

При проведении электромиографии у пациентов с ДМ регистрируется снижение амплитуды и укорочение продолжительности биопотенциалов пораженных мышц, полиморфность комплексов потенциалов, а иногда и спонтанная активность типа фибрилляции и т.д. Однако данные электромиографии не являются строго специфичными для ДМ. Они могут изменяться в течение заболевания и сами по себе не позволяют дифференцировать ДМ от ряда других миопатий. Тем не менее, при наличии типичной клинической картины болезни, данный диагностический метод является весьма полезным.

Морфологические исследования.

В области поражения проводят биопсию мышц и определяют характерные воспалительные и дегенеративные изменения: клеточную инфильтрацию с преобладанием лимфоцитов, участием гистиоцитов и плазматических клеток между мышечными волокнами и вокруг мелких сосудов, некроз мышечных волокон с потерей поперечной исчерченности, дегенеративными изменениями, фагоцитозом и элементами регенерации. Кроме этого, может наблюдаться и сосудистая патология в виде сегментарных пролиферативных васкулитов, тромбозов.

При проведении электронной микроскопии обнаруживают типичные изменения мышечных волокон с разрывом сарколеммы, нарушением структуры, порядка расположения миофибрилл, лизисом, иногда тотальным некрозом, признаки регенерации миофибрилл.

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования проводятся пациентам с ДМ по показаниям и для получения более четкого представления о течении болезни.

Лечение

Лечение ДМ у детей должно быть индивидуальным, последовательным и проводиться с учетом возраста, активности процесса, характера течения заболевания.

Препаратами выбора для лечения дерматомиозита являются ГКС короткого действия - преднизолон и метилпреднизолон. Их дозы определяют с учётом тяжести состояния ребенка, активности заболевания и эффективности предшествующей терапии.

При высокой активности процесса начальная доза преднизолона для перорального приёма составляет 1,5 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут), при умеренной активности - 0,5-1 мг/кг/сут. Длительность применения подавляющей дозы ГКС в среднем составляет 1-2 месяца. Как правило, уже в первые недели лечения улучшается самочувствие пациентов, уменьшаются кожные проявления болезни, отеки, боли в мышцах. При отсутствии тенденции к улучшению первоначальная доза преднизолона должна быть увеличена.

По мере снижения активности заболевания и улучшения состояния пациентов дозы ГКС медленно снижают до поддерживающих (не менее 10-15 мг/сут). Лечение поддерживающими дозами следует продолжать в течение многих лет, что будет способствовать предупреждению рецидивов заболевания. В целом длительность лечения ГКС составляет не менее 2,5-3 лет при условии этапности наблюдения.

Также применяется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозировке 500-1000 мг внутривенно капельно вместе с гепарином в течение 3-х дней, затем плазмаферез.

Дексаметазон в лечении ДМ не рекомендуется применять, т.к. данный препарат способен вызвать «стероидную» миопатию.

Клинические наблюдения показывают, что пациенты с ДМ обычно хорошо переносят высокие дозы ГКС, но в процессе длительной терапии могут возникнуть осложнения. Например, синдром Иценко - Кушинга, остеопороз, стероидная спондилопатия ("рыбьи позвонки"), стероидный диабет, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения, и др. Иногда на фоне приема высоких доз ГКС у детей появляются сердцебиения, гастралгии, повышаются АД, возбудимость, нарушается психика, что требует симптоматической терапии, а иногда снижения дозы и комбинации с другими препаратами (иммунодепрессанты, НПВС и др.).

При тяжелом течении болезни и неэффективности от лечения ГКС назначают цитостатики. Препаратом выбора считается метотрексат. При высокой активности процесса его назначают в дозировке 5-10 мг/м² 1 раз в неделю на протяжении 2-3 месяцев. Затем дозу снижают до 1/2 и 1/3 от первоначальной. Комбинированная терапия позволяет быстрее добиться клинического эффекта и начать снижение дозы ГКС, что уменьшает выраженность их побочных эффектов, предотвращает прогрессирование кальциноза.

Наиболее частым побочным действием цитостатиков является костномозговая супрессия (характерна в основном лейкопения).

При проведении адекватной терапии ДМ у большинства пациентов отмечается заметное улучшение.

Полное излечение предусматривает отсутствие клинико-лабораторных признаков болезни после прекращения приема поддерживающих доз кортикостероидов в течение 2 лет и более.

НПВС при активном ДМ неэффективны и показаны лишь в качестве поддерживающей, дополнительной терапии при длительном лечении заболевания.

Аминохинолиновые препараты (плаквенил, делагил и др.) также могут применяться при ДМ, особенно при снижении активности процесса и при хроническом течении заболевания в комбинации с другой терапией.

Для лечения кальциноза применяют Na₂-ЭДТА – разовая доза 0,25-1 г внутривенно капельно в растворе 5% глюкозы.

В комплексное лечение пациентов входят также витамины, особенно D₃ для профилактики осложнений, связанных с длительной терапией ГКС.

Детям с ДМ необходимо придерживаться специальной диеты – богатой белками, калием, витаминами. Ограничиваются углеводы и поваренная соль.

При высокой активности патологического процесса (острый, подострый ДМ) ограничивают движения. Но при появлении на фоне лечения определенного клинического и лабораторного улучшения осторожно расширяют двигательную активность, вплоть до включения в комплекс мероприятий лечебную физкультуру с упражнениями для мышц конечностей (во избежание контрактур), дыхательную гимнастику и т.д. Кроме того, возможно применение физиотерапевтических процедур (парафин, электрофорез гиалуронидазы и др.), а также бальнеотерапии и курортного лечения.

Прогноз

С применением ГКС препаратов прогноз ДМ существенно улучшился. Безусловно, определенную роль в определении прогноза заболевания играет характер его течения. По данным научных исследований, при остром и подостром течении ДМ 5 и 10-летняя выживаемость пациентов гораздо меньше, чем при хроническом течении болезни.

Кроме того, прогноз определяют также длительность болезни до начала адекватной терапии и выраженность мышечных и висцеральных проявлений.

Профилактика

Профилактика ДМ в основном вторичная, предупреждающая обострения и дальнейшую генерализацию процесса. Она включает адекватную диагностику заболевания с исключением провоцирующих факторов, своевременное и активное лечение в стационаре, а затем в амбулаторных условиях, диспансерное наблюдение, адекватную поддерживающую терапию, перевод на инвалидность или трудоустройство с ограничением нагрузки и исключением факторов риска.

Первичная профилактика ДМ в детском возрасте, как и любого другого заболевания соединительной ткани, заключается в наблюдении за детьми, имеющих повышенную чувствительность к различным экзо- и эндогенным факторам, а также при наличии ревматических заболеваний в семьях.

Ювенильный ревматоидный артрит

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – артрит неустановленной этиологии, длительностью более 6 недель, который развивается у детей в возрасте не старше 16 лет в тех случаях, когда другая па-

тология суставов исключена. ЮРА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности.

В последние десятилетия наиболее часто стали употреблять термин «ювенильный хронический артрит». Ювенильный ревматоидный артрит и ювенильный хронический артрит обозначают фактически одно заболевание. Разная терминология определяется двумя главными классификационными критериями, предложенными Американской коллегией ревматологов и Европейской лигой против ревматизма.

Эпидемиология

ЮРА является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний детского возраста. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространённость ЮРА в разных странах – от 0,05 до 0,6%, на территории Российской Федерации у детей до 18 лет – 62,3 на 100 000, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 000. Чаше ревматоидным артритом болеют девочки. Смертность составляет 0,5–1%.

Этиология

Впервые ЮРА был описан в конце XIX века в 1897 г. двумя известными педиатрами: англичанином Стиллом и французом Шоффаром. В 1946 г. американские исследователи Koss и Boots предложили термин «ювенильный (юношеский) ревматоидный артрит».

Этиология и патогенез ЮРА до настоящего времени изучены недостаточно. В развитии заболевания играют роль средовые и наследственные факторы, среди которых наибольшее значение имеет инфекция.

Механизм развития болезни запускает множество факторов. Наиболее частыми являются вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция или переохлаждение, профилактические прививки, особенно проведенные на фоне острой респираторно-вирусной или бактериальной инфекции либо сразу после нее.

Роль инфекции в развитии ЮРА предполагается, но до сих пор окончательно не доказана. Инфекция не является непосредственной причиной развития артрита, а играет роль триггерного фактора аутоиммунного процесса. Выявлена связь начала заболевания с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), с профилактической прививкой против кори, краснухи, паротита. Развитие ювенильного ревматоидного артрита связывают также с перинатальным инфицированием вирусом гриппа А2 Н2N2, а также инфицированием парвовирусом В19.

Артриты, вызываемые острой вирусной инфекцией, как правило, излечиваются самостоятельно и полностью. Развитие хронического арт-

рита наиболее типично для детей с различными вариантами иммунодефицитных состояний, таких как селективный дефицит IgA, гипогаммаглобулинемия, дефицит C2-компонента комплемента.

Наследственную предрасположенность к ЮРА подтверждают семейные случаи этого заболевания, результаты исследования близнецовых пар, иммуногенетические данные. Наиболее часто в качестве маркёров риска развития ЮРА называют антигены A2, B27, реже B35, DR5, DR8.

Патогенез

Патогенез ЮРА интенсивно изучают в последние годы. В развитии заболевания играет роль активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, макрофагами и другими), которые, в свою очередь, презентуют его (или информацию о нём) Т-лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с CD4+ лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин-2 (ИЛ-2), вырабатываемый при активации Т-хелперов 1-го типа, взаимодействует со специфическими ИЛ-2-рецепторами на различных клетках иммунной системы. Это вызывает клональную экспансию Т-лимфоцитов и стимулирует рост В-лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу иммуноглобулинов G плазматическими клетками, повышению активности естественных киллеров и активирует макрофаги. Интерлейкин-4 (ИЛ-4), синтезируемый Т-хелперами 2-го типа, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (синтез антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций. Активированные Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты и синовиоциты способны вырабатывать определённый набор провоспалительных цитокинов, которые играют существенную роль в развитии системных проявлений и в поддержании хронического воспаления в суставах. Ревматоидный синовит имеет тенденцию к первично хроническому течению с последующей деструкцией мягких тканей, хряща и кости. Деструкцию всех тканевых компонентов сустава вызывает формирование паннуса, включающего активированные макрофаги, фибробласты и активно пролиферирующие синовиальные клетки. Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8), гранулоцито-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, ИЛ-6. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления и деструкции хряща и кости при ЮРА. ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют пролиферацию синовиоцитов и остеокластов, усиливают синтез простагландинов, коллагеназы и стромелизина клетками синовиальной оболочки, хондроцитами и остеобластами, а также индуцируют синтез других цитокинов

клетками синовиальной мембраны, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-8 усиливает хемотаксис и активирует полиморфноядерные лейкоциты. Активированные лейкоциты вырабатывают большое количество протеолитических ферментов, что усиливает процесс резорбции хряща и кости. При ЮРА не только хрящ, но и кость могут разрушаться на расстоянии от паннуса, в связи с системной выработкой цитокинов иммунокомпетентными клетками и синовиоцитами. Таким образом, в организме происходит развитие хронического воспаления, ведущего к необратимым изменениям в суставах, внесуставным проявлениям (в том числе к полиорганной недостаточности), к инвалидизации пациентов.

Номенклатура и классификация. Коды по МКБ-10

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10, 1990) впервые в отдельной рубрике – M08 – введен термин «ювенильный артрит». Он определяется как артрит у детей, начавшийся до 16-летнего возраста и длящийся более 3 мес. В этой же рубрике в качестве отдельных нозологических форм, имеющих собственные обозначения, представлено несколько отдельных заболеваний:

- M08 – Юношеский (ювенильный) артрит;
- M08.0 – Юношеский ревматоидный артрит;
- M08.1 – Юношеский анкилозирующий спондилит;
- M08.2 – Юношеский артрит с системным началом;
- M08.3 – Юношеский полиартрит (серонегативный);
- M08.4 – Пауциарткулярный юношеский артрит;
- M08.8 – Другие юношеские артриты.

Согласно современным представлениям ювенильный артрит представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Их объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению, которое приводит к значительному снижению качества жизни больного ребенка и вызывает его инвалидизацию.

Классификация ЮРА (А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.И. Исаева, 1980г.):

I. Характеристика заболевания:

1. Клинико-анатомическая:

а) ревматоидный артрит, преимущественно суставная форма (с поражением или без поражения глаз):

- полиартрит;
- олигоартрит (2-3 сустава);
- моноартрит;

б) ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма:

- с ограниченными висцеритами (поражение ретикулоэндотелиальной системы, сердца, почек, легких, нервной системы, серозных оболочек, кожи, глаз, амилоидоз внутренних органов);

- синдром Стилла;

- аллергосептический синдром;
- в) ревматоидный артрит в сочетании:
 - с ревматизмом;
 - с диффузными заболеваниями соединительной ткани.

2. Клинико-иммунологическая:

- а) проба на ревматоидный фактор положительная;
- б) проба на ревматоидный фактор отрицательная.

II. Течение болезни:

- а) быстро прогрессирующее;
- б) медленно прогрессирующее;
- в) без заметного прогрессирования (доброкачественное).

Классификация по степени активности, рентгенологической картине, функциональным способностям см. диагностика.

В настоящее время в основе всех диагностических критериев лежит выделение 3 вариантов ювенильного артрита в зависимости от клинической картины, числа воспаленных суставов и системных проявлений. Соответственно выделяют системный, полиартикулярный и олигоартикулярный (пауциартикулярный) варианты заболевания.

Клиника

Клиническая картина ЮРА разнообразна. При *остром начале* обычно наблюдается повышение температура тела, болезненность, а затем отёк в одном или нескольких суставах, чаще симметричных. Однако симметричность поражений иногда заметна не сразу, а в течение нескольких дней или недель от начала болезни. Поражаются, как правило, крупные суставы – коленные, голеностопные, лучезапястные, но иногда с самого начала болезни страдают мелкие суставы рук и ног (плюснефаланговые, межфаланговые). Типично для ЮРА поражение суставов шейного отдела позвоночника. Суставы резко болезненны, отёчны, в редких случаях кожа вокруг них гиперемирована. Температура тела может достигать 38-39°C. При этом нередко на коже туловища и конечностей появляется полиморфная аллергическая сыпь, наблюдается увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезёнки. В общем анализе крови выявляют анемию, часто нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 40-60 мм/ч, повышение концентрации Ig, преимущественно IgG.

Острое начало болезни обычно свойственно тяжёлым формам – генерализованной суставной или суставно-висцеральной (системной) форме болезни с часто рецидивирующим течением и неблагоприятным прогнозом.

Подострое начало болезни характеризуется менее яркой симптоматикой. Артрит, как правило, начинается с одного сустава – коленного или голеностопного. Сустав распухает, нарушается его функция, иногда даже без выраженной болезненности. Наблюдается изменение походки,

дети до 2 лет перестают ходить. Наблюдают так называемую утреннюю скованность в суставах, т.е. после ночного сна пациент чувствует некоторое время затруднение при движениях в суставах и самообслуживании. Он с трудом встаёт, походка его замедленна. Утренняя скованность может продолжаться от нескольких минут до 1 ч и более. Процесс в течение длительного времени может ограничиваться одним суставом (ревматоидный моноартрит). Такая форма заболевания, особенно у девочек дошкольного возраста, часто сочетается с ревматоидным поражением глаз – ревматоидным увеитом, который затрагивает все оболочки глаза. Острота зрения резко падает вплоть до полной его потери.

Подострое начало болезни может протекать и с вовлечением в процесс нескольких суставов – чаще 2-4. Такую форму болезни называют олигоартикулярной. Температура тела не повышается, полиаденит умеренный. Эта форма ЮРА протекает более доброкачественно, обострения реже.

В последующем, при прогрессировании болезни, возможны две основные формы – преимущественно суставная и суставно-висцеральная в соотношении 65-70% и 25-30% соответственно.

1. **Системный вариант** может не сопровождаться стойким суставным синдромом или включать в себя формирование олигоартрита. Начало заболевания, как правило, острое, с фебрильной или гектической лихорадкой, аллергической пятнистой, линейной, реже пятнисто-папулезной и геморрагической сыпью, кардитом, полисерозитом, васкулитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, миалгиями, артралгиями. Диффузные болезни соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, системные васкулиты, могут дебютировать аллергосептическим синдромом.

Дебют суставного синдрома включает в себя артралгии и переходящий экссудативный артрит. Стойкие прогрессирующие изменения суставов, которые позволяют верифицировать системный вариант ЮРА, появляются у 40% больных в первые 6 мес заболевания и у 80–90% больных – к концу года. Суставной синдром проявляется олигоартритом, реже – ограниченным полиартритом. В более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры суставов. В периферической крови отмечаются значительный лейкоцитоз (до $30-50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз. Характерно повышение концентрации С-реактивного белка и IgG в сыворотке крови.

Синдром активации макрофагов. При этом варианте ЮРА возможно развитие синдрома активации макрофагов. Его триггерным фактором может быть инфекция (цитомегаловирус или вирус Эпштейн–Барра), лекарственные препараты (нестероидные противовоспалитель-

ные препараты, сульфасалазин). Этот синдром сопровождается активацией и пролиферацией Т-клеток, а также макрофагов. Основная роль в его развитии отводится активности γ -интерферона, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-6 и ИЛ-1, а также ФНО- α . Активированные макрофаги инфильтрируют различные органы, что приводит к развитию системного, часто фатального воспалительного ответа организма.

В клинической картине синдром активации макрофагов характеризуется острым началом, лихорадкой, выраженными лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, геморрагическими высыпаниями на коже, кровотечением из слизистых оболочек, дисфункцией центральной нервной системы вплоть до развития комы. Лабораторные данные указывают на резкое снижение количества лейкоцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина; снижение СОЭ; повышение содержания продуктов деградации фибрина; снижение уровня фибриногена; повышение активности аминотрансфераз; гиперглицидемию, гиперферритинемию, гипоальбуминемию, гипонатриемию. В пунктате костного мозга определяется большое количество дифференцированных макрофагов, активно поглощающих гемопоэтические клетки.

Синдром активации макрофагов бурно развивается на любой стадии системного ювенильного ревматоидного артрита, может рецидивировать у одного и того же больного и закончиться смертью.

В ряде случаев системный вариант ЮРА с первых месяцев характеризуется стойким полиартритом с подострым началом, преобладанием лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, субфебрильной, фебрильной лихорадкой, реже – с аллергической сыпью и полисерозитом. Уже с самого начала болезни у ребенка формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, преобладанием пролиферативно-экссудативных изменений в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, общей дистрофии. Уже через 5–6 мес после дебюта появляются структурные изменения в суставах в виде единичных эрозий, сужения щелей, разволокнения суставных поверхностей костей. В периферической крови отмечаются повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, умеренный лейкоцитоз с незначительным ядерным сдвигом нейтрофилов влево, выраженная гипохромная анемия, тромбоцитоз. Наблюдается также повышение концентрации С-реактивного белка, IgM и IgG в сыворотке крови.

Пик заболеваемости системным вариантом ЮРА приходится на возраст от 1 года до 5 лет, но может наблюдаться у детей с первого года жизни до 18 лет. Он встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек. Основными осложнениями этого варианта заболе-

вания являются выраженная задержка роста и развитие вторичного амилоидоза.

2. Полиартикулярный вариант. Выделяют серопозитивный и серонегативный субтипы по ревматоидному фактору. При обоих субтипах заболевания определяется симметричное поражение мелких и крупных суставов конечностей, шейного отдела позвоночника. Эти субтипы имеют ряд собственных особенностей в клинической картине.

Субтип с ревматоидным фактором чаще развивается у девочек старше 10 лет, характеризуется симметричным полиартритом. При этом варианте чаще поражаются суставы кистей и стоп, но значительно реже, чем у взрослых, формируются причудливые деформации мелких суставов пальцев рук. У детей рано развиваются (уже в течение первых 6 мес болезни) структурные изменения в суставах с формированием анкилозов в мелких костях запястья уже к концу 1-го года болезни, особенно при неадекватной терапии.

Средний возраст дебюта субтипа без ревматоидного фактора 3 года. Симметричный полиартрит чаще развивается у маленьких девочек. Течение артрита у большинства больных относительно доброкачественное, но у 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения в основном тазобедренных и височно-челюстных суставов.

3. Олигоартикулярный (пауциартикулярный) вариант субтип с ревматоидным фактором встречается преимущественно у девочек. Болезнь начинается в возрасте от 1 года до 6 лет, чаще поражается один сустав. Риск развития иридоциклита и слепоты высокий (30–50%). Этот субтип чаще всего ассоциируется с HLA-DR5 и HLA-DR8. Стойкий артрит не характерен, прогрессирование суставных поражений может не быть, но у 25% детей инвалидизация связана с поражением опорно-двигательного аппарата.

Субтип без ревматоидного фактора, чаще встречающийся у мальчиков, начинается обычно в возрасте 8–12 лет. Поражаются, как правило, суставы нижних конечностей, крупные суставы, пяточные кости, суставы стоп, тазобедренные суставы, илеосакральные сочленения, поясничный отдел позвоночника. Развиваются энтезопатии – спонтанные боли или болезненность при пальпации в местах прикрепления связок и сухожилий к костям. У 80% выявляются положительный HLA-B27, отрицательный ревматоидный фактор. У больных быстро развиваются деструктивные изменения, особенно в тазобедренных суставах, наступает инвалидизация.

В целом ревматоидный артрит у детей имеет хроническое и неуклонно прогрессирующее течение, приводящее часто к пожизненной инвалидизации. Несмотря на активную терапию, к 25 годам у 30% пациентов, которые заболели ЮРА в раннем возрасте, сохраняется активность процесса. Половина из них становятся инвалидами. У 48% больных тя-

желая инвалидность развивается уже в течение первых 10 лет после начала заболевания.

Экстраартикулярные проявления

Лихорадка

При полиартикулярном суставном варианте ЮРА лихорадка чаще субфебрильная, при системном варианте с полиартритом – субфебрильная и фебрильная, при системном варианте с олигоартритом – фебрильная, гектическая. Лихорадка развивается, как правило, в утренние часы. При системном варианте с олигоартритом повышения температуры наблюдаются также в дневные и вечерние часы, могут сопровождаться ознобом, усилением артралгий, появлением сыпи, нарастанием интоксикации. Падение температуры нередко сопровождается проливным потом. Лихорадочный период при этом варианте заболевания может продолжаться недели и месяцы, а иногда и годы, и нередко предшествует развитию суставного синдрома.

Сыпь

Сыпь характерна для системных вариантов ЮРА. Она пятнистая, пятнисто-папулезная, линейная, в ряде случаев петехиальная. Преимущественная локализация сыпи в области суставов, на лице, груди, животе, спине, ягодицах и конечностях. Сыпь не сопровождается зудом, усиливается на высоте лихорадки.

Поражение сердца, серозных оболочек, легких и других органов

Поражение сердца по типу миоперикардита и/или перикардита характерно для системных вариантов ЮРА. Тот и другой процесс могут наблюдаться изолированно, возможны рецидивы. При выраженном экссудативном перикардите имеется угроза тампонады сердца. Острый миоперикардит может сопровождаться также сердечно-легочной недостаточностью.

Клиническая картина поражения сердца при ЮРА: боль за грудиной, в области сердца, иногда наблюдается изолированный болевой синдром в эпигастрии; одышка смешанного типа, вынужденное положение в постели (сидя), ощущение нехватки воздуха. При присоединении пневмонита или застойных явлениях в малом круге кровообращения может быть влажный непродуктивный кашель. У больного наблюдаются цианоз носогубного треугольника, губ, концевых фаланг пальцев рук; пастозность (или отеки) голеней и стоп; раздувание крыльев носа и участие вспомогательной дыхательной мускулатуры (при сердечно-легочной недостаточности); расширение границ относительной сердечной тупости преимущественно влево, глухость сердечных тонов; систолический шум практически над всеми клапанами; шум трения перикарда; тахикардия, которая может достигать 200 ударов в минуту; тахипное до 40–50 в минуту; гепатомегалия при недостаточности по

большому кругу кровообращения. В случае застойных явлений в малом круге кровообращения при аускультации легких выслушивается множество мелкопузырчатых влажных хрипов в базальных отделах легких.

При рецидивирующем перикардите в редких случаях отмечается прогрессирующий фиброз с формированием «панцирного» сердца. Это проявление болезни может привести к летальному исходу. Наряду с перикардитом у больных с системными вариантами ЮРА может развиваться полисерозит, включающий плеврит, реже перигепатит, периспленит и серозный перитонит.

Поражение легких у больных ревматоидным артритом проявляется «пневмонитом», в основе которого лежит васкулит мелких сосудов легких и интерстициальный воспалительный процесс. Клиническая картина напоминает двустороннюю пневмонию с обилием влажных хрипов, крепитаций, выраженной одышкой, явлениями легочной недостаточности. В редких случаях возможно развитие фиброзирующего альвеолита, который имеет скудную клиническую симптоматику с нарастающей дыхательной недостаточностью.

Лимфаденопатия

Лимфаденопатия проявляется увеличением лимфатических узлов практически всех групп, в том числе кубитальных, феморальных, биципитальных. Лимфаденопатия более выражена при системных формах заболевания, когда лимфатические узлы увеличиваются до 4–6 см в диаметре. Лимфатические узлы подвижные, безболезненные, не спаяны между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции. Лимфаденопатия развивается не только при системных вариантах ЮРА, но и при суставном поражении, особенно при полиартикулярных вариантах.

Гепатоспленомегалия

Гепатоспленомегалия развивается преимущественно при системных вариантах ЮРА, чаще в сочетании с лимфаденопатией.

Поражение глаз

Для девочек младшего возраста с моно- или олигоартритом характерно поражение глаз. Развивается острый, подострый и хронический передний увеит. При остром увеите наблюдается инъекция склеры и конъюнктивы, светобоязнь и слезотечение, боли в глазном яблоке. Поражаются радужная оболочка и ресничное тело, формируется иридоциклит. Однако чаще при данной патологии увеит бывает подострым и хроническим, выявляется уже при снижении остроты зрения. Развитие иридоциклита сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Для хронического течения характерно развитие дистрофии роговицы, ангиогенез в радужке, формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Развивается помутнение хрусталика –

катаракта. Эти процессы приводят к снижению остроты зрения до полной слепоты, возможно развитие глаукомы.

Задержка роста и остеопороз

Задержка роста при ЮРА зависит от выраженности воспалительного процесса, особенно при системном варианте. Системное хроническое воспаление вызывает общее замедление и остановку роста. При местном воспалении наблюдается усиление роста эпифизов и преждевременное закрытие зон роста. При этом не только нарушается сам процесс роста ребенка, но и формируется асимметрия тела с недоразвитием нижней и верхней челюсти, прекращением роста костей в длину. Это приводит к тому, что у детей старшего школьного возраста сохраняются пропорции тела, свойственные раннему детскому возрасту.

Негативное значение также имеют полиартикулярное поражение суставов, деструкция хрящевой и костной ткани, снижение двигательной активности, амиотрофия, хроническая интоксикация с последующим развитием дистрофии, что тормозит процесс роста.

Развитие остеопороза также оказывает влияние на рост больных ЮРА. Остеопороз бывает периартикулярным и генерализованным. Периартикулярный остеопороз развивается преимущественно в эпифизах костей, которые формируют суставы. Как правило, при данной патологии остеопороз начинает проявляться достаточно рано и служит одним из диагностических критериев этого заболевания. Системный остеопороз чаще наблюдается у детей с ЮРА, чем у взрослых с ревматоидным артритом. При развитии системного остеопороза часто происходят переломы костей. Низкорослость характерна для пациентов в случае начала заболевания в раннем возрасте, при системных вариантах, высокой степени активности заболевания, лечении глюкокортикостероидами и развитии остеопороза.

Маркеры неблагоприятного прогноза

ЮРА имеет неблагоприятный прогноз у большинства больных. Многолетние исследования особенностей течения этого заболевания свидетельствуют о том, что некоторые показатели активности заболевания можно расценивать как маркеры прогноза его неблагоприятного течения. К ним относятся:

- начало заболевания в возрасте до 5 лет;
- системные варианты дебюта заболевания;
- дебют как олигоартрит 1-го и 2-го типов;
- дебют по типу серопозитивного варианта ЮРА;
- быстрое (в течение 6 мес) формирование симметричного генерализованного или полиартикулярного суставного синдрома;
- непрерывно рецидивирующее течение заболевания;
- значительное и стойкое повышение СОЭ, концентрации С-реактивного белка, IgG и ревматоидного фактора в сыворотке крови;

– нарастание функциональной недостаточности пораженных суставов с ограничением способности к самообслуживанию в течение первых 6–12 мес болезни.

Диагностика

Диагноз ЮРА устанавливается на основании следующих критериев:

I. Клинические признаки:

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

II. Рентгенологические признаки:

1. Остеопороз.
2. Сужение суставных щелей.
3. Нарушение роста костей.

Присутствие у пациента 3 и более из 11 перечисленных признаков при обязательном присутствии первого позволяет поставить диагноз ЮРА.

Лабораторная диагностика

При системном варианте ЮРА в общем анализе крови выявляют лейкоцитоз (до 30–50 тыс. лейкоцитов) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромную анемию, тромбоцитоз. Как правило, наблюдается повышение концентрации С-реактивного белка, IgM и IgG в сыворотке крови.

При полиартикулярном варианте чаще наблюдается гипохромная анемия, незначительный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/ч. Ревматоидный фактор положительный при серопозитивном варианте ЮРА, отрицательный – при серонегативном варианте. Повышены сывороточные концентрации IgM, IgG, С-реактивного белка. В редких случаях в сыворотке крови обнаруживают положительный антинуклеарный фактор (АНФ).

При олигоартикулярном варианте с ранним началом иногда выявляют типичные для ЮРА воспалительные изменения показателей крови. В ряде случаев лабораторные показатели находятся в пределах нормы. У 80% больных выявляют положительный АНФ в сыворотке крови, ревматоидный фактор отрицательный.

При олигоартикулярном варианте с поздним началом в клиническом анализе крови выявляют гипохромную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ более 40 мм/ч. Иногда обнаруживают положительный АНФ в невысоком титре, ревматоидный фактор отрицательный. Повышены сывороточные концентрации IgM, IgG, С-реактивного белка.

Определение степени активности заболевания по лабораторным показателям (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997):

- 0 степень – СОЭ до 12 мм/ч, С-реактивный белок не определяется;
- I степень – СОЭ 13–20 мм/ч, С-реактивный белок слабоположительный («+»);
- II степень – СОЭ 21–39 мм/ч, С-реактивный белок положительный («++»);
- III степень – СОЭ 40 мм/ч и более, С-реактивный белок резко положительный («+++», «++++»).

Инструментальные методы

При развитии миоперикардита на ЭКГ будут признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе лёгочной артерии.

ЭхоКГ позволяет выявить дилатацию и снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезию задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в лёгочной артерии. При перикардите определяется свободная жидкость в полости.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляют увеличение размеров сердца за счёт левых отделов (реже тотальное), увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка лёгких пятнисто-ячеистого характера, очаговые тени. При фиброзирующем альвеолите на ранних стадиях выявляют усиление и деформацию лёгочного рисунка, при прогрессировании – тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, формируется картина «сотового» лёгкого.

Важный этап обследования пациента – рентгенологическое исследование суставов.

Определение стадии анатомических (рентгенологических) изменений (по Штейнброккеру):

- I стадия – эпифизарный остеопороз;
- II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;

- IV стадия – критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

Кроме того, определяют функциональный класс (по Штейнбрюккеру):

- I класс: функциональная способность суставов и возможность к самообслуживанию сохранены.
- II класс: функциональная способность суставов частично утрачена, сохранена способность к самообслуживанию.
- III класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию частично утрачены.
- IV класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию утрачены полностью.

Формулировка диагноза

Полный диагноз формулируется следующим образом: ЮРА, преимущественно суставная форма, серонегативный, медленно прогрессирующее течение, средняя степень активности, II стадия рентгенологических изменений, функциональная недостаточность I степени.

Дифференциальная диагностика

ЮРА следует дифференцировать со следующими вариантами артритов:

- реактивные артриты (кишечные инфекции, стрептококк и др.);
- травматические артриты;
- ревматический артрит;
- обменные артриты.

При системном начале ЮРА дифференциальный диагноз проводят с некоторыми генерализованными инфекционными процессами, в частности, наибольшее значение имеют стрептококковая и иерсиниозная инфекции, началом некоторых диффузных заболеваний соединительной ткани, из которых на первом месте стоят системная красная волчанка и узелковый периартериит, реже дерматомиозит.

Лечение

Цели лечения:

- Подавление воспалительной и иммунологической активности процесса.
- Купирование системных проявлений и суставного синдрома.
- Сохранение функциональной способности суставов.
- Предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов.
- Достижение ремиссии.
- Повышение качества жизни больных.
- Минимизация побочных эффектов терапии.

Немедикаментозное лечение

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребёнка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, так как это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, а также быстрому развитию анкилоза. Сохранению функциональной активности суставов способствуют физические упражнения. Рекомендовано сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, сон на жёстком матрасе и тонкой подушке. Нежелательны бег, прыжки, активные игры. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Психоэмоциональные нагрузки и пребывание на солнце исключить.

В рацион следует включать пищу с повышенным содержанием кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза. У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничить потребление углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета.

Лечебная физкультура – важнейший компонент лечения ЮРА. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объёма движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. Лечебную физкультуру необходимо проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного. Применяют статические ортезы (шины, лонгеты, стельки) и динамические ортезы (лёгкие съёмные аппараты). Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника рекомендуют ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержателя (мягкого или жёсткого).

Медикаментозное лечение

Для лечения ЮРА используют несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и биологические агенты, полученные генноинженерным путём. Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспаления в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов. Иммуносупрессивная и биологическая терапия приостанавливают развитие деструкции и инвалидизации.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП широко используются при всех ревматических заболеваниях, в том числе при ЮРА, обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Однако следует учитывать, что НПВП существенно не влияют на ключевые звенья патогене-

неза и клиническое течение заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование процесса и деформацию суставов. Однако облегчение, которое приносят НПВП, объясняет их широкое применение у пациентов. Анальгезирующий эффект проявляется в большей степени при болях слабой и средней интенсивности в мышцах, суставах, сухожилиях и нервных стволах. Наиболее мощные препараты этой группы (диклофенак натрия, индометацин) модифицируют также пролиферацию, тормозя синтез коллагена и связанное с этим склерозирование.

Диклофенак натрия наиболее широко используют в детской практике. Этот препарат высокоэффективен, хорошо переносится. Диклофенак натрия всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50–60%. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–2 ч после приема внутрь и через 10–30 мин после внутримышечного введения. Период полувыведения 1,5–2 ч. Применяется как симптоматическое средство при всех вариантах ЮРА во время обострений суставного синдрома, для купирования лихорадки. Доза 2–4 мг/кг внутрь или ректально. Назначается в 2–3 приема.

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВП, но частое развитие побочных эффектов (головная боль, головокружение, торможение рефлексов, развитие НПВП-гастропатий, нефротоксичность, реакции гиперчувствительности) ограничивает использование этого препарата в детской ревматологии. Максимальная концентрация в крови развивается через 1–2 ч после приема внутрь. Период полувыведения 45 ч. Доза 1–2 мг/кг в 2–3 приема.

Напроксен один из наиболее широко применяемых НПВП, по эффективности уступает диклофенаку натрия, индометацину. Противовоспалительный эффект развивается медленно, максимум наступает через 2–4 нед. Оказывает сильное анальгезирующее и жаропонижающее действие. Гастротоксичность меньше, чем у индометацина, аспирина и пироксикама. Нефротоксичность отмечается только у больных с почечной патологией. Возможны аллергические реакции. Доза 10–20 мг/кг в день в 1–2 приема.

Пироксикам сильный противовоспалительный эффект развивается медленно – в течение 1–2 нед постоянного приема с максимумом через 2–4 нед. Быстро оказывает анальгезирующее действие, особенно при внутримышечном введении. Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация достигается через 3–5 ч. Возможны нежелательные реакции в виде гематотоксичности (тромбоцитопении, апластическая анемия), нефротоксичности, гастротоксичности, кожных реакций (сыпь, фотодерматит). Суточные дозы зависят от массы тела ребенка: от 6 до 15 кг – 5 мг; от 16 до 25 кг – 10 мг; от 26 до 45 кг – 15 мг; более 45 кг – 20 мг.

Ибупрофен по силе противовоспалительного действия уступает

многим НПВП. Удовлетворительный противовоспалительный эффект достигается при приеме высоких доз. Анальгезирующее и жаропонижающее действие ибупрофена преобладает над его противовоспалительной активностью. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч после приема внутрь. Достоинством являются хорошая переносимость и редкое развитие нежелательных инфекций. Это один из наименее гастротоксичных препаратов. Применяется при легких формах ювенильного ревматоидного артрита. Доза 20-40 мг/кг/сут.

Нимесулид селективно ингибирует циклооксигеназу-2, действие на циклооксигеназу-1 менее выражено. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие. Нимесулид хорошо всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5–2,5 ч. Следует избегать одновременного назначения с циклоспорином и метотрексатом. Побочные эффекты при применении нимесулида встречаются реже, чем при использовании традиционных НПВП. Нимесулид может давать гастротоксический эффект, вызывать аллергические реакции, головную боль, головокружение. Доза 3-5 мг/кг/сут.

Мелоксикам – представитель нового поколения НПВП – селективный ингибитор циклооксигеназы-2. Мелоксикам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в воспалении, но значительно слабее ингибирует циклооксигеназу-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, агрегацию тромбоцитов, цитопротекторы желудочно-кишечного тракта. По противовоспалительной активности мелоксикам не уступает пироксикаму, напроксену, диклофенаку натрия, но достоверно реже вызывает побочные реакции желудочно-кишечного тракта и почек. Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови достигается через 5-6 ч. Детям с массой тела до 35-40 кг препарат назначают в дозе 7,5 мг/сут, детям с массой тела более 40 кг – 15 мг/сут.

Глюкокортикоиды (ГК)

Глюкокортикоиды для приема внутрь

Глюкокортикоиды дают быстрый противовоспалительный эффект у большинства больных. Они купируют островоспалительные изменения в суставах, контролируют активность системных проявлений. Однако, несмотря на быстроту наступления терапевтического эффекта, у детей ГК при приеме внутрь контролируют лишь симптомы заболевания, но не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации.

Показанием к назначению ГК внутрь у детей является абсолютная неэффективность альтернативных путей введения (внутрисуставного и внутривенного) препаратов этой группы, внутривенного введения им-

муноглобулина и иммунодепрессантов. Назначаемая доза преднизолона не должна превышать 0,2-0,3 мг/кг на прием, суточная доза по возможности – 15 мг. Для уменьшения побочных эффектов большую часть суточной дозы нужно принимать в 6 ч утра, а оставшуюся часть делить еще на 1 - 2 приема, например, в 10 и 12 ч утра. Преднизолон не следует принимать в сочетании с антацидами, так как они уменьшают его биодоступность. Максимальную дозу препарата назначают на срок не больше 1 мес. В дальнейшем дозу преднизолона постепенно снижают до поддерживающей с последующей отменой препарата.

Не рекомендуется назначать преднизолон даже в низких дозах детям до 5 лет (особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте, когда физиологическая скорость роста у ребенка минимальна. Назначение гормонов в этом возрасте может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка. Отменить преднизолон также надо до препубертата, для того чтобы прекратилось подавление активности росторегулирующей системы глюкокортикоидов перед пубертатным ростовым скачком.

Длительный прием преднизолона, даже в низких дозах, вызывает серьезные, чаще обратимые, а в ряде случаев – необратимые, последствия.

Это связано с подавлением активности системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников. В клинической картине наблюдается низм, повышение аппетита, ожирение, лунообразное лицо, стероидный горб, гипертрихоз, остеопороз, депрессия, гипергидроз, артериальная гипертензия, отеки, эмоциональная лабильность, катаракта, мышечная дистрофия и мышечная слабость, стрии, склонность к инфекциям (синдром Кушинга).

Чем дольше пациенты принимают ГК, тем больше выражены побочные эффекты. Риск развития необратимых последствий длительной терапии преднизолоном у детей повышен.

Следует также помнить, что длительное лечение преднизолоном в средней дозе 0,35 мг/кг/сут и ниже вызывает гормонорезистентность и гормонозависимость.

Локальная терапия глюкокортикоидами

В настоящее время для внутрисуставного введения используют ГК пролонгированного действия, которые позволили существенно повысить эффективность и безопасность локальной терапии. К ним относят препараты метилпреднизолона ацетата средней продолжительности действия и бетаметазон. Бетаметазон содержит 2 мг бетаметазона динатрия фосфата, который легко растворим в воде, быстро всасывается и дает немедленный терапевтический эффект (пиковая концентрация достигается через несколько минут после введения), и 5 мг бетаметазона дипропионата, обеспечивающего длительное лечебное воздействие бла-

годаря очень медленному всасыванию, постепенной метаболизации и длительному периоду полувыведения.

Метилпреднизолон и бетаметазон обеспечивают выраженное противовоспалительное действие в течение 6 нед, а иногда и более. ГК, введенные в сустав, дают быстрый местный и системный противовоспалительный эффекты. По литературным данным после внутрисуставного введения гормонов наблюдалось уменьшение воспалительных изменений в пунктированных и непунктированных суставах, а также снижение количества и выраженности системных проявлений у всех больных уже в течение первых 12-24 ч после введения препарата. Общий противовоспалительный эффект локальной терапии ГК является следствием системной абсорбции 30-90% введенных в сустав гормонов. Быстро достигаемый терапевтический эффект локального введения ГК пролонгированного действия позволяет не назначать и не повышать дозу преднизолона у этих пациентов, несмотря на выраженность обострения.

ГК можно вводить в суставы периартикулярно лишь при признаках экссудации. При наличии активного воспаления в суставах локальное введение препаратов этой группы может использоваться в качестве заместительной терапии у больных с нетяжелым синдромом отмены (артралгии, миалгии, слабость, тошнота, депрессия, субфебрильная лихорадка). Внутрисуставные инъекции метилпреднизолона и бетаметазона купируют или ослабляют синдром отмены уже в первые часы после артроцентеза. Для достижения более выраженного системного эффекта и в качестве заместительной терапии лучше использовать бетаметазон, так как он содержит быстро и медленно всасывающиеся фракции. Быстро всасывающаяся фракция обеспечивает немедленное развитие эффекта, медленно всасывающаяся – его пролонгирование.

Локальная терапия глюкокортикоидами имеет высокую терапевтическую эффективность, однако при нарушении правил внутрисуставного введения глюкокортикоидов возможно развитие **побочных эффектов**:

- атрофия кожи, подкожной клетчатки, мышц при попадании препарата под кожу;
- синдром Кушинга;
- гормонозависимость, гормонорезистентность;
- инфекционные осложнения при артроцентезе;
- усиление пролиферативных реакций.

Для предотвращения нежелательных последствий лечения, ГК внутрисуставно следует вводить не чаще 1 раза в месяц. В тазобедренные суставы не рекомендуется вводить ГК в связи с высоким риском развития аваскулярного некроза. Несмотря на высокую противовоспалительную эффективность, локальная терапия вызывает лишь временное улучшение, не приостанавливая прогрессирования заболевания.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Под «пульс-терапией» обычно подразумевают быстрое (за 30–60 мин) введение больших доз ГК: около 1000 мг в пересчете на метилпреднизолон у взрослых, 20-30 мг/кг у детей 1 раз в день в течение 3 сут.

Для пульс-терапии наиболее часто используют метилпреднизолон, так как он имеет минимальную минералокортикоидную активность. Уровень метилпреднизолона в плазме при внутривенном введении в течение 1 ч достигает максимума и быстро снижается в течение последующих 6–7 ч. Через 4 дня в периферической крови обнаруживаются только следовые количества активного метилпреднизолона.

Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 10-15 мг/кг является эффективной альтернативой ГК для приема внутрь у больных с системным вариантом ЮРА с опасными для жизни системными проявлениями. Однако, пульс-терапия устраняет суставной синдром у таких пациентов с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита на короткое время. В связи с этим пульс-терапию можно сочетать с локальным введением глюкокортикоидов. Локальная терапия глюкокортикоидами длительного действия в сочетании с пульс-терапией позволяет усилить и пролонгировать системный эффект внутривенно вводимого метилпреднизолона, который элиминируется из циркуляторного русла через 6 ч.

Иммуноглобулин человеческий нормальный

Стандартные препараты для внутривенного введения иммуноглобулина представляют собой интактный IgG с распределением по субклассам, как в нормальной сыворотке, и периодом полужизни около 3 недель. В высококачественных препаратах (итраглобин, сандоглобулин) не менее 96% общего белка представлено IgG, причем 90% – в виде мономеров и димеров. Остальную часть составляют альбумин, небольшие количества полимеризовавшегося IgG и следовые количества IgA и IgM.

При внутривенном введении иммуноглобулина биодоступность составляет 100%. Между плазмой и внесосудистым пространством происходит перераспределение препарата, и равновесие достигается через 3-5 дней для пентаглобина. Период полувыведения составляет 21 день. Иммуноглобулины и иммунные комплексы утилизируются фагоцитами. Аминокислоты и пептиды выводятся почками.

Заместительный эффект препарата объясняется присутствием в нем антител к суперантигенам некоторых микроорганизмов, способных индуцировать развитие аутоиммунных и токсических реакций. ***Иммуносупрессивный эффект*** включают обратимую блокаду IgG Fc-рецепторов клеток системы мононуклеарных фагоцитов, предотвращающую удаление из кровяного русла циркулирующих клеток, sensibilizированных IgG; блокаду Fc-рецепторов лейкоцитов и лимфоцитов,

модуляцию супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов, подавление комплементзависимого повреждения тканей, подавление синтеза ФНО-а, изменение структуры и растворимости циркулирующих иммунных комплексов, подавление функциональной активности цитокинов.

Внутривенное введение иммуноглобулина при аутоиммунных заболеваниях снижает риск развития инфекций и ослабляет аутоиммунный процесс. Для достижения иммуносупрессивного эффекта иммуноглобулин применяют в дозах 1-2 г/кг на курс в сочетании с иммунодепрессантами у больных с системным вариантом ЮРА с активными системными проявлениями. Для заместительного эффекта иммуноглобулин применяют в дозах 0,2-0,3 г/кг на курс у больных при всех вариантах заболевания с подтвержденной активной бактериальной и/или вирусной инфекцией.

Во избежание побочных эффектов противопоказано внутривенное введение иммуноглобулина больным, у которых нет IgA. Препарат должен иметь комнатную температуру, скорость введения 16-20 капель в минуту. В начале лечения целесообразно более медленное введение – 10-12 капель в минуту, скорость можно увеличить при хорошей переносимости препарата. После окончания введения препарата врач должен наблюдать пациента не менее часа. Наиболее эффективная доза – 1 г/кг на курс.

Побочные эффекты бывают редко и, как правило, не требуют прекращения лечения. Основные побочные эффекты: головная боль, озноб, боли в спине, ломота в суставах, тошнота, рвота, анафилактические реакции.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия в лечении ЮРА занимает ведущее место. От выбора препарата, сроков назначения, выраженности побочных эффектов и способности замедлять прогрессирование анатомической деструкции зависит прогноз не только заболевания, но и жизни пациента. Назначение иммунодепрессантов должно быть дифференцированным.

Метотрексат

Метотрексат относится к группе антиметаболитов, по структуре он близок к фолиевой кислоте. После приема внутрь 10-25 мг метотрексата абсорбция в среднем составляет 60-70%, биодоступность – от 28 до 94%. Максимальная концентрация в крови достигается через 2-4 ч. Элиминация метотрексата происходит в основном почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Время полужизни препарата колеблется от 2 до 6ч. Особенно высокая концентрация метотрексата выявляется в синовиальной мембране, что частично позволяет объяснить его высокую эффективность при ревматоидном артрите.

Метотрексат связывает и инактивирует дегидрофолатредуктазу, что ведет к снижению синтеза ДНК. В низких дозах препарат дает противовоспалительный и «мягкий» иммуносупрессивный эффект. Эти явления связывают не с самим метотрексатом, а с его производными. Они стимулируют синтез аденозина в очаге воспаления с выраженным противовоспалительным действием, а также подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток и рост синовиальных фибробластов. Эти данные позволяют рассматривать метотрексат в низких дозах не как иммуносупрессивное средство, а как НПВП нового типа. Предполагается, что противовоспалительное действие метотрексата связано также с ингибцией фосфолипазы А, синтеза лейкотриена В₄, подавлением образования супероксидных радикалов, активности протеолитических ферментов и функциональной активности нейтрофилов.

Многочисленные данные свидетельствуют о влиянии метотрексата на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Метотрексат подавляет экспрессию генов коллагеназы в биоптатах синовиальной оболочки, не влияя при этом на продукцию металлопротеиназ и стромелизина, который играет основную роль в разрушении протеогликана хряща.

Метотрексат в дозах 7,5-25 мг/нед вызывает улучшение у 90% больных активным ЮРА, не отвечающих на другие базисные препараты. Клинический эффект развивается между 4-й и 8-й неделей, максимум к 6-му месяцу лечения, коррелирует со снижением концентрации С-реактивного белка. Полная ремиссия развивается редко, отмена препарата часто провоцирует обострение, развивающееся через 3-4 нед после отмены лечения.

Метотрексат в низких и стандартных дозах – 10-12 мг/м²/нед) эффективен чаще у больных с олиго- или полиартикулярным ЮРА без высокой иммунной активности и системных проявлений, у которых развивается его противовоспалительное действие. Пациентам с тяжелыми формами ЮРА, которые нуждаются в выраженной иммуносупрессии, недостаточно низких доз метотрексата, который оказывает преимущественно противовоспалительное и мягкое иммуносупрессивное действие. При таком течении заболевания для достижения терапевтического эффекта целесообразно повышать дозу до 25-30 мг/м²/нед или проводить пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед.

При ЮРА метотрексат назначают обычно 1 раз в неделю (внутри или парентерально). В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема метотрексата в больших дозах можно назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы или 2 раза в неделю. Начальная доза препарата должна составлять 10-12 мг/м²/нед. Эффект оценивают через 4-8 нед. В случае его недостаточности возможно повышение дозы препарата по 1,25 мг/нед под контролем

показателей функции печени и почек, а также состава периферической крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) 1 раз в неделю перед каждым следующим повышением дозы. Для исключения побочных эффектов рекомендуется принимать метотрексат вместе с фолиевой кислотой в дозе 1-5 мг/сут. При этом фолиевую кислоту назначают в промежутках между днями приема метотрексата.

В течение первых 6 мес терапии метотрексатом возможно развитие побочных эффектов. Они включают анорексию, тошноту, рвоту, диарею, стоматит, похудание, а также гематологические осложнения и оппортунистические инфекции. Метотрексат также дает гепатотоксический эффект. Результаты ряда исследований показали, что метотрексат может снижать почечную фильтрацию и давать нефротоксический эффект.

Сульфасалазин

Сульфасалазин – один из немногих препаратов, специально синтезированных для лечения ревматоидного артрита. К основным фармакологическим эффектам относят противовоспалительный и антибактериальный (бактериостатический). Сульфасалазин плохо всасывается в ЖКТ (не более 10%). Под влиянием микрофлоры кишечника происходит его расщепление с образованием сульфапиридина (60–80%) и 5-аминосалициловой кислоты (25%). Препарат хорошо связывается с белками плазмы. Во время лечения концентрация сульфасалазина и сульфапиридина в синовиальной жидкости сопоставима с сывороточным уровнем этих веществ. Время полувыведения для сульфасалазина составляет 5-10 ч, для сульфапиридина – 6-14 ч, для 5-аминосалициловой кислоты – 0,6-1,4 ч.

Противовоспалительная активность препарата обусловлена 5-аминосалициловой кислотой. Сульфапиридин является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, прекращающим синтез фолатов в клетках микроорганизмов, что и обуславливает антибактериальную активность препарата. Механизм действия сульфасалазина при ревматоидном артрите не вполне ясен. Один из наиболее вероятных механизмов действия препарата связан с ингибцией ядерного фактора транскрипции В. Этот фактор регулирует транскрипцию многих генов, отвечающих за синтез медиаторов, которые принимают участие в иммунном ответе и воспалении. Таким образом, сульфасалазин подавляет синтез ФНО- α , уменьшает высвобождение ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, γ -интерферона.

Сульфасалазин является препаратом выбора при спондилоартропатиях, ассоциированных с хроническим воспалительным процессом в кишечнике – неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона. У детей с ЮРА, ювенильным спондилоартритом сульфасалазин можно использовать в качестве базисной терапии. Сульфасалазин рекоменду-

ется применять при олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах суставной формы ЮРА. При системных вариантах заболевания препарат малоэффективен.

При показаниях во избежание побочных эффектов необходимо начинать лечение с низких доз – 250 мг в день (по 125 мг в 2 приема). Дозу препарата рекомендуется постепенно повышать под контролем клинико-лабораторных показателей (количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов; концентрация мочевины, креатинина, уровень трансаминаз, билирубина сыворотки крови) по 125 мг в течение 5-7 дней до терапевтической дозы. Рекомендуемые дозы 30 – 40 мг/кг/сут в 2 приема во время еды или после еды. Препарат запивают молоком. Клинический эффект наступает к 4-8-й неделе лечения.

При использовании сульфасалазина у 5-29% больных могут наблюдаться такие побочные эффекты, как гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия, диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), неврологические нарушения (головная боль, лихорадка, головокружение), аллергические реакции (фотосенсибилизация, крапивница, кожный зуд).

Циклоспорин

Циклоспорин (син.: сандиммун-неорал) – липофильный циклический полипептид, который состоит из 11 аминокислот. При приеме внутрь максимальная концентрация циклоспорина в крови достигается через 1-8 ч. Препарат всасывается в тонкой кишке, метаболизируется в печени. Его биодоступность в среднем составляет 30% и колеблется от 5 до 70%. В течение 10 мин циклоспорин распределяется между клетками крови и плазмой. Циклоспорин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не обнаруживается в спинномозговой жидкости. Период полувыведения в среднем 19 ч, 90% препарата выводится с желчью. Метаболизм циклоспорина зависит от возраста больного. У детей период полувыведения и абсорбция препарата меньше, чем у взрослых, а объем распределения больше, чем у взрослых. В связи с этим в педиатрической практике циклоспорин используют в более высоких дозах, чем у взрослых больных.

Циклоспорин относится к селективным иммунодепрессантам. Он ингибирует синтез ИЛ-2, основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1-лимфоцитов. Наряду с иммуносупрессивной активностью циклоспорин в фармакологических концентрациях дает противовоспалительный эффект. Он ингибирует высвобождение гистамина и триптазы, синтез лейкотриенов базофилами и тучными клетками, а также связывает и инактивирует ИЛ-8, один из ключевых провоспалительных цитокинов.

Циклоспорин оказывает ингибирующее влияние на неиммунные клетки – хондроциты, остеокласты, остеобласты, которые способны са-

мостоятельно продуцировать цитокины, стимулирующие процессы резорбции кости.

Терапия циклоспорином вызывает достоверное уменьшение показателей активности заболевания, выраженности боли и синовита, продолжительности утренней скованности, улучшение функциональных способностей суставов, тормозит прогрессирование деструктивного процесса в хрящевой и костной ткани суставов. В сравнении с классическими иммунодепрессантами циклоспорин менее токсичен, не вызывает тяжелых побочных реакций, лучше переносится больными.

Циклоспорин эффективен как при раннем, так и при позднем ЮРА. При системном варианте заболевания с олигоартритом на фоне лечения циклоспорином у большинства больных снижается клиническая активность заболевания, лабораторные показатели активности (СОЭ, содержание С-реактивного белка, концентрация IgG в сыворотке крови).

В дозе 4,5-5,0 мг/кг/сут циклоспорин улучшает функциональный статус и минимизирует инвалидизацию у всех больных системным ЮРА. При суставных вариантах у детей циклоспорин менее эффективен, чем при системных. Доказана эффективность циклоспорина при переднем увеите, при олигоартикулярном варианте заболевания с поражением глаз.

Начальная доза составляет 3,5 мг/кг/сут. Она разделяется на 2 приема (по 1,5 мг/кг каждые 12 ч). Первые 4 нед терапия циклоспорином проводится в дозе 3,5 мг/кг/сут, при отсутствии эффекта в течение 1-го месяца лечения дозу препарата повышают на 25 мг. Период между повышением дозы должен составлять не менее 2 нед. Дозу повышают под контролем показателей периферической крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты) и биохимических показателей крови (креатинин, мочевины, билирубин, калий, трансаминазы). Дозы циклоспорина зависят от варианта течения ЮРА.

Не следует превышать суточную дозу более 5 мг/кг/сут. Циклоспорин оказывает нефротоксическое действие, которое четко коррелирует с дозой препарата, вызывает артериальную гипертензию (повышение диастолического давления). После отмены препарата артериальное давление, как правило, быстро нормализуется. Может наблюдаться также гипертрихоз, гиперплазия слизистой оболочки полости рта, парестезии, тремор, желудочно-кишечные расстройства, умеренная гипербилирубинемия.

Лефлуноמיד

Лефлуноמיד быстро и почти полностью превращается в активный метаболит А77 1726, который хорошо связывается с белками плазмы. Содержание свободной фракции не зависит от концентрации препарата. После приема 1 дозы лефлуномида приблизительно 43% препарата вы-

водится с мочой и 48% с калом. Препарат сохраняется в организме достаточно долго: период полувыведения составляет 15 дней. Однако лефлуноמיד в организме не накапливается и не токсичен при длительном применении.

Механизм действия лефлуномида основан на ингибции дигидрооротатдегидрогеназы. Это фермент, который участвует в синтезе пиридина, необходимого для обмена ДНК. Уменьшение его запасов в клетке приводит к угнетению клеточного цикла. Замедление пролиферации активных иммунных клеток подтверждает то, что лефлуноמיד снижает запас пиридина. Это приводит к некрозу клеток и их апоптозу. Антипролиферативное действие лефлуномида на Т-лимфоциты, в частности, происходит путем блокировки деления клетки на более ранней фазе, в отличие от других цитостатических препаратов. Последние данные показывают, что он оказывает не только антипролиферативное, но и цитостатическое действие. Противовоспалительный эффект лефлуномида обусловлен действием на фермент циклооксигеназу.

Лефлуноמיד уменьшает выраженность суставного синдрома, снижает СОЭ, количество циркулирующих иммунных комплексов, титры ревматоидного фактора. Значительно улучшается функциональная способность и повышается качество жизни пациентов по сравнению с плацебо, сульфасалазином и метотрексатом. Лефлуноמיד эффективен как при ранних, так и при поздних стадиях ревматоидного артрита, замедляет прогрессирование деструкции суставов.

Препарат лефлуноמיד выпускается в дозах 10, 20 и 100 мг. У детей с массой тела менее 40 кг начальная доза не должна превышать 50 мг/сут в течение 3 дней, а затем составлять не более 10 мг/сут. Необходимо проводить постоянный контроль безопасности лечения по клинико-лабораторным показателям (число лейкоцитов, тромбоцитов; уровень трансаминаз, билирубина сыворотки крови). Лечение лефлуноמידом показано при тяжелом, торпидном к классическим иммунодепрессантам ЮРА. Препарат более эффективен у больных преимущественно с суставным вариантом заболевания и в меньшей степени – у пациентов с системными формами заболевания.

Лефлуноמיד вызывает **побочные эффекты**, к которым относятся диспепсические нарушения (диарея, боли в животе, тошнота, рвота), транзиторная алоpecia, гепатотоксичность, неврологические нарушения (парестезии, головная боль, головокружение), аллергические реакции, гипертензия, повышение восприимчивости к инфекциям.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

Применяют 3 основных вида комбинированной терапии:

– начало лечения с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких иммунодепрессантов (в течение 8-12 нед) при сохранении активности процесса (step-up);

- начало лечения с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3-12 мес) при подавлении активности процесса (step-down);
- проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни.

Хирургическое лечение

Основные виды оперативного лечения – протезирование суставов, тенотомии, капсулотомии. Показаниями к хирургическому лечению:

- тяжёлые деформации суставов, значительное ограничение движений в суставах;
- анкилозы суставов (протезирование суставов);
- развитие асептического некроза головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов);
- выраженные контрактуры суставов, не поддающиеся медикаментозному и консервативному ортопедическому лечению (тенотомии, капсулотомии).

Показания к госпитализации:

- развитие системных проявлений (лихорадка, поражение сердца, лёгких);
- выраженное обострение суставного синдрома;
- подбор иммуносупрессивных препаратов;
- отсутствие эффекта при амбулаторном лечении обострения;
- присоединение интеркуррентной инфекции;
- проведение реабилитационных мероприятий в периоды обострения суставного синдрома (особенно при поражении тазобедренных суставов).

Прогноз

При системном варианте ЮРА у 40-50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной терапией ГК. Все дети с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного юношеского артрита имеют неблагоприятный прогноз. У подростков с серопозитивным полиартритом часто развивается тяжёлый деструктивный артрит, приводящий к инвалидизации. У 40% больных с олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты. Смертность при юношеском артрите невысока. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ЮРА.

Глава 5. Болезни органов пищеварения

(код МКБ: К00 – К93)

(О.В. Семенова)

Хронический гастрит, гастродуоденит

(рубрика МКБ-10: К29.3 – К 29.9)

Определение. Это хроническое прогрессирующее воспаление слизистой желудка и 12-перстной кишки, имеющее наследственную предрасположенность.

Рубрики МКБ-Х:

К29.3 – хронический поверхностный гастрит,

К29.4 – хронический атрофический гастрит,

К29.5 – хронический гастрит неуточнённый,

К29.8 – дуоденит,

К29.9 – гастродуоденит неуточнённый

Этиология. Важную роль отводят *H.pylori*. Самозаражение хеликобактериозом австралийского врача Барри Маршалла и других добровольцев, приведшее к гастриту, послужило убедительным доказательством этой этиологии. В 2005 году Барри Маршалл и его коллега патоморфолог Робин Уоррен за открытие роли хеликобактериоза и методов его диагностики и лечения были удостоены Нобелевской премии.

Инфицирование *H.pylori* у детей происходит уже на первом году жизни, риск существенно возрастает при искусственном вскармливании. Наиболее распространён контактный путь передачи от человека к человеку, в связи с чем, имеет значение семейная отягощённость. Хеликобактерия в кокковой форме длительно сохраняется в почве и воде, вновь попадая в пищеварительный тракт ребёнка. В большинстве случаев у детей отмечается сочетанное поражение желудка и 12-перстной кишки, которое проявляется чаще в возрасте 10-14 лет.

В зависимости от этиологических факторов выделяют гастриты на основе «Сиднейской системы» (принята на IX Международном конгрессе по гастроэнтерологии, 1990г.):

- тип А – аутоиммунный гастрит (проявление других аутоиммунных заболеваний) составляет около 5% среди гастритов у детей, патологический процесс локализуется в преимущественно области тела желудка,
- тип В – инфекционный гастрит, вызван чаще хеликобактериозом, составляет до 85% среди гастритов у детей, особенно эрозивных, патологический процесс формируется в антральном отделе желудка,
- тип С – реактивный хронический гастрит при воздействии лекарств (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, цитостатики, антибиотики), воздействие желчи при ДГР, что составляет около 10% в структуре гастритов у детей.

Патогенез. Развитие болезни при инфицировании *H.pylori* происходит не у всех детей, а только у тех, которые имеют семейную предрасположенность, определяющую резистентность слизистых генетическими особенностями и определённое сочетание внешних факторов. Предикторами патологического процесса является стресс, ослабление иммунитета, ишемия слизистой, экологическое и санитарно-эпидемиологическое неблагополучие, малообеспеченность семьи.

H.pylori, используя ферменты агрессии, проникает через слой слизи. Затем адгезируется к эпителию и вызывает воспаление. Её ферменты агрессии - это: уреазы, муциназы, протеазы, каталаза, фосфолипаза А. В инициации воспаления участвуют цитокины макроорганизма: ИЛ-8 способствует инфильтрации нейтрофилов, ИЛ-6 участвует в хронизации воспаления, поддерживая инфильтрацию лейкоцитов, ФНО-альфа инициирует острую фазу хронического воспаления. Однако, на фоне такого воспаления, эрадикации *H.pylori*, как правило, не происходит из-за способности бактерии подавлять иммунный ответ.

Уреазы хеликобактерий расщепляет мочевины с освобождением аммиака и углекислого газа, которые нейтрализуют НСЛ и обеспечивают щелочной барьер, оберегающий среду обитания микроорганизма. Это стимулирует G-клетки желудка, они усиливают продукцию гастрина, что стимулирует кислотообразование. Однако в течение нескольких лет происходит истощение резервных возможностей слизистой, развивается её атрофия со снижением секреции.

При воспалении повреждению тканей способствует избыточное образование активных форм кислорода, основным источником которых являются полиморфноядерные лейкоциты, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки. Недостаточное функционирование антиоксидантной защиты ведёт к развитию окислительного стресса. Эти факторы нарушают секреторную и моторную функции гастродуоденальной зоны.

Как правило, отмечают повышение тонуса и моторики желудка и 12-перстной кишки (спазмы), избыточное кислотообразование нарушает работу пилорического сфинктера, происходит закисление содержимого 12-перстной кишки, чему способствует нарушение поступления в кишку желчи. При закислении содержимого 12-перстной кишки и желудочной метаплазии кишечного эпителия, *H.pylori* колонизирует 12-перстную кишку, что приводит к развитию дуоденита.

При аутоиммунном патологическом процессе основными антигенами являются альфа- и бета-субъединицы H^+ , K^+ -АТФ-азы париетальной клетки, внутренний фактор Кастла и гастринсвязывающие белки. В результате иммунного ответа повреждаются клетки фундальных желез, прогрессируют атрофические процессы в слизистой.

При реактивном патологическом процессе повреждающим фактором являются желчные кислоты, которые при рефлюксе желчи в желудок, нарушают там слизистый барьер. Фосфолипаза А желчи участвует в образовании лизолецитина, который повреждает клеточные мембраны эпителия. Лекарственные средства способствуют ишемии слизистой оболочки желудка и формированию микроэрозий, на фоне ишемии возможна колонизация хеликобактериоза.

Клиника. Основные симптомы гастрита и гастродуоденита – это абдоминальная боль и диспепсические симптомы, связанные с приёмом пищи. Боли локализованы в эпигастриальной области, в отличие от язвы желудка и 12-перстной кишки имеют разлитой характер, пациент не может показать точку локализации боли. Особенности боли дети могут описывать по-разному: ноющие, режущие, колющие. При локализации воспаления в антральном отделе желудка боли более интенсивные, беспокоят натощак, могут быть ночные (как при язве). При локализации воспаления в фундальном отделе желудка боли возникают чаще после еды, имеют схваткообразный характер (как при дисмоторике).

Аппетит у детей часто снижен, стул неустойчивый, возможны симптомы СРК (примерно у трети пациентов). Нарушают качество жизни: чувство переполнения в эпигастрии после приёма пищи, тошнота, изжога, отрыжка.

Возможны общие симптомы: слабость, раздражительность, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиалгии, аритмии, артериальная гипотензия). Нарушенный сон, головные боли. А также потливость, сонливость, императивные позывы к дефекации при прогрессировании патологического процесса до стадии атрофии. При хроническом гастрите тела желудка может быть В12-дефицитная анемия, бледность, боли и жжение во рту, языке, симметричные парестезии в нижних и верхних конечностях.

Диагностика. После выявления клинической симптоматики проводится *эндоскопия*. Предварительные результаты обследования по эндоскопии определяют очаговую или диффузную гиперемию слизистой, отёк, утолщение складок, лимфофолликулярную гиперплазию, наличие или отсутствие эрозий, налёта на слизистой. Может быть бледность слизистой оболочки, сглаженность складок, что свидетельствует в пользу атрофии. Результаты более очевидны при использовании методик увеличения изображения, или при хромоэндоскопии (прокрашивание слизистой красителями). Однако гиперемия может быть реакцией слизистой на введение зонда, а бледность слизистой может быть результатом анемии или избыточного растяжения складок при подаче воздуха. Поэтому окончательное заключение должно быть основано только на результатах *биопсии*.

Целесообразно исследовать 2-6 биоптата, учитывая возможную очаговость воспаления (два биоптата берётся из антрального отдела, два из тела желудка и один из угла желудка). В пользу хронического воспаления свидетельствует инфильтрация слизистой лимфоцитами. Оценивают степень структурных нарушений по строению ворсинок, эпителия, выявляют атрофические, гиперпластические, дистрофические процессы. Под микроскопом можно обнаружить *H.pylori* (бактериоскопия) – обнаружение бактерии в цитологических мазках биоптата. *Гистологический метод* является золотым стандартом в диагностике хеликобактериоза.

Дополнительно при взятии биопсии проводят *уреазный тест*. Кусочек слизистой помещают в раствор с мочевиной, при наличии *H.pylori* раствор меняет цвет, так как у бактерии есть фермент, разлагающий мочевину (уреаза).

Для выявления хеликобактериоза необходимо проведение как минимум двух тестов, например, сочетают гистологический и уреазный тест, или другие варианты. При необходимости биоптат исследуют методом ПЦР, определяют резистентность *H.pylori* к антибактериальной терапии, проводят генотипирование бактерии.

Основной неинвазивный тест диагностики хеликобактериоза – *дыхательный тест*. Проводится на специальном оборудовании и выявляет продукты жизнедеятельности бактерии (аммиак). Метод предполагает приём пациентом мочевины нормального изотопного состава и последующее измерение концентрации аммиака с помощью газоанализатора. К неинвазивным тестам также относится ПЦР на *H.pylori* в кале, определение АТ класса IgG и IgA в сыворотке крови к *H.pylori* (метод ИФА).

Общеклиническое обследование пациента с подозрением на хронический гастрит, гастродуоденит включает: общий анализ крови и мочи, копрограмму, кал на реакцию Григгерсена (скрытую кровь), биохимический анализ крови с определением печёночных проб, мочевины, альфа-амилазы, холестерина. Оценивают ЭКГ, проводят эхоскопию органов брюшной полости.

Для определения аутоиммунного гастрита выявляют АТ к H⁺ K⁺-АТФ-азе париетальных клеток (AntiGPC), норма менее 100 ед/мл.

При необходимости проводится манометрия верхних отделов ЖКТ, с помощью которой определяют наличие или отсутствие рефлюкс-гастрита (в норме в 12-перстной кишке давление составляет 80-130 мм вод. ст., у пациентов с рефлюкс-гастритом 200-240 мм вод. ст.).

Внутрижелудочная рН-метрия позволяет оценить рН в области тела и антрального отдела желудка с помощью специального зонда с двумя встроенными электродами. В норме рН в области тела желудка натощак у детей старше 5 лет составляет 1,7-2,5 ед. Антральный отдел желудка, осуществляющий нейтрализацию кислоты, имеет в норме рН

выше 5,0 ед, разница между рН тела желудка и антрального отдела в норме должна быть выше 2,0 ед. Уменьшение этой разницы свидетельствует о снижении нейтрализующей способности антрального отдела и возможном закислении 12-перстной кишки.

Секреторная функция желудка считается пониженной, если снижены все показатели в базальной и стимулированной фракции. Секреторная функция считается повышенной, если повышены показатели хотя бы в одной из фракций.

Хронический гастродуоденит у детей чаще протекает с нормальной или повышенной секреторной функцией, некоторое снижение показателей при хорошем ответе на стимулятор является индивидуальной нормой. Истинное снижение желудочной секреции характеризуется рефрактерностью к введению стимулятора и типично для тяжелых атрофических гастритов, которые редко встречаются у детей.

Классификация хронического гастрита и гастродуоденита у детей, с учётом Сиднейской системы, принята на IV съезде Союза педиатров России, 2002г. Различают гастриты и гастродуодениты:

1. По происхождению:

первичный (экзогенный):

-инфекционный (H.pylori, другие бактерии, вирусы и грибы),
-токсический, реактивный (химический, радиационный, лекарственный, стрессовый, алиментарный),

вторичный (эндогенный) – аутоиммунный при болезни Крона, гранулематозе, целиакии, системных заболеваниях, саркоидозе.

2. По локализации:

гастрит: антральный, фундальный, пангастрит,

дуоденит: бульбит, постбульбарный, пандуоденит,

гастродуоденит.

3. Формы:

эндоскопические:

-эритематозный/экссудативный,
-нодулярный,
-с эрозиями (плоскими или приподнятыми),
-геморрагический,
-с атрофией,
-смешанный,

морфологические:

-по глубине поражения (поверхностный, диффузный),
-по характеру поражения: с оценкой степени (воспаления, активности, атрофии, кишечной метаплазии), без оценки степени (субатрофия, специфический, неспецифический),

3. Периоды заболевания:

-обострение,

- неполная клиническая ремиссия,
- полная клиническая ремиссия,
- клинико-эндоскопическая ремиссия,
- клинико-эндоскопически-морфологическая ремиссия.

4. Кислотная продукция желудка:

- повышенная,
- неизменённая,
- пониженная

При формулировке диагноза следует указать морфологический вариант гастрита, гастродуоденита (атрофический, гиперпластический или др.), наличие хронического воспалительного процесса, локализацию воспаления (антральный или фундальный гастрит, тело желудка, пангастрит). А также отмечают этиологическую связь (хеликобактерный, аутоиммунный), секреторную активность (повышена, понижена, нормальная). Наличие дисмоторных расстройств (ГЭР, ДГР), стадию болезни (обострение, ремиссия).

Лечение. Необходимо нормализовать образ жизни и питание. Для этого следует устранить стрессовые факторы, перегрузки, исключить переедание, острую, жирную и жареную пищу. В суточном рационе не должно быть избытка углеводов и жиров, необходима диета, полноценная по белковому составу. При этом питание должно быть богато витаминами. Приём пищи рекомендуют 4-6 раз в день, распределение пищевой нагрузки равномерное на протяжении всего дня. В остром периоде воспаления пища должна быть термически обработана, исключают сырые фрукты и овощи, рекомендуют пищу механически, термически и химически щадящую. Следует избегать специй, пряностей, маринадов, рекомендуются слизистые супы, каши, овощные пюре. Исключают сдобу, газированные напитки, шоколад, чипсы. Назначают стол № 1, затем стол № 5 по Певзнеру.

Курс медикаментозного лечения рассчитан на 14 дней. Проводится снижение повышенной секреторной активности желудка. Применяют ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, селективные М-холинолитики, антациды. Для лечения хеликобактер-ассоциированного гастрита рекомендуется эрадикация *H. pylori*.

По решению международного консенсуса (Маастрихт-III, 2005 г.) в качестве терапии первой линии рекомендована тройная схема эрадикации (ингибитор протонной помпы и два антибактериальных средства – кларитромицин и амоксициллин). При неудаче эрадикации приступают к терапии второй линии, включающей четыре лекарства (ингибитор протонной помпы, висмута трикалия дицитрат, метронидазол и тетрациклин). Тетрациклин используют у детей старше 8 лет. Доза антисекреторных средств подбирается индивидуально. Детям младше 5 лет эрадикация по полной схеме не проводится.

Ориентируясь на симптомы, назначают спазмолитические и седативные средства. Для нормализации моторики ЖКТ назначают прокинетики, при наличии эрозий – средства, способствующие заживлению и восстановлению слизистой. В стадию ремиссии дополнительно используют витамин U, витамин B5 (пантотеновая кислота) – способствуют заживлению слизистых оболочек ЖКТ, снижают секрецию HCl. Антиоксиданты (витамин E – токоферол, витамин A – ретинол). Проводят фитотерапию (валериана, пустырник), общий укрепляющий массаж, рекомендуют минеральные воды без газов. Учитывают необходимость комплексного лечения сочетанной патологии органов пищеварения. Лечение и реабилитация детей с гастродуоденитом – одна из основных мер профилактики язвы желудка и 12-перстной кишки. Основные лекарственные средства представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Основные лекарственные средства для лечения гастрита, гастродуоденита

Лекарственное средство	Суточная доза
омепразол (ультоп, лосек, лосек-МАПС)	0,5-1,0 мг/кг/сут
ранитидин (зантак)	2-4 мг/кг/сут
метоклопрамид - прокинетик	0,1 мг/кг
мотилиум (домперидол) - прокинетик	0,25 мг/кг
сукралфат, венгер	40-80 мг/кг/сут
де-нол (висмута трикалия дицитрат)	4 мг/кг/сут
амоксциллин (флемоксин сольютаб)	25-30 мг/кг/сут
кларитромицин (клацид, фромилин)	7,5 мг/кг/сут
рокситромицин (рулид)	5-8 мг/кг/сут
азитромицин (сумамед)	10 мг/кг/сут
нифурател (макмирор)	15 мг/кг/сут
фуразолидон	20 мг/кг/сут
метронидазол	40 мг/кг/сут

Используют невсасывающиеся антациды (фосфалюгель, маалокс, гефал, гастал), их принимают через час после еды 3 раза в день и на ночь. К блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов относятся ранитидин, фамотидин, зантак, их назначают 2 раза в день – утром и на ночь, дозу лекарства после окончания курса терапии снижают постепенно за 3-4 недели для исключения синдрома отмены (повышения кислотности). Ингибиторы протонной помпы - омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол (париет), эзомепразол (нексиум). МАПС означает растворимую форму, которую используют у детей в возрасте младше 5 лет. Для снятия спазма гладкомышечных клеток назначают миотропные спазмолитики (но-шпа – дротаверин), нейтротропные спазмолитики (бускопан), селективные блокаторы кальциевых каналов (дицетел, спазмол), блокаторы натриевых каналов (мебеверин), стимуляторы энкефалино-

вых рецепторов (дебридат или тримебутин) у детей с психоэмоциональным компонентом боли.

Язва желудка, язва 12-перстной кишки (рубрика МКБ-10:язва желудка K-25, язва 12-перстной кишки K-26)

Определение. Язву желудка (12-перстной кишки) представляет глубокий локальный дефект слизистой оболочки стенки желудка (12-перстной кишки), достигающий мышечной пластинки слизистой, иногда подслизистого слоя, мышечной и серозной оболочки.

Термины «язвенная болезнь» и «пептическая язва» представляют собой клиническую трактовку язвы в различных странах мира.

Эпидемиология. Язву желудка или 12-перстной кишки имеют около 10% взрослого населения земного шара, среди детей 0,1%. Локализация в 12-перстной кишке встречается у взрослых в 5-10 раз чаще, чем в желудке (у детей в 100 раз чаще). Язву можно выявить уже в возрасте до года. К периоду полового созревания частота язвы 12-перстной кишки возрастает больше у мальчиков, чем у девочек, соотношение частоты заболеваний составляет 5:1.

Этиология. Основной этиологический фактор язвы *H. Pylori* – более 90% случаев язвы у детей. Создана Европейская рабочая группа по изучению хеликобактерии, принята Сиднейская классификация гастритов. *H.pylori* признана этиологическим фактором язвы Американским национальным институтом здоровья. Бактерия причислена к канцерогенам I типа, доминирующим факторам В- клеточной лимфомы. Странами Европейского Союза принят Маастрихтский консенсус по стандартам диагностики и эрадикации хеликобактериоза. Эрадикация снизила число рецидивов язвы с 95% до 5%.

Патогенез. Присутствие бактерии не означает образование язвы, а отсутствие бактерии не означает отсутствие язвы. Язва формируется при ослаблении факторов защиты и усилении факторов агрессии в очаге поражения. Факторы представлены в таблице 5.2.

Геном *H.pylori* содержит 1600 генов, из которых 40 имеют островки патогенности, у различных штаммов это гены *CogA* (cytotoxin associated gen A), *CogE*, *CogG*, *CogH*, *CogL* и *CogM*. Риск формирования язвы увеличивается при отягощённом семейном анамнезе. Гены, определяющие 0 (I) группу крови, сцеплены с генами, определяющими свойства слизистой ЖКТ и предрасполагающими к язве. Пациентам с язвой свойственны антигены HLA B5, B15 и B35. На ген пепсиногена оказывает влияние X-хромосома (особенность передаётся по женской линии мальчикам, по мужской линии – девочкам).

Таблица 5.2. Факторы агрессии и защиты при образовании язвы

Факторы агрессии	Факторы защиты
<ul style="list-style-type: none"> • свойства хеликобактерий: наличие в геноме штаммов островков патогенности, а на поверхности микроба – функционирующего воспалительного белка А (без него развивается гастрит, а не язва), активность ферментов бактерий (уреаза, протеаза, фосфолипаза А, муциназа, каталаза). 	<ul style="list-style-type: none"> • муцины, бикарбонаты и иммуноглобулины слизи
<ul style="list-style-type: none"> • гиперответ макроорганизма на микроб: секреция HCl, гастрин, пепсин, гистамин, ацетилхолин, цитокинов, генетически обусловленное увеличение числа секретирующих клеток, их гиперчувствительность и гиперсекреция. 	<ul style="list-style-type: none"> • способность эпителия к регенерации и противодействию адгезии <i>H. pylori</i>, агрессивных факторов.
<ul style="list-style-type: none"> • нарушение функции антродуоденального кислотного тормоза (снижение ощелачивающей функции антрального отдела желудка и закисление содержимого двенадцатиперстной кишки) при нарушении транзита химуса по ЖКТ (замедление или ускорение), рефлюкс желчи, холестаза. 	<ul style="list-style-type: none"> • нормальное кровоснабжение слизистой и достаточное содержание в ней простагландинов, односторонняя (пропульсивная) моторика ЖКТ

Формирование язвы происходит за 4-6 дней в 4 стадии: красного пятна, эрозии (в отличие от язвы, представляет собой поверхностный дефект эпителия слизистой), язвы с плоскими краями и язвы с воспалительным валом. Заживление язвы также проходит в 4 стадии: уменьшения отёка, плоских краёв язвы, стадия красного и затем белого рубца. Сроки заживления или перехода в хронические формы определяются фоном, на котором возникает язва (воспаление слизистой или нормальная слизистая).

Хеликобактерия проникает через слой слизи и прикрепляется к эпителию обычно в антральном отделе желудка, её уреаза превращает мочевины в аммиак, нейтрализуя соляную кислоту. Лиганды хеликобактерии распознаются TLR4 на эпителии слизистой, что активирует иммунные клетки слизистой, инициирует секрецию ФНО α , ИЛ-8, ИФН γ , хемотаксис нейтрофилов, воспаление. Хеликобактерия стимулирует секрецию гастрин, снижает образование соматостатина, что увеличивает синтез соляной кислоты. Образуются АТ к денатурированной ДНК, бактериальным антигенам (АГ), эластину, коллагену, тканевым АГ желудка, кишки, поджелудочной железы. Гиперацидность нарушает функцию пилорического сфинктера, приводит к закислению содержимого 12-перстной кишки, желудочной метаплазии эпителия кишки и заселению туда *H. pylori*. Хеликобактерия вызывает активацию лизосомальных ферментов, вакуолизацию цитоплазмы и некроз эпителия.

Риск реализации язвы выше при отягощённом семейном анамнезе, стрессах, в критическом клиническом состоянии, у детей с коротким сроком грудного вскармливания (менее шести месяцев, особенно менее 3-х месяцев жизни и в период новорожденности). Ранний перевод на искусственное вскармливание значительно увеличивает долю условно-патогенной флоры в ЖКТ уже на первом году жизни, а также число гастринпродуцирующих и гистаминпродуцирующих клеток. В раннем возрасте более характерны острые язвы, в старшем возрасте – хронические язвы. Острые язвы образуются при действии на слизистую ЖКТ лекарств, токсинов и экзогенных ядов. При хеликобактериозе язвы рецидивируют и приобретают хроническое течение. Среди лекарств наиболее значимы нестероидные противовоспалительные средства и кортикостероиды. Среди токсинов – уремия. Язвы могут быть вторичными, на фоне других заболеваний, например, гастринома, целиакия (аутоиммунная энтеропатия) или муковисцидоз, при которых нарушено равновесие между факторами агрессии и защиты.

Клиника. Не у всех детей язвы проявляются клинически. Симптомы зависят от расположения язвы, длительности течения, индивидуальной чувствительности к боли, наличия кровотечения. Однако боль в месте локализации язвы является основным симптомом. Иногда пациент даже точно указывает локальную точку боли. При язве желудка боли возникают после еды, при язве 12-перстной кишки характерны «голодные боли», натошак, а принятие пищи приносит облегчение. Для язвы характерны ночные боли. Чувствительны язвы пилорического канала. Постбульбарные язвы дают боли в правом подреберье. Маленький ребёнок не может пожаловаться на боль, но поджимает ноги к животу или становится на четвереньки для уменьшения напряжения мышц брюшного пресса.

Другими симптомами язвы могут быть изжога, снижение массы тела, рвота, тошнота после еды, анемия, головокружение, обмороки, слабость. Заболевание может манифестировать рвотой кофейной гущей, появлением стула чёрного цвета или латентно протекающей анемией. Чтобы выявить кровотечение, проводят пальцевое ректальное исследование.

Болевые проявления у детей менее специфичны, чем у взрослых, так как не сформированы взаимосвязи периферических и центральных структур боли, ноцицепции (восприятия боли) и антиноцицепции (защитного ответа на боль). В связи с этим возникает проблема модальной специфичности боли (способности локализовать боль). Чем младше ребёнок, тем менее специфичны симптомы, чаще наблюдается рвота, менее характерны любые жалобы и в большей степени необходимо ориентироваться на проявления болезни, выявленные при наблюдении за ре-

бёнком. В подростковом возрасте свойственно эмоциональное описание боли (чаще у девочек) и игнорирование боли (чаще у мальчиков).

Осложнения язвы. У детей наиболее частым осложнением является кровотечение, реже возникает прободение язвы. Малигнизация у детей практически не встречается. Стеноз привратника формируется только при длительном течении язвы и отсутствии лечения, возможно обратное развитие патологического процесса в связи со свойствами соединительной ткани и хорошими регенераторными способностями.

При кровотечении из язвы появляется слабость, бледность, рвота кофейной гущей, кровью со сгустками, чёрный дегтеобразный стул (мелена), головокружение, падение артериального давления, потеря сознания, анемия.

Перфорация, прободение язвы (прорыв язвы за пределы желудка или 12-перстной кишки с выходом содержимого в брюшную полость): внезапно возникает острая кинжальная боль в месте прободения, затем боль распространяется по всему животу, живот с доскообразным напряжением, падение артериального давления, тахикардия.

Пенетрация (прорыв язвы в рядом лежащие органы – поджелудочную железу, печень, толстую кишку, большой сальник): внезапно возникают постоянные боли в верхней части живота с отдачей в спину, ключицу, плечо, не связанные с приёмом пищи. Антациды боль не купируют.

Малигнизация (злокачественное перерождение): общая слабость, снижение аппетита, отвращение к мясной пище, резкая потеря массы тела, постоянные ноющие боли в животе, без четкой локализации.

Стеноз луковицы 12-перстной кишки проявляется ощущением полноты и болей в эпигастрии, рвотой съеденной накануне пищей, похуданием.

Диагностика. Основной метод диагностики эрозий и язв – эндоскопия. При отсутствии чётких указаний на язву для устранения необоснованности эндоскопического вмешательства диагностика проводится по гастропанели.

1. *Гастропанель* включает 4 компонента: определение пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин 17 и АТ к *H.pylori* (IgG). Норма пепсиногена I у детей в возрасте до 15 лет 50-120 мкг/кг, маркёр заживления язвы. Его повышение означает риск язвы 12-перстной кишки, снижение – риск атрофического гастрита тела желудка. Пепсиноген II (норма 5-9 мг/л) – маркёр инфекции *H.pylori*, гастрита дна и тела желудка, повышается при хеликобактериозе, снижается при санации хеликобактерии. Гастрин 17 секретируется G-клетками антрального отдела желудка, базальный уровень в норме менее 2,5 пмоль/л, после еды возрастает в 3 раза, маркёр предракового состояния. Показатель повышен при гипоацидности, антисекреторной терапии, неатрофическом хеликобактерио-

зе. Показатель снижен при атрофии антрального отдела желудка на фоне хеликобактериоза.

2. Эндоскопия. Метод визуально подтверждает наличие эрозий и язв и позволяет уточнить их особенности. При эндоскопии проводится прицельная биопсия для гистологического исследования биоптата. *Хромоэндоскопию* используют для улучшения визуализации слизистой. Окраска слизистой метиленовой синью облегчает выбор участка для прицельной биопсии (расхождение между макроскопическим и гистологическим диагнозом обусловлено тем, что сложно получить биоптат точно из самой эрозии). Окраска конго красным определяет зону активного кислотообразования (чёрный цвет) и зону отсутствия кислотообразования (красный цвет).

Эрозия. Различают: геморрагические эрозии, неполные (плоские) и полные эрозии (зрелый и незрелый тип). Геморрагические и неполные эрозии являются результатом острого воспаления, а полные – результатом хронического воспаления.

Геморрагические эрозии визуально напоминают укол булавкой, их размеры до 0,2 см диаметром, края эрозий кровоточат. Характерная локализация – дно желудка и антральный отдел, слизистая легко травмируется и кровоточит. При биопсии выявляют выраженные нарушения микроциркуляции, кровоизлияния. Срок эпителизации геморрагических эрозий 1-2 недели, не оставляя следов.

Неполные эрозии встречаются наиболее часто. Это плоские дефекты слизистой, округлой или овальной формы, диаметром от 0,2-0,4 см. Дно может быть чистым или покрыто фибрином, края сглажены. Слизистая вокруг отёчна, узкий ободок гиперемии. Могут быть единичные эрозии (до трёх) или множественные (более трёх), чаще по малой кривизне кардиального отдела и тела желудка, в области дна. Малая кривизна является «пищевой дорожкой» и легко травмируется, железы здесь активно выделяют желудочный сок, стенка богата рецепторами, а складки ригидны и при сокращении не закрывают дефект. При биопсии выявляют небольшую зону некротизированной ткани с лейкоцитарной инфильтрацией. Острые эрозии могут вызываться пищей или биопсией. Для эрозий, обусловленных стрессом или шоком характерна локализация в фундальном отделе желудка. Неполные эрозии чаще появляются на фоне атрофического гастрита, язвы желудка, сочетаются с рефлюкс-эзофагитом. Срок эпителизации 1-2 недели, не оставляя следов.

Полные эрозии представляют собой полиповидные образования с центральными вдавлениями, дефектом слизистой круглой или овальной формы, покрытым фибрином и солянокислым гематином. Локализуются чаще в дистальных отделах тела желудка и в антральном отделе, по вершинам складок, размеры 0,1-1,0 см (чаще 0,4-0,6 см). *Хроническими* являются эрозии, не подвергающиеся обратному развитию в течение

более 30 дней, если они не заживают несколько месяцев, то становятся полными. Часть полных эрозий полностью эпителизируется (иногда в течение нескольких лет), после чего исчезают выбухания слизистой оболочки на месте эрозии. Однако большинство полных эрозий приобретает рецидивирующее течение, выбухание слизистой на месте эрозии остаётся постоянно вследствие фиброза тканей и выраженного продуктивного воспаления. На этих участках при гистологическом исследовании выявляется предрасположенность к гиперплазии покровного эпителия. При гиперплазии не исключается прогрессирование: эрозия – железистый полип – рак. В связи с этим требуется динамическое наблюдение.

Зрелые и незрелые эрозии. Эрозии зрелого типа имеют чёткие контуры, округлую форму и напоминают вулканический кратер, существуют годами. Эрозии незрелого типа имеют нечёткие изъеденные контуры, заживают в течение нескольких дней или недель. При биопсии зрелый тип эрозий сопровождается фиброзными изменениями, стазом эритроцитов в сосудах и отёком, при заживлении эрозию сложно дифференцировать визуально с полипом, необходима биопсия.

Клиновидные и щелевидные эрозии более глубокие, расположены в бороздках между складками слизистой и напоминают щелевидные язвы при болезни Крона, встречаются редко.

Язва 12-перстной кишки. *Острая язва 12-перстной кишки.* Язва небольших размеров - до 1,0 см, округлой формы. Дно неглубокое, гладкое, без грануляций, покрыто фибрином или геморрагическим налётом. Края ровные, мягкие, чётко очерченные, гиперемизированные, с петехиями. Слабый отёк и гиперемия. Конвергенция складок отсутствует. При биопсии – выраженная кровоточивость. Острая язва заживает быстро (в течение 2-4 недель) с образованием нежного эпителизированного рубца. На гистологических препаратах форма большинства острых язв клиновидная. Соединение краёв слизистой оболочки над язвой может привести к формированию кист.

Хроническая язва 12-перстной кишки наиболее часто локализуется в луковице, 3 см от места перехода пилорического канала желудка в 12-перстную кишку. По сравнению с язвами желудка образуется быстрее. Чаще располагается по передней стенке. Внелуковичные язвы встречаются в 5% случаев и локализуются преимущественно в области верхнего изгиба 12-перстной кишки или в верхней трети нисходящей ветви. Множественные язвы встречаются в 5-25% случаев. При заживлении язвы через 2-3 месяца рубец становится белесоватым, нет воспаления, конвергенция складок и деформация уменьшаются. Заживают язвы в среднем за 4-12 недель. Благоприятный морфологический признак – восстановление в месте бывшего язвенного дефекта ворсинчатого эпителия или эпителизация рубца. Если образуется неэпителизирован-

ный фиброзный рубец и сохраняется воспаление – это неблагоприятный признак, язва может снова открыться через 4-6 месяцев.

Гигантские язвы. Гигантскими считаются язвы более 2 см. Выявляются они у ослабленных пациентов, чаще по задней стенке кишки.

Язва желудка. Преимущественно возникает по малой кривизне. На малой кривизне и в пилорическом отделе – участках преимущественной локализации хронической язвы, массивных кровотечений не возникает.

Острые язвы в теле и дне желудка могут сопровождаться массивным кровотечением из крупных сосудов при аневризмах и аномалиях развития сосудов подслизистой основы. Острые язвы бывают множественные, нередко сочетаются с хроническими язвами, в зоне их локализации или рубцовых изменений, где нарушена трофика стенки желудка. Диаметр более 1 см – гигантские язвы.

3. *При исследовании биоптата* проводится быстрый уреазный тест, бактериоскопия *H. pylori*, состояния слизистой оболочки и бактериологический метод, который позволяет определить чувствительность к антибиотикам *H. pylori*.

4. *Диагностика хеликобактериоза* обязательна у каждого пациента. Проводится дыхательный тест, уреазный тест, выявление *H.pylori* при биопсии, определение АГ *H.pylori* в кале (ПЦР), ИФА на АГ к *H.pylori* в сыворотке крови. Результаты могут быть ложноотрицательными под влиянием приёма антибиотиков, висмута, ингибиторов протонной помпы. Проведение тестов целесообразно после прекращения приёма этих лекарств.

5. *Анализ кала на скрытую кровь* позволяет уточнить наличие скрытого кровотечения из ЖКТ. *Общий анализ крови:* возможна анемия при кровотечениях, изменения воспалительного характера при осложнениях язвы. *Биохимический анализ крови* – уточняется функция печени, почек, поджелудочной железы (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, альфа-амилаза, мочевины), СРБ. *Коагулограмма* проводится по показаниям, при проблеме остановки кровотечения.

6. *Эхоскопия органов брюшной полости* проводится для выявления сопутствующей патологии и осложнений.

7. *Консультация специалистов.* Проводятся по показаниям:
- хирург – при осложненных язвах (перфорация, кровотечение, стеноз),
- онколог – при подозрении на малигнизацию.

При формулировке диагноза необходимо указать локализацию язвы, клиническую и эндоскопическую стадию (свежая язва, начало эпителизации, заживление, рубцово-язвенная деформация, ремиссия), тяжесть (лёгкая форма, средней тяжести, тяжёлая), осложнения.

Лечение. Первостепенное значение имеет рациональное питание, 4-5 раз в сутки, в пределах стола № 1 по Певзнеру. Исключают специи и

пряности, свежие фрукты и овощи, пища принимается в варёном виде, приготовленная на пару, рекомендуют слизистые супы и каши. Пища должна быть мягкая, щадящая, легко усвояемая.

Однако диета не позволяет устранить причину патологического процесса. Для этого разработаны специальные схемы лечения по Маастрихтскому соглашению, регламентирующие эрадикацию хеликобактериоза. Инфицированность слизистой оболочки ликвидируется в среднем в 80% случаев, именно такой эффективности схемы должны использоваться в клинической практике.

Схемы эрадикации хеликобактериоза включают 2 ступени:

1 ступень – трёхкомпонентная схема. Назначается при выявлении хеликобактерного эрозивно-язвенного процесса. Включает блокатор протонной помпы (или у детей де-нол) + два антибактериальных препарата (выбираются из предлагаемых, например, амоксициллин, метронидазол, кларитромицин и др.). Длительность курса 1-2 недели.

2 ступень – четырёхкомпонентная схема (квадротерапия). Назначается при неэффективности первой ступени: дополняется де-нол (гастронорм) к ингибитору протонной помпы, при этом антибактериальные средства заменяются на те, которые ранее (на 1 ступени) не использовались. Длительность курса 1-2 недели.

После эрадикации антисекреторная терапия блокатором протонной помпы (или де-нол) продолжается 4 недели при язве 12-перстной кишки и 6 недель при язве желудка. У пациентов с рецидивами на фоне такого лечения определяют чувствительность хеликобактерии к антибактериальным препаратам и проводят целенаправленное лечение. Длительность антисекреторной терапии может быть продолжена по необходимости (по требованию), схему в каждом конкретном случае корректирует лечащий врач.

Блокаторы протонной помпы принимают 1-2 раза в день. Механизм действия основан на блокировании H^+ , K^+ -АТФ-азы (помпы), в результате чего блокируется образование HCl . Это создаёт неблагоприятную среду для хеликобактерии, снижая рН желудочного сока до 6,0. Хеликобактерии переходят в кокковые формы и от слизистой смещаются в полость желудка. В комплексе с антибактериальной терапией происходит эрадикация. Одновременно осуществляется заживляющий язву эффект при устранении раздражающего действия HCl .

Лекарственные средства на основе висмута: де-нол, гастронорм, висмута субцитрат. Это антибактериальные средства, которые не всасываются в ЖКТ и saniруют слизистую, над дефектом слизистой образуют плёнку. Доказана их эффективность в отношении хеликобактериоза. Стул окрашивают в черный цвет.

Антибактериальные средства для эрадикации хеликобактериоза: метронидазол (трихопол), тетрациклин (назначают детям старше 8 лет),

амоксциллин, кларитромицин, фуразолидон. Схемы с фуразолидоном дешевле, устойчивости бактерии к фуразолидону не отмечено. Число случаев устойчивости больше к метронидазолу, амоксициллину, реже к кларитромицину.

Как альтернатива блокаторам протонной помпы у детей допускаются *H2-блокаторы*: ранитидин (зантак), фамотидин (квamatел, ульфамид). Однако следует помнить о том, что эта группа лекарств блокирует лишь H2-рецепторы, при этом другие рецепторы клетки остаются активными, что менее эффективно гасит образование HCl.

В качестве *симптоматической терапии* на короткий период (10-14 дней) применяются антациды (фосфалюгель, маалокс, альмагель), спазмолитики (но-шпа, папаверин), прокинетики (мотилиум). С цитопротекторной целью назначается сукралфат, вентер.

Через 4-6 недель после окончания лечения необходимо провести контроль эрадикации *H. pylori* с помощью дыхательного теста или stool-test контроль (ПЦР в кале).

После эрадикации *H. pylori* показаны сорбенты (активированный уголь, энтеросгель) курсом 5-7 дней для уменьшения антигенной нагрузки на печень после антибактериальной терапии, а затем восстановление нормальной микрофлоры (бифидумбактерин, лактобактерин, линекс), так как антибактериальные средства не являются строго избирательными в отношении хеликобактерий.

Существуют и другие методы заживления язв: электрокоагуляция, лазерокоагуляция. Санаторное и курортное лечение является важным реабилитационным мероприятием в неактивный период заболевания. Противопоказанием являются осложнения язвы. Санаторное и курортное лечение включает широкий комплекс физиотерапевтических воздействий, применение минеральных вод, направленных на нормализацию функций не только гастродуоденальной области, но и организма в целом.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (рубрика МКБ-Х: К80 – желчный пузырь с камнями)

Определение. Это образование камней в желчном пузыре и протоках в результате нарушения состава желчи и её транзита по билиарному тракту.

Эпидемиология. ЖКБ более характерна для взрослых: болеют около 10% мужчин и около 30% женщин против 0,1% у детей. Формула предрасположенности к ЖКБ – 5F: female (женщина), fair (светловолосая), forty (старше 40 лет), fat (тучная), fertile (многократно рожавшая). Однако у детей рост числа заболеваний в 5 раз опережает значения у взрослых, ЖКБ «омолаживается». Всё чаще желчные камни обнаруживают у подростков и детей первого года жизни. В возрастной группе до

7 лет мальчики болеют чаще девочек, старше 10 лет девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков, а в пубертантном возрасте девочки болеют в 3 раза чаще. Эстрогены способствуют образованию литогенной желчи (увеличивают содержание в ней холестерина и снижают синтез желчных кислот печенью). Прогестерон тормозит моторику желчного пузыря. ЖКБ часто протекает латентно, её распространённость превышает число диагностированных случаев. Число холецистэктомий у взрослых в некоторых странах превышает число аппендэктомий. Лечение дорогостоящее, возможны серьёзные осложнения, нарушается качество жизни пациента, ЖКБ – это медико-социальная проблема.

Этиология. Заболевание многофакторное, этиология активно изучается. Выделяют эндогенные и экзогенные факторы риска.

Среди эндогенных факторов можно отметить:

- наследственную предрасположенность, основные гаплотипы HLA B12 и HLA B18 формируют риск камнеобразования до 70%,
- возраст и пол пациента, особенности конституции (избыток или дефицит массы тела),
- врождённые аномалии билиарного тракта, заболевания печени, тонкой и толстой кишки – органов, с которыми билиарный тракт тесно взаимосвязан анатомически и функционально,
- дисмоторика ЖКТ (ДГР, цеко-илеальный рефлюкс) различного генеза
- патология ЦНС (регуляция моторики ЖКТ и билиарного тракта), эндокринной системы (регуляция моторики и обмена веществ),
- болезни обмена, непрямая билирубинемия различного генеза (нарушение коллоидных свойств желчи),
- генетически обусловленная патология (муковисцидоз), наличие запоров различного генеза

Среди экзогенных факторов можно отметить:

- ранние сроки искусственного вскармливания (до 3-х месяцев жизни),
- гипоксический фактор при рождении,
- перенесенные тяжёлые острые стрессы и умеренные хронические стрессы,
- кишечные инфекции, паразитарные и глистные инвазии (лямблиоз, энтеробиоз, трихоцефалёз, аскаридоз)
- регулярное злоупотребление жирной жареной и копчёной пищей, избыток легкоусвояемых углеводов,
- доступность питания в экономически развитых странах, снижение стрессовых воздействий употреблением пищи, гиподинамия,
- длительный период парентерального питания, экстракорпоральное оплодотворение.

Патогенез. Для формирования желчных камней необходимы три основных условия:

- литогенная желчь – избыток в желчи холестерина и снижение концентрации желчных кислот и фосфолипидов,
- нарушение баланса пронуклеирующих и антинуклеирующих факторов. К пронуклеирующим факторам относят гликопротеины слизи, IgM IgG, аминопептидазу-N, Ca^{2+} , фосфолипазу C, билирубин, белки с выраженными гидрофильными свойствами. К антинуклеирующим факторам относят: ApoAI и ApoAII, низкомолекулярные белки с гидрофобными свойствами, желчные кислоты, лецитин, нестероидные противовоспалительные средства:
- снижение фракции выброса (ФВ) желчного пузыря.

В норме желчь представляет собой водный коллоидный раствор: молекулы желчных кислот и лецитина (фосфолипиды) имеют два конца (гидрофобный и гидрофильный) и ориентированы в сферические образования (мицеллы и везикулы). Гидрофобные концы направлены в центр мицеллы, где находится молекула холестерина, гидрофильные концы направлены наружу. Изменение соотношения компонентов желчи нарушает устойчивость коллоидного раствора. В присутствии кальциевых солей, источником которых является секрет слизистых желёз выходного отдела желчного пузыря и воспалительный экссудат, а также в присутствии β -глюкуронидазы (фермент бактерий), которая деконъюгирует билирубин, при наличии альбумина, в желчи выпадает осадок.

При ЖКБ в стенке желчного пузыря при биопсии всегда находят воспаление, даже при отсутствии признаков воспаления в желчи. Декомпенсация всасывания липидов стенкой пузыря, модификация синтеза апобелков и мембранных белков-транспортёров, повышение в желчи концентрации холестерина, активация сквенгер-рецепторов SR-BI в апикальном конце эпителия желчного пузыря способствует холестерозу (отложение холестерина в стенке пузыря) и холелитиазу. Нормальная ФВ желчного пузыря составляет 1 мл/кг массы тела. Её снижение более, чем на 50% характеризует неэффективность сокращения пузыря.

Первоначальный осадок в желчи – это билиарный сладж. При благоприятных условиях (80% случаев) сладж спускается по билиарному тракту без осложнений. При неблагоприятных условиях происходит рост желчных камней, скорость роста составляет 2-3 мм в год. У 50% детей впервые выявленные при эхоскопии камни имеют диаметр более 5 мм, что характеризует позднюю диагностику.

Различают холестериновые, пигментные, известковые и смешанные камни. Большинство камней с преобладанием холестерина (90%), оставшиеся 2-3% структуры камня составляют кальциевые соли и 3-5% билирубин в центре конкремента в виде ядра.

Камни менее 5 мм могут выходить через желчные протоки (микрочалькулёз). Камни более 5 мм могут закупорить протоки, развивается механическая желтуха. Камни могут быть единичными или множественными, различными по форме – овоидными, многогранными, шиловидными и др. При прохождении через билиарный тракт песка и камней, травмируется слизистая оболочка, что может привести к рубцеванию и стенозированию в узких местах. Затруднение оттока желчи способствует восходящей инфекции из 12-перстной кишки и холецистохолангиту. Повышение давления в желчевыводительной системе приводит к вторичному (билиарному) панкреатиту (в норме отток из панкреатического протока в желчные протоки осуществляется по градиенту давлений).

Клиника. Обычно болезнь практически не даёт симптомов, первые признаки появляются через несколько лет. Единственным проявлением является желчная колика. Внезапная боль, которая носит режущий, колющий характер, возможна иррадиация болей в поясницу, правую лопатку, правое плечо. Иногда боли иррадиируют за грудину, что симулирует приступ стенокардии (холецистокардиальный симптом). При латентном течении камни обнаруживают случайно при эхоскопии.

Диагностика. Основной метод диагностики – эхоскопия. Иногда возникает необходимость ретроградной панкреатохолангиорентгенографии, КТ, ЯМР томография, что дороже, но с большей точностью позволяет диагностировать патологию.

Лечение. Рекомендуются диета по Певзнеру № 5: исключить жирное, жареное, копчёное, газированные напитки, ограничить сладости. Питание полноценное по составу белков, жиров и углеводов, частыми порциями (5-6 раз в день), порции небольшие. Такое питание необходимо для правильного пищеварения и уменьшения нагрузки на печень и билиарный тракт.

Образ жизни: рекомендуется исключить бег, прыжки, поднятие тяжестей, тряскую езду – всё, что может способствовать обтурации камнем желчных протоков.

Консервативная терапия проводится урсодезоксихолевой кислотой в дозе 10мг/кг на ночь однократно. По сравнению с токсичными гидрофобными желчными кислотами, это гидрофильная желчная кислота, которая образуется в печени и вытесняет из общего пула энтерогепатической циркуляции желчных кислот токсичные (гидрофобные) желчные кислоты. Воздействие имеет локальный (растворение желчного камня) и общий эффект, на уровне организма. Нормализуется проницаемость мембран клеток, состояние клеточных ядер, устраняется внутрипечёночный холестаза, уменьшается адгезия патогенных микробов к билиарному и кишечному эпителию. Удаётся растворить единичные желчные камни до 2 см диаметром при лечении на протяжении 2-3 лет.

Эхоскопический контроль проводят каждые 3 месяца. Первоначально камень увеличивается в размерах, так как становится более рыхлым, а в конечном итоге превращается в билиарный сладж. Даже если не удаётся добиться растворения камня, урсодезоксихолевая кислота необходима для нормализации работы печени и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, клинического улучшения состояния пациента

При появлении желчной колики или крупных камнях, значительном заполнении камнями желчного пузыря применяется плановая лапароскопическая холецистэктомия. Возможны осложнения во время операции и после неё (постхолецистэктомический синдром – по МКБ-Х рубрика К 91.5), в основе формирования которого лежит дисфункция сфинктера Одди. Если оперативное вмешательство проведено в возрасте до 50 лет, то сохраняется риск колоректального рака, его профилактика проводится пожизненным приёмом урсодезоксихолевой кислоты.

Дисфункция билиарного тракта
(рубрика МКБ-Х К82.8 – другие уточнённые болезни желчного пузыря, К83.4 – спазм сфинктера Одди)

Дисфункция билиарного тракта включает дисфункцию желчного пузыря (код в классификации Римского консенсуса Е1, рубрика в МКБ-Х К82.8) и дисфункцию сфинктера Одди (код в классификации Римского консенсуса Е2 – по билиарному типу, Е3 – по панкреатическому типу, рубрика в МКБ-Х К83.4 – спазм сфинктера Одди).

Дисфункцию билиарного тракта характеризует клинический комплекс симптомов, связанный с нарушением пассажа желчи в тонкую кишку в результате дисмоторики сфинктера Одди, желчных протоков и пузыря. Единственным объективным критерием является снижение фракции выброса (ФВ) желчного пузыря.

Согласно критериям Римского консенсуса (Римские критерии III, 2006г.), при билиарной дисфункции боли локализованы в эпигастрии и/или правом подреберье, продолжительностью более 30 минут, нарушают физическую активность и заставляют пациента обращаться к врачу, не облегчаются после дефекации или приёма антацидов. Боли ассоциированы с тошнотой или рвотой, иррадиацией в поясницу или правую лопатку, пробуждением в ночное время.

Условием дисфункции желчного пузыря является норма эхоскопического состояния стенки и полости пузыря, отсутствие отклонений биохимических параметров крови. Условием дисфункции сфинктера Одди по билиарному типу является норма амилазы и липазы крови при кратковременном повышении АЛТ, АСТ, ЩФ и/или конъюгированного билирубина. Условием дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу является повышение амилазы или липазы.

Объективным подтверждением клинического комплекса дисфункции билиарного тракта является уменьшение ФВ желчного пузыря, для чего используют гепатобилисцинтиграфию, стимулятор сокращения пузыря – синкаlid, который титруется в дозе 0,01 мкг/кг в/в в течение 30 минут. ФВ пузыря должна составлять более 35-40% от исходного объема пузыря. Обязательным условием дисфункции билиарного тракта являются отрицательные результаты эхоскопии органов брюшной полости и исследования пузырной желчи.

Выделяют три типа дисфункции сфинктера Одди:

- тип I: билиарная боль, общий желчный проток более 12 мм, выведение контраста при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) более 45 минут, 2–х кратное повышение печёночных или панкреатических ферментов при более, чем 2-х исследованиях, этот тип в действительности характеризует структурные нарушения сфинктера (стеноз).
- тип II: билиарная боль и один или два признака, характерных для I типа, нарушения сфинктера в этом случае могут быть как структурными, так и функциональными.
- тип III: только билиарная боль, нарушения имеют чисто функциональный характер (при манометрии сфинктера Одди подтверждение дисфункции сфинктера имеют только 12–28% пациентов).

Для диагностики дисфункции билиарного тракта у детей общепринят рабочий протокол на XI Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2004). Критерии включают боли в правом подреберье, связанные с приёмом пищи, физическим или эмоциональным напряжением, тяжесть в правом подреберье, тошноту, редко рвоту, горечь во рту. Объективным критерием является желчегонная проба при эхоскопии. Норма сокращения желчного пузыря составляет $\frac{1}{2}$ в поперечнике или 35-65% от первоначального объема при измерении через 30, 60 и 120 минут после стимуляции. Для стимуляции сокращения пузыря используют яичный желток, магнeзию, сорбит, хофитол (20г экстракта на 100 мл раствора) или холецистокинин (синкаlid), последний стимулятор предпочтителен, но дорогостоящий.

Следует отметить большое число расхождений между клиническими проявлениями билиарной дисфункции и результатами объективных тестов, что связано с низкой чувствительностью всех предлагаемых методов объективной диагностики дисфункции, выявляющих лишь значительные нарушения (сокращение желчного пузыря менее, чем на 35% от исходного объема). Такой критерий выбран с целью решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства и характеризует значительные нарушения, а не чисто дисфункциональное расстройство, как, например, при III типе дисфункции сфинктера Одди, когда расстройство не требует хирургического вмешательства.

В норме различают перистальтическую и рефлекторную активность желчного пузыря. Перистальтическая активность согласована с мигрирующим моторным комплексом тонкой кишки. Рефлекторную активность формирует холецистокинин панкреозимин (ХЦК-ПЗ) при приёме пищи. Вне приёма пищи желчный пузырь выделяет 1/4 своего содержимого с интервалом 120 минут синхронно с пропульсивными движениями кишки и повышением уровня мотилина в плазме. Приём пищи или введение ХЦК-ПЗ (синкалида) инициирует рефлекторное сокращение пузыря с выделением в кишку более 3/4 содержимого пузыря. Таким образом, предлагаемые методы диагностики, в которых нормой принято считать сокращение желчного пузыря хотя бы на 1/3, реально не выявляют чисто дисфункциональное расстройство.

Для верификации билиарной боли у детей целесообразно оценивать симптом Мерфи, имеющий чувствительность выше, чем жалобы ребёнка на боли в правом подреберье (так как при прикосновении к коже задействованы висцеральные и соматические нервные волокна, при жалобах – только висцеральные волокна с низкой плотностью болевых рецепторов, немиелинизированные). Однако формирование локальности боли (модальной специфичности) происходит после созревания антиноцицептивных механизмов, что не характерно для детей раннего возраста и первого года жизни, у которых нет опыта ответа на боль, в связи с чем, в раннем возрасте боль имеет диффузный характер.

Одним из ранних признаков дисфункции билиарного тракта у детей является тошнота. Присоединение горечи и рвоты характеризует значительные нарушения билиарного тракта и формирование воспаления в стенке желчного пузыря, наличие в крови токсинов, раздражающих рвотный центр и вызывающих регургитацию в ЖКТ, если эти изменения не обусловлены патологией ЦНС.

Существует ошибка оценки объёма желчного пузыря при эхоскопии, она уменьшается, если пузырь имеет правильную каплевидную форму. На практике форма пузыря у детей часто изменена, что делает невозможной полноценную оценку объёма. Изгибы пузыря могут быть обусловлены метеоризмом в толстой кишке, на которой пузырь расположен под печенью.

Последствием дисфункции билиарного тракта может быть желчнокаменная болезнь, патология кишечника, печени, широкий спектр иммунных расстройств, что связано с холестазом. Патологию легче предупредить, чем лечить её последствия, поэтому следует выявлять группу риска детей по дисфункции билиарного тракта:

- дети, имеющие период грудного вскармливания менее 5 месяцев и особенно менее 3 месяцев, с отягощённым инфекционным и аллергоанамнезом, дуоденитом, цеко-илеальным рефлюксом.

- по дисфункции сфинктера Одди – пациенты с патологией ЦНС (черепно-мозговая травма, последствия перенесенного менингоэнцефалита), гипоацидностью, ДГР, лямблиозом, непрямой билирубинемией.
- по дисфункции желчных протоков – пациенты с гиперхолестеринемией, ДГР, лямблиозом.
- по дисфункции желчного пузыря – пациенты с непрямой билирубинемией, эрозивным дуоденитом, нарушениями гепатоцитов.
- риск холецистита возрастает у детей с хеликобактериозом, гипохолестеринемией, диареей, нарушающих диету (стол № 5).
- риск желчнокаменной болезни возрастает у детей с запорами, имеющими низкую оценку по шкале Апгар при рождении, индексом массы тела (ИМТ) более 75 центилей при рождении, отягощённым семейным анамнезом, перенесенными кишечными инфекциями, аппендицитом, гипохолестеринемией, непрямой билирубинемией, нарушающих диету (стол № 5).

Синдром холестаза. Определение: холестаз – это уменьшение поступления желчи в 12-перстную кишку из-за нарушения её образования, экскреции или выведения вследствие патологических процессов, которые могут быть локализованы на любом участке от синусоидальных мембран гепатоцитов до сфинктера Одди.

Различают холестаз внутripечёночный и внепечёночный. Внутripечёночный холестаз связан с нарушением синтеза желчи, причиной является нарушение функций гепатоцитов на фоне гепатита, сепсиса, гипотиреоза, хромосомных болезней, болезней обмена (галактоземия, муковисцидоз), при воздействии лекарств. Внепечёночный холестаз связан с нарушением проходимости по желчевыводящим протокам в связи с нарушением структуры и функции желчевыводящей системы (атрезия билиарного тракта, дисфункция билиарного тракта, холедохолитиаз, сгущение желчи, сдавление желчных протоков опухолью).

Основные клинические признаки холестаза: желтуха, ахоличный светлый стул, тёмная моча, увеличение печени, кожный зуд. Основные лабораторные признаки холестаза: повышение билирубина (преимущественно прямой, хотя повышение в крови непрямого билирубина может быть причиной нарушения коллоидных свойств желчи), повышение ферментов (ЩФ – щелочная фосфатаза, её печёночная фракция), ГГТП – гамма-глутамил-транспептидаза, ЛАП – лейцинаминопептидаза, 5-нуклеозидаза). А также повышение холестерина, токсичных гидрофобных желчных кислот, меди в крови, уробилиногена в моче. Следует отметить, что холестаз – это состояние цитокинемии ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6.

Биохимические тесты позволяют выявить выраженные проявления холестаза, значительное замедление пассажа желчи и не являются ранними признаками. Выраженность клинических симптомов значительно варьирует, нет корреляции с биохимическими параметрами.

Лекарственные средства, устраняющие холестаза. Различают холеретики (истинные стимулируют выработку желчи гепатоцитами, гидрохолеретики увеличивают в желчи водный компонент) и холекинетики – стимулируют сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди (ксилит, сорбит). Истинные холеретики содержат желчные кислоты. Холеспазмолитики устраняют спазм гладкомышечной клетки.

Многие лекарства производят комбинированный эффект. Аллохол – истинный холеретик, холекинетик, содержит сухую желчь животных. Холензим – истинный холеретик, холеспазмолитик, содержит сухую желчь, высушенную поджелудочную железу, слизистую тонкой кишки. Растительные средства – хофитол, гепабене, гепатофальк планта, фламин, холагогум, холагол, холосас – слабые холеретики, гепатопротекторы, нормализуют моторику билиарного тракта.

Глава 6. Заболевания почек и мочевыводящих путей (код МКБ: N00 – N99) (О.В. Матющенко)

Инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют собой весьма распространенные патологии среди детского населения и по частоте развития занимают значимые позиции в общей структуре заболеваемости.

Распространенность ИМВП по данным некоторых авторов составляет около 80% от всех болезней органов мочевой системы.

ИМВС – это воспалительный процесс инфекционного генеза в разных отделах мочевой системы без четкого указания уровня поражения. На основании этого можно полагать, что ИМВП является довольно широким понятием, охватывающим такие распространенные заболевания у детей, как пиелонефрит, цистит, уретрит, а также асимптоматическую бактериурию. Последняя обычно имеет скрытое течение, то есть не проявляется клинически, а является случайной находкой при диспансерном осмотре детей.

Именно поэтому в большинстве случаев обращения пациентов за медицинской помощью с характерными жалобами со стороны органов мочевого выделения (дизурические явления, повышение температуры тела, лейкоцитурия и т.д.), при отсутствии четких указаний на уровень локализации воспалительного процесса, выставляется предварительный клинический диагноз «Инфекция мочевыводящих путей». В дальнейшем заключительный клинический диагноз формулируется после проведения всех необходимых лабораторных и инструментальных методов

исследования и определения уровня поражения органов мочевой системы.

Этиология

Как известно, грамотрицательные бактерии, в частности кишечная палочка (*E. Coli*) и протей, являются наиболее частыми возбудителями ИМВП у детей. При этом некоторые авторы указывают на то, что *E. Coli* может быть этиологически значимым фактором в 80-90 % всех случаев ИМВП.

Грамположительная флора среди возбудителей ИМВП встречается гораздо реже – в 5-20% случаев. В основном обнаруживаются энтерококки и стафилококки. Могут выявляться и возбудители нозокомиальных инфекций - *Klebsiella*, *Pseudomonas spp* и другие.

В персистенции воспалительного процесса в мочевыводящих путях определенная роль отводится энтеровирусам, а именно вирусам Коксаки типа В, а также микоплазмам и хламидиям.

Предрасполагающие факторы для развития ИМВП у детей:

- пиелонефрит беременных и хронические урогенитальные инфекции;
- наследственная отягощенность по почечной патологии;
- патологическое течение беременности (токсикозы, гестозы);
- воспалительные заболевания у девочек (вульвиты, вульвовагиниты);
- наличие болезней обмена у родителей и ближайших родственников;
- профессиональные вредности у матери во время беременности.

Существует несколько вариантов проникновения возбудителя в мочевыводящие пути – восходящий, гематогенный и лимфогенный пути. Восходящий путь является самым частым механизмом развития ИМВП. Вовлечение мочевыводящих путей в воспалительный процесс в результате системной инфекции встречается достаточно редко.

Как известно, мочевая система не является стерильной. Поэтому в условиях её нормального функционирования, при наличии хорошей местной иммунной защиты инфекционный процесс не развивается.

Врожденные аномалии и функциональные нарушения мочевыводящих путей являются частыми причинами развития ИМВП у детей. Например, фимоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и другие. К функциональным нарушениям мочеиспускания у детей можно отнести редкие опорожнения мочевого пузыря, что может привести к скоплению в нем остаточной мочи и развитию вторичного пузырно-мочеточникового рефлюкса. Важное место отводится нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (например, при *spina bifida*).

Клинические проявления

Симптомы ИМВП у детей неспецифичны и могут отличаться в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания.

Так, у новорожденных детей и детей раннего возраста наблюдаются в основном неспецифические симптомы, которые, как правило, не имеют четкой локализации. У маленьких детей ИМВП могут проявляться симптомами со стороны ЖКТ, такими как рвота и диарея. По мере взросления ребенка появляется характерная симптоматика - учащенное мочеиспускание, болезненность в надлобковой области, животе, спине, повышение температуры тела и т.д.

Пиелонефрит

Пиелонефрит (ПН) – это инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, а также интерстициальной ткани паренхимы почек и канальцев.

По данным многочисленных исследований определено, что ПН встречается чаще у девочек, чем у мальчиков. Хотя, в грудном возрасте, особенно в первые месяцы жизни, частота встречаемости данной патологии среди детей обоих полов приблизительно одинаковая. ПН у детей первого года жизни регистрируется довольно часто и занимает значимое место в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний.

Этиология

Наиболее характерными возбудителями ПН являются бактерии, обитающие в кишечнике здоровых людей: *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *St. aureus* и другие. Причем, *E.coli* может быть этиологическим фактором развития данного заболевания даже в 90% случаев, по данным некоторых авторов. Кроме того, отмечены случаи выявления микробных ассоциаций, что может усугублять течение заболевания и в некоторых случаях способствовать хронизации воспалительного процесса.

Патогенез

В процесс воспаления при ПН сначала вовлекается слизистая оболочка чашечек, лоханок, а также интерстициальной ткани почек. В дальнейшем поражение может распространяться на эпителий канальцев и клубочки, что в итоге приводит к нарушению механизмов фильтрации и реабсорбции.

Особенности патогенеза ПН у детей независимо от наличия или отсутствия вариантов обструкции в почке или мочевыводящих путях, по мнению некоторых исследователей, связаны с нарушением баланса в системе «инфекция – макроорганизм».

Папаян А.В. и соавторы в 1998 году доказали в экспериментальных исследованиях, что *E.coli*, попадая в почки в первые минуты, инициирует активацию системы комплемента. Это, в свою очередь, приво-

дит к агрегации тромбоцитов и гранулоцитов, опосредует прямое цитолитическое повреждение и непрямое - через медиаторы воспаления, что обуславливает развитие ишемического некроза почечной ткани в течение первых двух суток. Ткань почки, подвергшаяся ишемии, более легко подвержена бактериальной инвазии. В итоге в почках образуются микроабсцессы.

Безусловно, большую роль в развитии воспалительного процесса в почках играет ослабление естественных факторов защиты организма ребенка. Так, по некоторым литературным данным, у пациентов с низким уровнем местной иммунной защиты в мозговом веществе почек, наблюдается инактивация четвертой и других фракций комплемента, усиливается мобилизация лейкоцитов, угнетается бластная трансформация лимфоцитов, что способствует быстрой пенетрации микроорганизмов и их пролиферации в интерстиции почек.

Кроме того, при ПН у детей отмечается повышенная экскреция иммуноглобулинов с мочой, главным образом секреторного иммуноглобулина А (sIgA), содержание в моче которого прямо взаимосвязано с тяжестью течения заболевания и активностью воспалительного процесса. При тяжёлом течении ПН у детей может наблюдаться выделение с мочой и IgM, который обладает большим молекулярным весом и проникает в мочу только при выраженном воспалительном процессе. Ряд ученых (Gobet R. и соавторы, 1998 г.) полагают, что созревание местного иммунитета может быть одним из решающих факторов прекращения рецидивов ПН у детей в процессе их взросления.

Согласно некоторым исследованиям (Иллек Я.Ю. и соавторы, 2008 г.) у пациентов с ПН возможно развитие аутоиммунного процесса за счет накопления в очаге воспаления лейкоцитов с незавершённым фагоцитозом и образования сложных комплексов микроорганизмов и изменённых тканевых структур. Так, например, о развитии аутоиммунного процесса у детей с ПН можно полагать на основании определения высоких титров противпочечных антител в сыворотке крови в активной стадии ПН, а также стадиях частичной и полной клинико-лабораторной ремиссии, значительного повышения показателя повреждаемости нейтрофилов при проведении теста с антигеном мозгового вещества интактной почки.

Существует несколько путей проникновения инфекции в почки:

- нисходящий (гематогенный или лимфогенный),
- восходящий (урогенный).

В случае гематогенного и лимфогенного путей микроорганизмы проникают через почечные клубочки в просвет канальцев, а затем в интерстициальную ткань почек. Из нижних отделов мочевыводящей системы инфекция может распространяться вверх из уретры и мочевого пу-

зыря по мочеточнику и достигать лоханок, чашечек, а затем попасть в интерстициальную ткань почек (урогенный путь проникновения).

Значимую роль в процессе проникновения инфекции из лоханок в почечную ткань играют предрасполагающие факторы. Например, нарушение уродинамики и уростаз, которые могут наблюдаться при разных патологиях: атонии или стриктуре мочеточников, конкрементах в мочевых путях и т.д. Затруднение оттока мочи, безусловно, создает благоприятные условия для внедрения и размножения микробов, способствует их продвижению к лоханке, повышению в ней давления мочи и развитию пиелоренальных (пиеловенозного и пиелолимфатического) рефлюксов, которые облегчают проникновение инфекции в венозную и лимфатическую системы почек.

Таким образом, в патогенезе ПН играют роль следующие факторы:

✓ нарушение уродинамики (аномалии мочевых путей, приводящих к задержке мочи, пиелоренальные рефлюксы);

✓ предшествующее поражение интерстициальной ткани почки (токсическая нефропатия за счет применения некоторых лекарственных средств, перенесенных вирусных заболеваний, метаболическая нефропатия др.);

✓ наличие хронических очагов инфекции и развивающаяся при этом бактериурия, в том числе вследствие нарушения иммунологической реактивности организма;

✓ наследственные патологии (аномалии обмена веществ, тубулопатии с повышенным выделением с мочой цистина, щавелевой кислоты и её солей, мочевой кислоты, фосфатов, продуктов обмена триптофана, наследственные дефекты иммунитета, фетопатии и т.д.).

Классификация

На сегодняшний день единой классификации ПН не существует. Тем, не менее в клинической практике удобно подразделять ПН следующим образом:

По условиям возникновения:

- первичный;
- вторичный.

По характеру течения:

- острый;
- хронический;
- рецидивирующий.

По локализации воспалительного процесса:

- односторонний;
- двусторонний.

По периоду:

- обострение;
- ремиссия (частичная и полная клинико-лабораторная).

По путям проникновения инфекции:

- нисходящий (гематогенный, лимфогенный);
- восходящий (урогенный).

По состоянию проходимости мочевыводящих путей:

- необструктивный;
- обструктивный.

По имеющимся осложнениям:

- осложненный (сепсис, паранефрит, абсцесс почек и др.);
- неосложненный.

По функции почек:

- с нарушением функции;
- без нарушения функции.

Вторичный ПН обычно возникает на фоне имеющейся урологической патологии и нарушения уродинамики, первичный – при отсутствии факторов, способствующих задержке микроорганизмов в почках и условий для развития там процесса воспаления.

Клиническая картина

Характерными симптомами острого ПН являются: дизурические расстройства, болевой синдром, интоксикация.

Клиническая картина острого ПН имеет свои особенности у детей раннего и старшего возраста. Так, например, у маленьких детей, особенно детей первого года жизни, чаще преобладают внепочечные симптомы, которые характерны за счет морфологической незрелости мочевой системы и склонностью к генерализации воспалительного процесса. Как правило, заболевание начинается остро с повышения температуры тела и нарастания признаков интоксикации. Интенсивность нарастания клинической симптоматики и быстрое прогрессирование болезни зависят и от наличия сопутствующей патологии. Например, в некоторых исследованиях доказано, что для детей, перенесших энцефалопатию гипоксически-ишемического генеза, свойственно более бурное начало острого ПН. На фоне высокой температуры тела возможны явления менингизма - появление менингеальной симптоматики при отсутствии доказанного воспалительного поражения мозговых оболочек.

Лихорадка чаще всего ремитирующего типа. В ряде случаев у детей наблюдается длительная лихорадка (иногда до фебрильных цифр), сопровождающаяся ознобом и потливостью. В среднем повышенная температура тела может сохраняться от нескольких дней до недели. В последующем клинические симптомы ПН постепенно исчезают.

Кроме того, для детей раннего возраста с ПН свойственны общие проявления интоксикации, такие, как снижение или отсутствие аппетита, вялость, слабость, сонливость, нарушение сна, беспокойство, частые срыгивания и рвота, ведущие к закономерной потере массы тела и другие. В более тяжелых случаях возможно развитие нейротоксикоза.

У пациентов первых лет жизни, особенно грудного возраста, диспепсические явления чаще преобладают над дизурическими. О наличии дизурии у таких детей можно предположить по их беспокойному поведению перед или во время мочеиспускания.

Таким образом, клиническая картина острого ПН у детей раннего возраста может напоминать системную инфекцию и сопровождаться изменениями не только в почках, но и в других внутренних органах – например, в печени.

В клинической картине ПН у детей старшего возраста всё чаще преобладают дизурические явления и болевой синдром. Симптомы интоксикации выражены в меньшей степени. Иногда на фоне обычного самочувствия ребенка может регистрироваться повышенная температура тела. Характерны также такие проявления интоксикации, как ухудшение общего самочувствия, быстрая утомляемость, вялость, слабость, снижение аппетита, нарушение сна, головные боли.

Дети младшего возраста обычно предъявляют жалобы на боли в животе. Пациенты старшего возраста часто указывают на болезненные ощущения в области поясницы, иногда над лобком. Боль по своему ощущению обычно тупая, способная в некоторых случаях усиливаться при прыжках, активных движениях. При наличии сильного болевого синдрома дети могут занимать вынужденное положение тела – сгибание ноги и приведение ее к туловищу на стороне поражения. При слабовыраженном болевом синдроме боль можно определить в проекции почек при проведении пальпации или проверяя симптом поколачивания (при легком ударе ребром ладони по поясничной области в проекции расположения почек ребенок вздрагивает и чувствует боль).

Дизурические расстройства у детей проявляются в виде более частого или редкого мочеиспускания, болезненности или ощущения жжения (особенно в конце мочеиспускания). Иногда отмечается ночное недержание мочи.

За счет выраженной лейкоцитурии и бактериурии моча становится мутной, появляется неприятный запах.

При осмотре ребенка с симптомами ПН обращают внимание также на бледность кожного покрова, наличие периорбитального цианоза. Кроме того, иногда имеет место пастозность лица (верхние, нижние веки) и/или голеней, появляющиеся вследствие водно-электролитных нарушений.

Повышение артериального давления у детей с острым ПН обычно не характерно.

При обострении хронического ПН клиническая картина заболевания во многом напоминает острый ПН, но клинические симптомы, как правило, могут быть менее выражены. Так, например, об очередном обострении хронического ПН могут свидетельствовать характерные изменения в анализах мочи. В более тяжелых случаях возможно развитие признаков почечной недостаточности. Снижение основных функций почек у детей находится в прямой зависимости от развития нефросклероза, который усиливается по мере прогрессирования заболевания.

В периоде ремиссии хронического ПН может наблюдаться либо полное отсутствие клинической картины болезни и изменений лабораторных показателей (полная клинико-лабораторная ремиссия), либо сохраняться некоторые лабораторные изменения на фоне видимого клинического благополучия (например, изолированный мочевого синдром).

Некоторые авторы отмечают тот факт, что у детей, долгое время страдающих хроническим ПН, в большей степени выражены признаки астении: быстрая утомляемость, раздражительность, плохая успеваемость в школе и т.д.

Как и для большинства пациентов нефрологического профиля, у детей с хроническим ПН развивается анемия, обусловленная уменьшением продукции эритропоэтина. Для этих пациентов также чаще характерна артериальная гипертензия, которая может прогрессивно нарастать по мере сморщивания почки и нарастания признаков хронической почечной недостаточности.

Кроме того, в клинической картине хронического вторичного ПН могут отмечаться симптомы различных аномалий развития почек и мочевыводящих путей.

Среди основных гнойно-воспалительных осложнений ПН у детей могут встречаться следующие: апостематозный нефрит (интерстициальный нефрит, характеризующийся формированием множественных гнойных очагов, особенно в корковом веществе почки), карбункул почки, паранефрит, пионефроз и некроз почечных сосочков, а также сепсис. Подобные осложнения ПН наиболее характерны для детей раннего возраста.

Диагностика

Лейкоцитурия является одним из наиболее характерных лабораторных признаков ПН у детей. В клинической практике она выявляется при проведении общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, анализа мочи по Аддис – Каковскому. Как правило, наблюдается преимущественное содержание нейтрофилов в моче. Большое значение в постановке диагноза ПН имеют посевы мочи на флору и чувствитель-

ность к антибиотикам, которые рекомендуется повторять не менее 3-х раз для более объективной оценки.

При ПН у детей иногда может определяться незначительная цилиндрурия за счет гиалиновых, а иногда и лейкоцитарных цилиндров.

Гематурия обычно нехарактерна. Тем не менее, в некоторых ситуациях у пациентов с ПН имеет место присутствие единичных неизменных эритроцитов в моче. При обострении хронического вторичного ПН на фоне имеющихся пороков развития мочевыводящих путей, особенно при обтурациях и возникающей при этом почечной колике, возможна макрогематурия.

У детей с ПН может выявляться белок в моче. Однако протеинурия, как правило, регистрируется незначительная и является следствием нарушения реабсорбции белка в проксимальном отделе нефрона. Обычно уровень белка в моче составляет менее 1 г/л.

В общем анализе крови могут выявляться изменения, указывающие на наличие процесса воспаления: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ. Кроме того, часто регистрируется анемия, степень тяжести которой часто обусловлена степенью бактериальной интоксикации у ребенка.

В биохимическом анализе крови определяется повышение уровня С-реактивного белка (в норме до 6 мг/мл), регистрируется диспротеинемия (гипер- γ - и гипер- α_2 -глобулинемия). Вследствие наличия нарушений основных почечных функций могут изменяться уровни и других биохимических показателей. Например, содержание мочевины, креатинина, холестерина, общего белка, электролитов и т.д.

Лечение

Лечение детей с ПН должно быть комплексным и включать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Большое значение отводят режиму и диете, которые могут быть скорректированы в зависимости от стадии и тяжести заболевания. В острый период ПН, особенно при выраженной интоксикации, детям назначают постельный режим, который начинают расширять по мере исчезновения её клинической симптоматики.

Диета должна быть полноценной, рекомендуется небольшое ограничение белка и соли в остром периоде заболевания. Целесообразно чередовать растительную (подщелачивающую) и белковую (подкисляющую) пищу каждые 3-5 дней создавая неблагоприятные условия для роста и размножения бактерий.

Ключевую роль в терапии ПН играют антибактериальные препараты.

При выборе антибиотика нужно принимать во внимание его активность в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей ИМВП, нефротоксичность препарата, возможность создания высоких

концентраций в очаге воспаления и т.д. Длительность лечения одним антибактериальным препаратом в среднем может составлять 7-14 дней. При отсутствии эффекта от лечения в течении 3-х дней необходимо решить вопрос о смене антибиотика.

В случае госпитализации пациента в стационар при среднетяжелом и тяжелом течении ПН налаживают внутривенное введение антибиотиков. При незначительной активности заболевания возможно применения антибиотиков перорально. Допустима «ступенчатая терапия». Например, начинают с парентерального введения определенного антибактериального препарата, затем переходят на пероральный прием этого же или другого антибиотика из той же группы.

Некоторые примеры стартовой антибактериальной терапии ПН:

- ингибиторозащищенные пенициллины:
 - ампициллин/сульбактам: сультасин, амписульбин – препарат назначают в дозе 150 мг/кг массы тела в сутки, разделив на 3 или 4 введения с интервалом 6–8 часов;
 - амоксициллин/клавуланат: аугментин – 25-50 мг/кг/сут, амоксиклав – 20-40 мг/кг/сут;
- цефалоспорины 2-го поколения: - цефуроксим (зиннат) – по 10 мг/кг 2 раза в сут;
- цефалоспорины 3-го поколения: цефотаксим – 75-200 (в среднем 100) мг/кг/сут; цефтриаксон (триксоцеф) – 50-100 (в среднем 70) мг/кг/сут;
- аминогликозиды: амикацин – 15-30 мг/кг/сут; гентамицин – 3,0-7,5 мг/кг/сут.

В случае тяжелого ПН, вызванного микробными ассоциациями, используется комбинированная антибактериальная терапия, которая расширяет спектр антимикробного действия.

Кроме того, достигается возможность потенцирования лечебных эффектов разных антибиотиков, при условии их правильного сочетания: пенициллины и аминогликозиды; цефалоспорины и пенициллины; цефалоспорины и аминогликозиды.

Важную роль в комплексной терапии ПН играют уросептики, которые часто рекомендуются после курса стартовой антибактериальной терапии. Данные лекарственные средства могут также быть препаратами выбора в лечении ИМВП, так как они преимущественно выводятся из организма с мочой и сохраняют при этом свою антибактериальную активность.

Довольно эффективными препаратами являются препараты налидиксовой кислоты, которые назначают детям старше 2-х лет курсом 7-10 дней. Широко используют нитроксалин (5-НОК) и нитрофураны, обладающие широким бактерицидным действием. Часто применяются

лекарственные средства из группы нитрофуранов. Например, фурамаг в дозировке 5 мг/кг/сут.

Пациентам с симптомами выраженной интоксикации показана инфузионная терапия, объем и состав которой определяется в каждом конкретном случае индивидуально в зависимости от возраста и веса ребенка, его диуреза, показателей гемостаза и т.д.

В качестве патогенетической терапии ПН у детей возможно применение лекарственных средств, обладающих антиоксидантной и антирадикальной активностью: токоферола ацетат (1-2 мг/кг/сут), β -каротин (1 капля/год жизни) и других, а также препаратов, улучшающих процесс микроциркуляции в почках – эуфиллин, трентал, циннаризин.

В некоторых ситуациях возможно использование нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (ортофен, вольтарен) для подавления активности воспаления и усиления эффекта антибактериальной терапии. Курс лечения составляет 10-14 дней.

Патогенетическая терапия обычно назначается на 5-7 день от начала заболевания при стихании воспалительного процесса в почках на фоне применения антибиотиков.

В периоде ремиссии заболевания широко применяется фитотерапия, способная оказывать множественные эффекты на организм:

- противовоспалительное действие: ромашка, мать-и-мачеха, зверобой, спорыш;
- мочегонное действие: листья брусники, березовые почки, крапива, толокнянка, шиповник, кукурузные рыльца;
- улучшение процесса регенерации: почечный чай, пол-пола, спорыш, мята, зверобой, корень солодки.

Курсы фитотерапии рекомендуется включать в схему противорецидивной терапии. При этом детям раннего возраста рекомендуется использовать отвар одной из трав, а не сборы трав.

Цистит

Цистит представляет собой воспалительное заболевание слизистой и подслизистой слоя мочевого пузыря. По литературным данным в грудном возрасте цистит встречается крайне редко и регистрируется с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек. Тем не менее, у детей раннего, дошкольного, и школьного возрастов цистит является довольно распространенным заболеванием и встречается чаще у девочек, чем у мальчиков.

Сравнительно высокая частота встречаемости цистита у девочек обусловлена следующими факторами:

- ✓ анатомо-физиологическими особенностями мочеиспускательного канала (короткая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции - анус, влагалище);

- ✓ наличие сопутствующих гинекологических заболеваний (вульвиты, вульвовагиниты);
- ✓ эндокринные дисфункции.

Пути проникновения инфекции в мочевой пузырь:

- восходящий - из мочеиспускательного канала и аногенитальной зоны;
- нисходящий - из почек и верхних мочевых путей;
- лимфогенный - из соседних тазовых органов;
- гематогенный - при септическом процессе;

Считается, что предотвратить развитие цистита способствуют:

- ⇒ регулярное и полное опорожнение мочевого пузыря;
- ⇒ анатомо-функциональная сохранность всех его мышечных слоев;
- ⇒ целостность эпителиального покрова мочевого пузыря;
- ⇒ достаточная местная иммунологическая защита (нормальный уровень секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лизоцима и др.).

Этиология

Чаще всего при цистите, как и при других ИМВП, высевается *E. coli* (до 80%). Гораздо реже в качестве возбудителей цистита у детей встречаются

Proteus mirabilis, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*. Регистрируются и микробные ассоциации. Например, *E. coli* и *Staphylococcus epidermidis* и т.д. Однако у 25% пациентов с циститами не определяется диагностически значимая бактериурия.

Некоторые авторы указывают на возможную этиологическую роль *Chlamidia trachomatis* в развитии циститов у детей при несоблюдении гигиенических норм, наличии хламидийной инфекции у членов семьи, а также посещения бассейнов и саун. Риск развития цистита грибковой этиологии у детей повышается при наличии иммунодефицитных состояний, длительного лечения антибактериальными препаратами, с врожденными пороками мочевой системы и после оперативных вмешательств. В некоторых ситуациях роль в развитии цистита могут играть микоплазмы и уреоплазмы, которые, как правило, сочетаются с бактериальной флорой.

Кроме того, способствовать развитию воспалительного процесса в мочевом пузыре у детей могут нарушения обмена веществ (оксалатно-кальциевая, уратная, фосфатная кристаллурия), а также токсические, химические и физические факторы (охлаждение, травма, радиация и др.).

Классификация

Цистит у детей, как и ПН, может подразделяться на первичный и вторичный. Первичный цистит, в отличие от вторичного, возникает без

предшествующих структурных и функциональных изменений мочевого пузыря. Большую роль при этом играют следующие факторы - переохлаждение, гиповитаминоз (особенно витамина А), иммунодефицитные состояния и обусловленные ими частые вирусные инфекции у детей.

В развитии вторичного цистита ведущая роль отводится неполному опорожнению мочевого пузыря, которое может иметь место при механической или функциональной обструкции. В результате этого наблюдается образование остаточной мочи. У ряда пациентов вторичный цистит развивается на фоне пороков развития мочевой системы (дивертикулы мочевого пузыря, эктопия устьев мочевого пузыря и т. д.).

По особенностям течения циститы подразделяются на острые и хронические. При остром цистите воспалительный процесс ограничивается слизистой оболочкой и подслизистым слоем и морфологически характеризуется катаральными и геморрагическими изменениями. При хроническом процессе отмечаются более глубокие структурные изменения стенки мочевого пузыря с вовлечением мышечного слоя (гранулярный, буллезный, флегмонозный, некротический и др.). В большинстве случаев при хроническом цистите повреждаются все слои мочевого пузыря.

Клиническая картина

Клинические проявления цистита зависят от формы и характера течения заболевания. Начальным признаком острого цистита является расстройство мочеиспускания - появляются частые императивные позывы к мочеиспусканию (каждые 10—20—30 минут). Данные расстройства в основном обусловлены повышением рефлекторной возбудимости мочевого пузыря, а также сдавлением нервных окончаний. Доказано, что частота мочеиспускания зависит от тяжести воспалительного процесса.

Дети старшего возраста могут самостоятельно указать на болезненные ощущения внизу живота, в надлобковой области с иррадиацией в промежность, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря. Кроме того, боль разной интенсивности может отмечаться и в конце акта мочеиспускания. В научных исследованиях было выявлено, что интенсивность болевого синдрома пропорциональна распространенности воспалительного процесса. В некоторых ситуациях у пациентов наблюдается недержание мочи, а также довольно часто может регистрироваться «терминальная» гематурия - капли свежей крови в конце акта мочеиспускания. Общее состояние нарушается незначительно: признаки интоксикации обычно отсутствуют, повышение температуры тела регистрируется редко.

У детей раннего возраста клинические проявления острого цистита неспецифичны. Обычно заболевание начинается с беспокойства и

плача ребенка во время мочеиспускания, частота которого увеличивается. Часто может иметь место распространение воспалительного процесса в верхние отделы мочевых путей. Вследствие этого появляются симптомы интоксикации, повышается температура тела.

Диагностика

В клиническом анализе крови изменения воспалительного характера определяются в основном при осложненном цистите. Например, в случае присоединения ПН. Тем не менее, у детей раннего возраста изменения со стороны общего анализа крови могут регистрироваться и при неосложненном цистите.

Для детей с острым циститом характерен мочевого синдром, проявляющийся лейкоцитурией (в среднем 10-15 клеток в поле зрения, но иногда лейкоциты покрывают все поля зрения), гематурией разной степени выраженности (чаще терминальной, однако может встречаться и макрогематурия), наличием переходного эпителия и бактериурии. Протеинурия при изолированном цистите обычно отсутствует либо оказывается минимальной за счет присутствия в моче форменных элементов. Кроме того, при цистите в моче может определяться большое количество слизи.

По некоторым литературным данным при цистите, как и при других ИМВП, можно пользоваться скрининг - тестом по определению нитритов в моче, которые образуются в результате жизнедеятельности бактерий. Присутствие нитритов в моче практически всегда свидетельствует о наличии того или иного инфекционного процесса в мочевых путях.

В процессе обследования пациентов с циститом применяют все необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, соответствующие утвержденным клиническим протоколам.

Важное значение в постановке правильного диагноза у детей играет ультразвуковое исследование. При цистите оно позволяет обнаружить утолщение слизистой мочевого пузыря, наличие значительного количества эхонегативной взвеси. Кроме того, для оценки степени и характера поражения слизистой применяется эндоскопическое исследование мочевого пузыря. При подозрении на хронический цистит цистоскопию рекомендуется осуществлять в период ремиссии. Детям раннего возраста данная процедура проводится под наркозом.

В ряде случаев, при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с изменениями в анализах мочи, имеющимися клиническими признаками цистита, прибегают к методам рентгенологического исследования мочевого пузыря и прилежащих органов мочевыделительной системы: микционной цистографии или же экскреторной урографии. Так, например, во время проведения микционной цистографии рентгеноконтрастное вещество проникает в мочеиспускательный канал в про-

цессе мочеиспускания, что дает возможность судить о его состоянии, о состоянии мочевого пузыря, а также диагностировать наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Лечение

Детям с острым циститом, особенно имеющим признаки интоксикации, назначается постельный режим. Покой способствует уменьшению дизурических явлений и нормализации функции мочевого пузыря.

На область мочевого пузыря можно применять сухое тепло. По данным некоторых исследователей эффективными являются также сидячие ванны при температуре $+37,5^{\circ}\text{C}$ с раствором трав, обладающих антисептическим действием (ромашка, зверобой, шалфей). Не рекомендуется принимать горячие ванны, потому что высокая температура может вызвать дополнительную гиперемию с нарушением микроциркуляции в мочевом пузыре.

Пациентам необходимо соблюдать определенную диету: исключить из рациона любую раздражающую пищу - острые, пряные блюда и специи. Предпочтение следует отдавать продуктам молочно-растительного происхождения, фруктам. При остром цистите показано обильное питье, способствующее увеличению диуреза у ребенка и вымыванию продуктов воспаления из мочевого пузыря. С этой целью рекомендуют морсы (например, клюквенный и брусничный), слабощелочные минеральные воды, и слабо концентрированные компоты.

Прием достаточно большого количества жидкости у пациентов с циститом обеспечивает режим частого мочеиспускания, предотвращает скопление мочи в мочевом пузыре, содержащей продукты воспаления, и устраняет раздражающее действие последних на слизистую мочевого пузыря.

Лечение острого цистита у детей должно включать:

- ⇒ устранение болевого синдрома;
- ⇒ нормализацию расстройств мочеиспускания;
- ⇒ ликвидацию воспалительного процесса в мочевом пузыре.

В терапии острого цистита у детей широкое применение получили спазмолитические, уросептические и антибактериальные лекарственные средства. Так, для купирования болевого синдрома используют папаверин, дротаверин, баралгин и другие препараты со спазмолитическим эффектом.

Важную роль в лечении острого цистита у детей играет антибактериальная терапия, которая обычно подбирается эмпирически до получения результатов бактериологического исследования мочи. Посевы мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам являются необходимыми, принимая во внимание увеличение количества микроорганизмов, резистентных ко многим антибактериальным препаратам.

Предпочтение отдают антибиотикам, выводящимся преимущественно через почки и создающим максимальную концентрацию в мочевом пузыре. Выбор антибактериальных препаратов и способа их введения зависит от тяжести состояния ребенка, его возраста и характера цистита.

Ряд научных исследований показал высокий уровень резистентности *E. coli* (до 52%) к ампициллину и амоксициллину. Поэтому данные антибиотики целесообразно назначать при условии подтвержденной чувствительности к ним микрофлоры мочи пациента. Тем не менее, при цистите у детей оправдано применение ингибиторозащищенных пенициллинов. Например, на основе амоксициллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), амоксициллина с сульбактамом (сультасин, амписульбин). По литературным данным к ингибиторозащищенным пенициллинам, в частности к амоксициллину/клавуланату, определяется высокая чувствительность *E. coli*, высеваемой из мочи, - до 97%.

Также для лечения острого цистита у детей применяются цефалоспориновые антибиотики второго и третьего поколений для перорального либо для внутривенного введения. Например, цефуроксима аксетил (зиннат), цефаклор (цеклор, альфацет), цефотаксим (клафоран), цефтриаксон (триксоцеф, лораксон) и др.

Лекарственные средства из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин) в детской практике для лечения острого цистита обычно не применяются.

Следует отметить, что на продолжительность антибактериальной терапии при остром цистите у детей влияет общее состояние ребенка, наличие сопутствующей патологии и определенных факторов риска для осложнения и генерализации воспалительного процесса. Минимальный курс антибактериального лечения острого цистита обычно составляет не менее семи дней. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 48—72 часов необходимо решить вопрос о смене антибиотика.

Как и в случае ПН, широкое применение в лечении острого цистита у детей получила фитотерапия, для которой используют травы, обладающие антимикробным, противовоспалительным, дубящим и регенерирующим действием.

Профилактика цистита у детей должна быть направлена на повышение защитных сил организма, своевременное лечение острых инфекционных заболеваний, а также соблюдение правил личной гигиены.

Глава 7. Острые и хронические гломерулонефриты у детей. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (код МКБ: N00 – N99)

(Е.Г. Асирян).

Геморрагический васкулит (Т.М. Рябова)

Гломерулонефриты – это двустороннее диффузное воспаление почек, при котором наблюдается преимущественное поражение клубочков.

Острый гломерулонефрит (ОГН) – это острое иммуноаллергическое воспалительное заболевание клубочков с двусторонним поражением, при котором в патологический процесс, как правило, вовлекаются канальцы, артериолы и строма почек.

Частота ОГН составляет от 6 до 20 на 10000 детского населения, преимущественно болеют мальчики. Заболевание чаще наблюдается у детей школьного возраста.

Этиология

Причина заболевания обусловлена чаще всего нефритогенными штаммами бета-гемолитического стрептококка группы А, имеющими M12, 18, 25, 49, 55, 57, 60-антигены. Обычно ОГН развивается через 1-3 недели после перенесенной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей или кожных покровов (ангина, скарлатина, отит, остеомиелит, импетиго). Стрептококковую природу ОГН подтверждает выявление в крови больных повышенных титров антистрептогиалуронидазы, антистрептолизина-О, антистрептокиназы.

Нестрептококковый ОГН является, как правило, вторичным проявлением системной инфекции (бактериальный эндокардит, листериоз, иерсиниоз и др.), а также неинфекционными факторами (профилактические прививки, введение сыворотки, охлаждение и т. д.), способными вызывать аллергическую реакцию или являться разрешающим моментом на фоне предшествующей сенсibilизации организма, обусловленной стрептококковой инфекцией.

Патогенез

В патогенезе ОГН у детей следует выделить несколько моментов. В организме происходит формирование иммунных комплексов антиген-антитело в кровотоке. Выработку антител вызывают антигенные детерминанты стрептококка, что, вероятно, наблюдается в условиях недостаточной Т-супрессорной функции лимфоцитов пациента. При участии комплекса антиген-антитело происходит активации системы комплемента. Это приводит к снижению содержания его в сыворотке. Процесс формирования иммунных комплексов и активация системы комплемента, идущая классическим путем, индуцируют включение осталь-

ных звеньев механизма развития нефрита и, прежде всего, внутрисосудистого свертывания крови. Активированные компоненты комплемента влияют на поверхностный заряд тромбоцитов, способствуя образованию тромбоцитарных агрегатов. Это приводит к высвобождению vaso-активных веществ, фосфолипидов и других субстанций, повышающих потенциал свертывания крови. Биологически активные вещества воздействуют на сосудистую стенку, повреждая ее, что приводит к соприкосновению крови с коллагеном. Аналогично воздействуют лизосомальные ферменты нейтрофильных лейкоцитов, которые скапливаются в результате хемотаксиса в местах формирования иммунных комплексов и отложения их на базальной мембране капилляров клубочков.

Вследствие соприкосновения крови с коллагеном сосудистой стенки происходит активация факторов контакта (XI и XII) и вовлечение в патологический процесс калликреин-кининовой системы, что запускает каскадный механизм свертывания крови. В результате в сосудах микроциркуляторного русла откладывается фибрин и формируются микротромбы, что приводит к нарушению кровотока и развитию ишемии, а также появлению геморрагий на отдельных участках почечной ткани. В тоже время происходит включение противосвертывающей системы, действующей на лизис фибрина. Отложение фибрина и продуктов его разрушения вызывает ответную реакцию мезангия, клетки которого начинают пролиферировать с целью фагоцитоза чужеродных веществ и образования мембраноподобных веществ.

Иммунокомплексное повреждение сосудов клубочков почек при ОГН подтверждается выявлением гранулярных отложений иммунных комплексов вдоль базальной мембраны, в которых с помощью специфических антисывороток выявляются антитела (иммуноглобулины G и M) и комплемент. В местах обнаружения комплемента всегда присутствует фибрин. Эти отложения располагаются главным образом в субэпителиальном пространстве.

Патологический процесс, проделав цикл развития, при устранении антигенного воздействия стрептококка заканчивается. Однако при определенном взаимодействии возбудителя и макроорганизма он может принимать хронический характер. В этом случае возможно участие перекрестно реагирующих антител вследствие общности антигенов стрептококка и клеток базальной мембраны капилляров клубочков. Возможно, организм начинает вырабатывать аутоантитела, действие которых направлено против видоизмененных компонентов клеток базальной мембраны. Стрептококк и его антигены в этот момент утрачивают полностью какое-либо значение. Болезнь из иммунокомплексной становится аутоантительной, что является важным в вопросах прогноза и лечения.

Наследственная предрасположенность к данному заболеванию имеет большое значение. При изучении HLA-системы пациентов с ОГН установлено, что значительно чаще выявляют антигены B12, DRw6, DRw4. Иммунологические особенности организма играют немаловажное значение в развитии данного заболевания. Определенная роль отводится гиперчувствительности замедленного типа, реализация которой происходит через малые лимфоциты, а также особенностям гуморального иммунитета, которые способствуют возникновению аллергической реакции немедленного типа.

Клиника

ОГН у детей в типичных случаях имеет циклическое течение со сменой 3 периодов. В первые 3-7 дней (редко до 4 нед) наблюдаются нарастание или стабильность клинических симптомов, олигурия. Это начальный период или период развернутых клинических проявлений. Затем наступает период обратного развития симптомов. В клинической картине появляется полиурия, уменьшаются и исчезают отеки, нормализуется артериальное давление, исчезает макрогематурия. Состояние пациентов улучшается, исчезают сонливость, тошнота, головная боль, отек центральной нервной системы и спазм церебральных сосудов. Примерно через 1,5-2 мес, а иногда позднее исчезают изменения в моче. Наступает период полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако полное выздоровление, с учетом инволюции морфологических изменений в почках, наступает только через 1-2 года. При сохранении отдельных клинических симптомов более 6 мес, следует думать о затяжном течении ОГН. Продолжительность симптомов более одного года свидетельствует о переходе острого процесса в хронический.

В типичных случаях через 10-14 дней после перенесенной острой стрептококковой инфекции ребенок становится вялым, жалуется на головную боль, тошноту, иногда бывает рвота, субфебрильное повышение температуры тела. Отеки – один из наиболее характерных симптомов гломерулонефрита. Появляются они на лице, позднее могут быть на ногах, крестце или становятся диффузными, нередко являясь первым признаком болезни. Отеки обусловлены не гипопроотеинемией, а прежде всего падением клубочковой фильтрации вследствие отложения фибрина и микротромбирования гломерулярных капилляров, а также пролиферацией в них мезангиальных клеток, отеком базальной мембраны. Это наряду с изменением фильтрационного заряда натрия и усиленной реабсорбцией его и воды в канальцах, осуществляемой под влиянием повышенного синтеза антидиуретического гормона, а возможно и альдостерона, приводит к гидремии и задержке воды в тканях. Появляется жажда, сокращается диурез. Может быть увеличение печени, изменения функции центральной нервной системы.

Повышение артериального давления наблюдается примерно в 60% случаев. При тяжелом течении ОГН повышение артериального давления может длиться несколько недель. Повышается как систолическое, так и диастолическое давление вследствие увеличения объема циркулирующей крови и ударного объема сердца. Расширяются границы относительной тупости, появляются глухость тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке. Однако, тяжелая недостаточность кровообращения, присущая взрослым пациентам, у детей встречается редко. Появляются изменения сосудов глазного дна, сужение и утолщение стенок артерий, мелкие кровоизлияния, гиперемия и отек соска зрительного нерва.

Помимо экстрауренальных симптомов, у детей с ОГН выявляют ренальные симптомы, к которым относят боли в пояснице, изменение цвета и помутнение мочи, азотемию, мочевого синдром.

Уменьшение объема мочи, олигурия, может длиться 3-5 дней, после чего диурез увеличивается, но относительная плотность мочи, по результатам анализов, снижается. Олигурия* при ОГН обусловлена уменьшением количества функционирующих нефронов и снижения в них фильтрации. В период олигурии происходит снижение экскреции с мочой калия, магния, хлоридов. В крови в этот период отмечают гиперкалиемию, гипермагниемию, гиперхлоремический ацидоз. Ацидоз усиливает проявление гиперкалиемии. В период полиурии** наблюдается гипокалиемия, гипомагниемия.

*Олигурия – диурез менее $1/3$ от нормального, а также снижение суточного объема мочи $<300 \text{ мл/м}^2$ поверхности тела, т.е. 10-12 мл/кг в сутки или менее $<0,5 \text{ мл/кг}$ в час. Исключение составляют дети, новорожденные старше 7 дней и первого квартала жизни, у которых олигурией считается уменьшение диуреза менее 1,0 мл/кг в час. Анурия – снижение суточного объема мочи $<60 \text{ мл/м}^2$ в сутки или скорости диуреза $<0,15 \text{ мл/кг}$ в час. **Полиурия – повышение суточного объема мочи $>1500 \text{ мл/м}^2$ или скорости диуреза $>2,5 \text{ мл/кг}$ в час.

Гематурия является одним из характерных признаков ОГН. Моча приобретает цвет "мясных помоев" или становится темно-коричневой либо черной. В случаях микрогематурии (эритроциты видны только при микроскопировании мочевого осадка) цвет мочи может не меняться. В начале болезни преобладают свежие эритроциты, в дальнейшем выделяются преимущественно выщелочные. Макрогематурия является клиническим проявлением синдрома внутрисосудистого свертывания крови, локализованного в почках.

При исследовании мочи при ОГН всегда отмечается протеинурия, однако она не превышает 1г/л/сут, продолжительность от нескольких дней до 2 недель. Протенурия селективная, в мочу проникают главным образом альбумины. Она обусловлена изменением порозности базаль-

ной мембраны капилляров, чаще всего с сохранением высокой гломерулярной селективности.

В осадке мочи могут быть лейкоциты, в определенном количестве представленные лимфоцитами, а также цилиндры гиалиновые, зернистые, эритроцитарные. Наличие эритроцитарных цилиндров является признаком нефрита, зернистые цилиндры – показатель тяжести поражения почек. Лейкоциты проникают вместе с эритроцитами в просвет капсулы клубочка, а затем в каналцы через поврежденную капиллярную стенку.

Нередко у детей изменения в моче являются единственным проявлением заболевания.

В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, иногда эозинофилия, повышенная СОЭ, анемия. Снижение клубочковой фильтрации может временно сопровождаться небольшой гиперазотемией. Содержание общего сывороточного белка изменяется мало, только при развитии нефротического синдрома устанавливается гипопроотеинемия. Низкий титр С3-компонента комплемента возвращается к норме через 2-6 недель.

Осложнения

При тяжелом ОГН в начальном периоде могут развиваться угрожающие жизни осложнения, такие как острая почечная недостаточность, эклампсия, острая сердечная недостаточность.

Наиболее часто наблюдаются явления эклампсии (ангиоспастическая энцефалопатия), которая обусловлена спазмом сосудов головного мозга и его отеком. Развивается она внезапно в виде припадка тонических и клонических судорог с наличием короткого периода предвестников, напоминая эпилептический припадок. При этом, как правило, наблюдается повышение артериального давления. Во время приступа сознание отсутствует, зрачки не реагируют на свет, кожные покровы и слизистые становятся цианотичными, дыхание неровным, хрипящим, появляются пена изо рта, непроизвольное мочеиспускание. Продолжительность приступа не более 30-40 мин, могут наблюдаться серии приступов. После приступа ребенок не помнит, что с ним произошло, в некоторых случаях могут быть параличи, парезы, амавроз, нарушения речи. Возможен летальный исход от кровоизлияния в мозг.

Острая почечная недостаточность развивается при гиперергическом течении ОГН, проявлением которой является резкое сокращение или прекращение мочевыделения. В результате происходит задержка воды, азотистых шлаков, калия в организме. Развиваются гипергидратация, метаболический ацидоз. С 3-5-го дня олигоанурии присоединяются диспепсические расстройства (анорексия, тошнота, повторная рвота, понос), геморрагический синдром, признаки поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. В общем анализе крови наблю-

дается тяжелая анемия, лейкоцитоз. Ребенок впадает в состояние уремической комы.

Одним из редких осложнений ОГН у детей является острая сердечно-сосудистая недостаточность. В клинической картине наблюдается резкое увеличение печени, нарастание периферических отеков, возможно развитие отека легких, который и является причиной смерти больного с ОГН.

Формулировка диагноза

В диагнозе следует указать клиническую выраженность ОГН (с нефритическим синдромом, с нефротическим синдромом, с изолированным мочевым синдромом, с нефротическим синдромом, гематурией и артериальной гипертензией), период заболевания, состояние почечных функций (нарушенные, без нарушения) и осложнения.

Дифференциальный диагноз

ОГН у детей следует дифференцировать с обострением ХГН, подострым, наследственным нефритом, острым пиелонефритом, туберкулезом почек, нефролитиазом, исключить который помогает рентгеноконтрастное исследование. Следует исключать системные заболевания, одним из проявлений которых может быть нефропатия (красная волчанка и другие ревматические болезни), а также гемолитико-уремический синдром, капилляротоксикоз, малярию, бруцеллез, персистирующие вирусные инфекции (гепатит В, цитомегалия, инфекционный мононуклеоз и др.), микоплазмоз, врожденный сифилис, амилоидоз, серповидноклеточную анемию, саркоидоз, опухолевые заболевания, наследственные аномалии обмена веществ, геморрагические диатезы. Дифференциальную диагностику также проводят с наследственным нефритом, почечной дисплазией, врожденными аномалиями развития, тубулопатиями, что важно в выборе тактики терапии. Диагностику проводят на основании анализа родословной и анамнеза заболевания, клинической картины и лабораторных данных, при необходимости проводят биопсию почек.

Диагностика

В диагностике ОГН учитывают анамнез заболевания (развивается через 2-3 недели после стрептококковой инфекции), особенности клинической картины (мочевой синдром с гематурией, протеинурией до 1 г/л/сут, наличие отечного, гипертензионного, интоксикационного синдромов), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Обязательные лабораторные исследования

1. ОАК (минимум двухкратно, затем в фазу реконвалесценции 1 р/мес в течение 3 мес, затем 1 р/6 мес в течение 1 года).
2. ОАМ (минимум двухкратно, затем в фазу реконвалесценции 1 р/мес в течение 6 мес, затем 1 раз/3 мес в течение 2 лет).

3. Ежедневное измерение суточного диуреза и количества выпитой жидкости.

4. Моча по Нечипоренко (минимум двухкратно, затем в фазу ремиссии 1 р/мес в течение 6 мес, затем 1 раз/3 мес в течение 2 лет).

5. Проба Зимницкого (минимум однократно, в фазу реконвалесценции не реже 1 р/год).

6. Биохимическое исследование крови: мочевины и/или креатинина и/или остаточный азот, глюкоза, общий белок, общий билирубин, калий, натрий (минимум двухкратно, в фазу реконвалесценции не реже 1 р/год).

7. Время свёртывания крови, время кровотечения (минимум однократно).

8. Проба Реберга (минимум однократно, в фазу ремиссии в течение года минимум однократно).

Обязательные инструментальные исследования

1. УЗИ почек, мочевого пузыря (минимум однократно, в фазу реконвалесценции УЗИ почек в течение года минимум однократно).

2. УЗИ брюшной полости (минимум однократно).

3. ЭКГ (1 р/год, лицам старше 45 лет 2 р/год).

4. Обзорная рентгенография органов грудной клетки (не реже 1 р/год).

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования

1. Иммунограмма.

2. Определение титра антистрептолизина-О сыворотки крови (должен стать обязательным).

3. Определение титра антистрептокиназы сыворотки крови (должен стать обязательным).

4. Комплемент сыворотки крови (должен стать обязательным).

5. Пункционная нефробиопсия (обязательна при возникновении острого нефритического синдрома в возрасте старше 16 лет, затяжном нефритическом синдроме в детском возрасте, развитии ОПН, лечение которой не приводит к улучшению функции почек).

6. Гемостазиограмма.

7. Обзорная урография, внутривенная урография (при сохранной функции почек и дифференциации с врождёнными аномалиями мочевой системы, мочекаменной болезнью).

Лечение

ОГН является абсолютным показанием для госпитализации пациента в отделение нефрологии. Им необходим покой, тепло, постельный режим. Это улучшает кровообращение в почках, снимает спазмы сосудов, что способствует улучшению фильтрации в клубочках и увеличению диуреза, снижению артериального давления. Постельный режим

назначается в течение нескольких дней (на время отёчного и гипертензионного синдрома). Больному разрешается перемещаться в пределах отделения (квартиры), примерно 12-18 часов в сутки больной проводит в постели. Перевод на полупостельный режим возможен при исчезновении экстраренальных симптомов. Однако больному необходимо назначить тепло на поясницу, а также носить шерстяные носки, так как охлаждение ног один из факторов обострения тонзилло-фарингеальной инфекции.

В первые дни болезни при ОГН назначается бессолевая диета, с ограничением животного белка (из рациона исключаются мясо и рыба). Калорийность рациона обеспечивается углеводистыми продуктами (картофелем, овсяной и рисовой кашами, капустой, арбузами, молоком). При улучшении состояния переходят на малосолевую диету, при которой пищу готовят без соли с добавлением ее в готовые блюда вначале по 0,5 г в сутки, затем постепенно увеличивают до 3-4 г в сутки. С целью улучшения вкусовых качеств пищи в нее можно добавлять чеснок, лук, приправы. Длительность использования и скорость расширения гипохлоридной диеты зависят от выраженности артериальной гипертензии и отеков. Объем вводимой жидкости должен равняться количеству мочи, выделенной накануне, с добавлением величины, равной ошутимым (рвота, понос) и неошутимым (через кожу, с дыханием) потерям (300–500 мл). Через 7–10 дней в рацион включают мясо, рыбу. С десятого дня рацион расширяют, однако из питания исключают аллергенные продукты (цитрусовые, яйца, орехи, клубника, шоколад), острые, соленые блюда, экстрактивные вещества. Через 3–4 недели от начала заболевания содержание в диете белка соответствует возрастной норме. Полезны изюм, курага, чернослив, картофель в связи с высоким содержанием калия в них.

В течение месяца после выздоровления рекомендуют диету с ограничением поваренной соли до 8 г в сутки, для улучшения вкусовых качеств рекомендуются уксус, хрен, горчица, лук, чеснок. Полезны свежие овощи, фрукты, ягоды, соки из них. Строгое соблюдение указанного диетического режима распространяется не на всех больных острым гломерулонефритом. При малосимптомном течении заболевания содержание соли и белков ограничивается незначительно и на сравнительно короткий срок. При изолированном мочевом синдроме нецелесообразно использовать строгую бессолевую диету и проводить разгрузочные сахарно-фруктовые дни, на фоне которых усиливается катаболизм, что способствует повышению содержания в крови азотистых шлаков. Умеренное ограничение соли (до 2 г/сут) и лёгкое ограничение животного белка на весь период заболевания.

Антигипертензивная терапия на период острого повышения артериального давления проводится антигипертензивными препаратами ос-

новых групп (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов к АТ I, бета-блокаторы, тиазидные и тиазидоподобные диуретики).

При значительных и упорных отеках назначают гипотиазид (2,5 мг/кг в сутки), фуросемид (лазикс) (1-5 мг/кг в сутки), урегит (2,5-5 мг/кг и более в сутки).

Рекомендуется использование антиагрегантов: ацетилсалициловая кислота 0,75-125 мг/сут внутрь, дипиридамол 225-300 мг/сут внутрь, пентоксифиллин 200-300 мг/сут внутрь, в первые дни возможно применение 5-10 мл в/в капельно на 200 мл физиологического раствора.

По современным рекомендациям в острый период проводят два курса антибактериальной терапии (полусинтетические пенициллины, макролиды и др.) по 8-10 дней с недельным перерывом. При наличии хронических очагов инфекции, интеркуррентных заболеваний целесообразно проведение 3-4 непрерывных циклов антибиотиков. Назначение антибиотиков при гломерулонефрите подавляет инфекцию и снижает количество циркулирующих в крови комплексов, атакующих почки.

При обычном течении ОГН иммунодепрессивные препараты не назначаются. В случае невозможности дифференциальной диагностики острого, хронического и подострого гломерулонефритов, отказа больного от проведения пункционной нефробиопсии возможно использование данной группы. В этом случае прибегают к использованию схем лечения ХГН, могут быть также назначены ГКС (*terapia ex uvantibus*). В случаях затяжного и тяжелого течения ОГН, с выраженным нефротическим синдромом, а также при стойко удерживающейся гипокомплементемии назначаются преднизолон на 3-4 нед или его аналоги в сочетании с курантилом, в качестве антиагреганта (суточная доза 6-8 мг/кг). Максимальная доза преднизолона составляет 1-1,5 мг/кг в сутки, с постепенным снижением при достижении клинико-лабораторного эффекта.

Витаминотерапия включает использование аскорбиновой кислоты в умеренных дозах вместе с рутином (40-60 мг/сут), тиамин-бромидом и рибофлавином (по 10-15 мг в сутки). В качестве липотропного средства назначается витамин В15, как антиоксиданты – витамины А и Е.

В качестве десенсибилизирующих средств используются препараты кальция, димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил. По показаниям назначают сердечные средства.

При развитии осложнений ОГН требуется проведение интенсивной терапии. При острой почечной недостаточности применяются кортикостероиды (преднизолон в дозе 1,5-1 мг/кг в сутки), иногда в сочетании с цитостатиками, обязательно гепарин и антиагреганты. Параллельно проводят корригирующую терапию, которая направлена на устранение гипергидратации, ацидоза, гиперкалиемии, а также на поддержание сердечной деятельности.

В связи с реальной угрозой септических осложнений назначают антибиотики, избегая наиболее нефротоксичных и подбирая дозу в соответствии с объемом клубочковой фильтрации (чем ниже фильтрация, тем меньше суточная доза).

При отсутствии эффекта от консервативного лечения назначается гемодиализ. Показаниями к использованию этого метода является резкое сокращение отделения мочи низкой относительной плотности с падением при этом концентрационного индекса креатинина (снижение содержания его в моче и нарастание в сыворотке крови).

Эклампсия требует мер, направленных на устранение отека мозга, купирование гипертонического криза, а также противосудорожной терапии. С целью устранения отека мозга вводят 25% раствор сульфата магния (8-10 мл), фуросемид, осмодиуретики (10-20% растворы глюкозы, полиглюкин, маннитол по 150-200 мл).

При необходимости прибегают к спинномозговой пункции для медленного удаления части ликвора. В качестве гипотензивных средств используют ганглиоблокаторы (пентамин). Наиболее эффективным противосудорожным средством является седуксен, вводимый внутримышечно или внутривенно, от 2,5 до 10 мг в зависимости от возраста ребенка.

Диспансерное наблюдение

Следует помнить о длительном сроке репаративных процессов в почечной ткани и возможности перехода острого нефрита в хронический. Учитывая это, все реконвалесценты ОГН в ближайшие 5 лет должны находиться под диспансерным наблюдением. В течение первых 6 мес больной является к нефрологу не реже 1 раза в 2 мес, в последующие 3 года 1 раз в 6 мес. При этом обязательным является вначале ежемесячное, а затем ежеквартальное исследование мочи, измерение артериального давления и периодическое определение уровня азотистых шлаков крови, УЗИ почек, анализ мочи по Нечипоренко. В течение указанного периода детям нельзя проводить плановых профилактических прививок.

При отсутствии рецидивов в течение 5 лет после окончания периода обратного развития острого гломерулонефрита говорят о выздоровлении.

Профилактика

Первичная профилактика ОГН включает своевременную диагностику и адекватную антибактериальную терапию стрептококковых заболеваний, санацию очагов хронической инфекции, рациональное проведение профилактических прививок. Имеет значение и оздоровление детских коллективов. Вторичная профилактика, после выздоровления, предусматривает следующие моменты: в течение 2 лет противопоказаны работа в условиях высоких или низких температур, связанная с дли-

тельным пребыванием на ногах, в течение 1 года противопоказаны бег, длительная ходьба, плавание, избегать физических нагрузок, стрессовых ситуаций и интеркуррентных заболеваний, обязательна санация всех имеющихся очагов хронической инфекции (миндалин, зубов, ушей). Присоединение острого респираторного заболевания требует назначения антибиотиков, а в ряде случаев проведения кортикостероидной терапии коротким курсом (7-10 дней).

Прогноз

В среднем более 80% детей после перенесенного ОГН выздоравливают, однако остаточные изменения в моче у остальных пациентов сохраняются длительное время, что не позволяет считать ребенка полностью здоровым. У небольшой части детей ОГН переходит в хронический или подострый. Следует отметить, что чем в более старшем возрасте ребенок заболел ОГН, тем меньше возможность полного излечения. Летальные исходы наблюдаются редко. Неблагоприятными признаками с большей вероятностью перехода в хронический гломерулонефрит следует считать нефротический синдром и затяжное течение нефрита.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – это группа разнородных первичных гломерулопатий, характеризующаяся вовлечением в патологический процесс клубочков почек с последующим поражением канальцев, интерстиция. При этом происходят прогрессирующие воспалительные, склеротические и деструктивные изменения с исходом в хроническую почечную недостаточность. ХГН составляет 40% случаев, при которых показан диализ и трансплантация почки у детей.

Этиология

Среди этиологических факторов большое значение имеет стрептококковая инфекция. У 10-15% детей ХГН может развиваться как продолжение острого постстрептококкового гломерулонефрита, однако чаще развивается как первично хроническое заболевание. Не во всех случаях диагностируются причины хронического гломерулонефрита у детей.

По литературным данным в развитии ХГН играет роль стафилококковая и другие бактериальные инфекции, вирусы, персистирующие в организме (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, Коксаки, вирус гриппа, вирус Коксаки и т.д.), микоплазма.

Доказано, что при первично хроническом гломерулонефрите играет роль персистенция вирусов гепатита В и С. Антиген откладывается преимущественно субэпителиально, вызывая развитие мембранозного гломерулонефрита.

Возможно развитие ХГН на фоне паразитарных заболеваний (например, при малярии), токсического воздействия некоторых лекарств

венных средств (препаратов золота и др.), а у подростков – алкоголя и наркотических препаратов.

Неинфекционные факторы (профилактические прививки, введение сывороток, охлаждение и т.д.) могут быть причиной аллергической реакции или стать "пусковым" моментом на фоне предшествующей сенсибилизации организма.

Генетически детерминированы индивидуальные особенности иммунной системы (различные дефекты в системе комплемента, дефекты в клеточном иммунитете), что способствует развитию ХГН.

Патогенез

К предрасполагающим факторам ХГН также относится генетически детерминированный антигенный состав почки, свойства ее клеточных мембран. Эти факторы обуславливают стабильность гистогематического барьера и способность стрептококков, вирусов повреждать этот барьер и вызывать выход «скрытых» почечных антигенов в кровотоки. Врожденные и приобретенные почечные дисплазии также способствуют развитию ХГН.

В патогенезе ХГН имеет значение длительная циркуляция причинно-значимых антигенов, развитие аутоиммунных реакций, изменение Т-клеточного иммунитета, дефицит Т-супрессоров, недостаточность С3, С5 компонентов комплемента, резкое снижение сывороточного и лейкоцитарного интерферона. Известно, что недостаточность С4, С2, С5 компонентов комплемента может проявляться сегментарным мезангио-пролиферативным ГН.

Выделяют следующие патогенетические варианты ХГН у детей:

1. Обусловленный иммунологическими процессами:

- а) иммунокомплексный генез
- б) аутоантительный генез

2. Не обусловленный иммунологическими процессами.

К иммунокомплексным гломерулопатиям относят большинство форм первичного хронического гломерулонефрита. Их патогенез напоминает таковой при остром гломерулонефрите. Участие иммунологических процессов при гломерулонефрите с минимальными изменениями является предметом дискуссий. Несмотря на то, что у многих больных заболевание можно рассматривать как аллергическую реакцию на вакцинацию, лекарственные препараты и другие факторы, при исследовании клубочков иммуногистохимическим методом не обнаруживают специфических изменений. Редукция малых отростков подоцитов, выявляемая при помощи электронной микроскопии, свидетельствует о метаболических изменениях в клетках. Патология подоцитов приводит к нарушению целостности клубочкового фильтра. В результате белки и липиды в избыточном количестве проникают в первичную мочу, затем реабсорбируются и накапливаются в канальцевом эпителии. Развивает-

ся белковая и жировая дегенерация тубулярных клеток, что хорошо видно при световой микроскопии. Нефротоксическое действие липидов связано с их отложением в структурах почки, вызывая пролиферацию мезангиальных клеток, что способствует гломерулосклерозу. В связи с этим данный патологический процесс ранее называли «липоидным нефрозом».

В некоторых случаях гломерулонефрит развивается в условиях синтеза организмом аутоантител против видоизменённых компонентов клеток базальной мембраны клубочков, т.е. болезнь из иммунокомплексной становится аутоантительной.

Гемодинамические (системную и внутриклубочковую гипертензию) и метаболические нарушения относятся к неиммунным механизмам поражения клубочков.

Особое значение в прогрессировании ХГН имеет нарушение внутрипочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации. Гипертензия приводит к прогрессирующему повреждению клубочков, что также способствует быстрому формированию нефросклероза. Маркерами этого процесса являются гиперфльтрация и протеинурия. Повышение внутриклубочкового давления приводит к усилению порозности базальных мембран почечных капилляров с развитием в последующем их структурных нарушений. Одновременно усиливается инфильтрация мезангия плазменными белками, что приводит к развитию склероза в почечных клубочках и снижению почечных функций.

Метаболические нарушения обусловлены изменениями липидного обмена, что проявляется увеличением содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, неэстерифицированных жирных кислот.

Механизмы, принимающие участие в развитии артериальной гипертензии при заболевании почек, следующие:

- нарушение водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды);
- активация прессорных гормональных систем (ренин-ангиотензиноподобной системы);
- угнетение депрессорных гормональных систем (почечных простагландинов и кининов, эндотелиального релаксирующего фактора).

Классификация

Клинические формы ХГН:

1. Нефротическая (отечно-протенурическая) форма.
2. Гематурическая форма.
3. Смешанная форма.

Периоды ХГН:

1. Обострение.

2. Частичная ремиссия.
3. Полная клинико-лабораторная ремиссия.

Функция почек:

1. Без нарушения функций почек.
2. С нарушением функций почек.
3. Хроническая почечная недостаточность: I стадия компенсированная; II стадия субкомпенсированная; III стадия декомпенсированная; IV стадия уремическая.

Морфологическая классификация ХГН у детей

1. Фокально-сегментарный гломерулярный склероз (гиалиноз).
2. Минимальные изменения клубочков.
3. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.
4. Мембранозный гломерулонефрит (мембранозная нефропатия).
5. Фибропластический гломерулонефрит (финал всех типов).
6. Мезангиокапиллярный (мембранопротролиферативный гломерулонефрит).

Общепризнано, что морфологически при первично хроническом гломерулонефрите у детей первых 5-6 лет жизни преобладают минимальные изменения клубочков – минимальный гломерулонефрит. Распространенным вариантом гломерулярного поражения в детском возрасте является мезангиопротролиферативный ГН, отличающийся относительно доброкачественным течением (чаще в возрасте 6-8 лет). Мембранозный и мезангиокапиллярный морфологический вариант ХГН в детском возрасте встречается значительно реже, чем у взрослых. Сочетание интракапиллярных изменений клубочков почек с экстракапиллярными (или ГН с полулуниями) у детей встречается относительно редко и несколько чаще в подростковом возрасте 12-15 лет.

Клиническая картина ХГН

Нефротическая форма

У детей от 1 до 5 лет при нефротической форме ХГН обычно наблюдается морфологический вариант с минимальными изменениями в клубочках. Данный вариант характеризуется склонностью к рецидивам нефротического синдрома, которые возникают в различные сроки, иногда через несколько лет, чаще ремиссия непродолжительная. Развивается дистрофия, отеки, нарушаются все виды обмена. Наблюдается склонность к интеркуррентным инфекциям вследствие снижения реактивности организма. Несмотря на рецидивы, долгие годы сохраняется стадия функциональной компенсации нефрита. В конечном итоге большинство больных выздоравливают. Однако существует возможность перехода минимальных изменений клубочков в фокально-сегментарный гломерулосклероз.

У детей школьного возраста при нефротической форме ХГН обычно обнаруживают мембранозный и мезангиопротролиферативный

морфологические варианты. Наличие субэпителиальных депозитов и утолщение гломерулярной базальной мембраны при отсутствии значительной пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток характерно для мембранозного варианта. При мезангиопролиферативном варианте наблюдается пролиферация мезангиальных клеток и матрикса.

Для нефротической формы ХГН характерны массивная протеинурия (более 3 г/сут), отёки, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия. При нефрите с минимальными изменениями нефротический синдром не сопровождается ни гематурией, ни артериальной гипертензией. В связи с этим его называют «чистым», «идиопатическим» или «первичным» нефротическим синдромом. При этом протеинурия может достигать 20-30 г/сут и более, она почти всегда селективна и представлена главным образом альбуминами. Значительная потеря белка с мочой (до 40 г/л) приводит к гипопроteinемии и диспротеинемии (в основном гипоальбуминемии), а это в свою очередь определяет снижение онкотического давления плазмы, вследствие чего вода переходит в ткани. Уменьшается ОЦК, снижается клубочковая фильтрация, появляются отёки (большей частью диффузные, с водянкой полостей).

Кожа белого цвета, холодная на ощупь. Пациенты предъявляют жалобы на жажду, сухость во рту, слабость. При скоплении жидкости в плевральной полости может появиться кашель, одышка. Появляется тахикардия, при отсутствии асцита выявляют увеличение печени. При лабораторных исследованиях выявляется гипоальбуминемия, повышение концентрации липидов и холестерина (15,6 ммоль/л и более) в сыворотке крови. Количество мочеиспусканий и объём мочи уменьшаются, однако относительная плотность мочи повышена. Осадок незначительный, в основном содержит цилиндры и эпителий. Эритроциты выявляют редко, макрогематурии практически не выявляют. СОЭ резко увеличена. Повышение IgE, IgM и фибриногена наблюдается во время обострения.

Продолжительность нефротической формы ХГН может быть различной, течение волнообразное. Протеинурия в определенные промежутки времени исчезает полностью. Однако, заболевание медленно прогрессирует, и у половины больных через 5-10 лет выявляется снижение азотовыделительной функции почек, максимальной относительной плотности мочи. Наблюдается развитие ХПН и стойкой артериальной гипертензии. Стойкие ремиссии чаще наблюдаются у пациентов с мембранозным гломерулонефритом. При ремиссии более 5 лет можно говорить о выздоровлении.

Гематурическая форма

Стойкая гематурия является основным симптомом этой формы ХГН. В ряде случаев гематурия выявляется случайно при плановом обследовании или после перенесенного заболевания. Эритроциты выщелоченные, реже свежие, покрывают все поле зрения. При пробе Каков-

ского-Аддиса суточная эритроцитурия при повторных обследованиях выше 1-2 млн. В общем анализе мочи может выявляться незначительная протенурия.

Жалоб ребенок обычно не предъявляет, артериальное давление в пределах возрастной нормы. При проведении функциональных проб почек отклонения от нормы отсутствуют. Нередко у больных находят скрытые очаги инфекции (хронический тонзиллит и др.), небольшую анемию. При тщательном сборе анамнеза удается установить, что пациент в прошлом перенес нефритическую атаку.

Как правило, гематурия полностью на длительный срок не исчезает, хотя интенсивность ее меняется. При болезни Берже наблюдается волнообразное течение изолированной гематурии. Нередко изолированный гематурический синдром без какой-либо клиники держится в течение 10-15 лет. Периодически у некоторых больных могут быть жалобы на нерезкие боли в пояснице, пастозность век, отеки, боли в животе, утомляемость, головную боль. В дальнейшем может выявляться повышение артериального давления. При стойкости симптомов речь уже о развитии ХПН.

В почках чаще всего выявляют пролиферативные изменения в гломерулах, в частности мезангиопролиферативного типа с отложениями иммунных комплексов, в состав которых входят антитела с принадлежностью к различным классам иммуноглобулинов, IgA-нефропатию.

Один из вариантов гематурической формы ХГН – *болезнь Берже (IgA-нефропатия)*, при которой наблюдается изолированное отложение в мезангии IgA и C3-фракции комплемента, часто сопровождающаяся фокально-сегментарным гломерулитом и наличием антигена Bw-35 системы HLA. Заболевание диагностируют у детей любого возраста. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек. В клинической картине наблюдается рецидивирующая макрогематурия, которая возникает при ОРВИ, сопровождающихся лихорадкой, в первые дни или даже часы болезни, реже – после других заболеваний или вакцинации. Обычно больные чувствуют себя удовлетворительно, некоторые из них отмечают пастозность век. В редких случаях выявляется незначительная протеинурия. В качестве возможного этиологического фактора обсуждают роль глютенa. У некоторых больных в сыворотке обнаруживают повышенные титры антител класса IgA к пищевому белку глиадину. Течение IgA-нефропатии относительно благоприятное. Большинство пациентов выздоравливают. Исход в хроническую почечную недостаточность бывает редко. Прогностически неблагоприятно развитие нефротического синдрома и артериальной гипертензии.

Смешанная форма

При смешанной форме ХГН, характерной для детей старшего возраста, наблюдается сочетание гематурии, отеков, гипертонии, массив-

ной протеинурии. Острый нефротический синдром нередко является началом заболевания. Наблюдается внезапное появление гематурии, выраженной неселективной протеинурии, отёков и стойкой артериальной гипертензии, проявлением которой являются боли в пояснице, головная боль, головокружение, раздражительность или вялость, ухудшение зрения. В тяжелых случаях гипертензионной энцефалопатии может предшествовать рвота, гиперрефлексия, атаксия и очаговые или генерализованные судороги.

Артериальное давление значительно превышает возрастные нормативы (в норме АД на верхних конечностях систолическое = $90+2 \times n$; диастолическое = $60+n$, n – возраст ребенка в годах). При исследовании глазного дна выявляют изменения, свидетельствующие о наличии гипертонической ангиоретинопатии. Границы относительной сердечной тупости сердца расширены влево, выслушивается систолический шум на верхушке. Наблюдается анемия.

Смешанная форма ХГН часто имеет тяжёлое, неуклонно прогрессирующее течение, торпидное к терапии, в результате чего быстро развивается ХПН. С помощью современной терапии полную ремиссию удается достичь только у 1/5 больных, однако и она бывает непродолжительной. Прогноз неблагоприятный.

Мезангиокапиллярный вариант, который характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток и утолщением или двуконтурностью стенки капилляров за счёт проникновения в них мезангиальных клеток, наиболее часто встречается при смешанной форме ХГН. Прогрессирование патологического процесса приводит к формированию фибропластического гломерулонефрита и развитию склероза капиллярных петель клубочка, образованию фиброэпителиальных и фиброзных полулуний, утолщению. Этот процесс, как правило, является финалом большинства форм ХГН. Однако, следует помнить, что при смешанной форме возможны все морфологические варианты (кроме минимальных изменений).

Диагностика

Для подтверждения диагноза ХГН проводится весь комплекс обследований как при ОГН (см. ОГН).

В диагностике данного заболевания следует учитывать данные анамнеза, результаты обследования пациента с использованием клинико-лабораторных и рентгенологических методов, данных нефробиопсии, особенности течения болезни.

Биопсия почки – прижизненное морфологическое исследование почечной ткани путем чрескожной пункции под контролем ультразвукового исследования. Этот метод разработан в конце 50-х годов, с середины 60-х годов XX века стал достаточно широко использоваться.

Биопсия почки позволяет:

- установить диагноз заболевания, которое ограничивается поражением почек или представляет собой системное заболевание;
- дать прогноз о дальнейшем развитии заболевания почек, необходимости трансплантации почки в будущем;
- назначить адекватное лечение (необходимость применения глюкокортикоидов, цитостатиков);
- при проведении научных исследований улучшить понимание патофизиологии заболевания почек.

Противопоказания к проведению исследования обусловлены риском кровотечений и гематом. Ограниченные гематомы, однако, образуются у подавляющего большинства пациентов.

Абсолютные противопоказания к диагностической биопсии:

- единственная почка,
- нарушение свертывающей системы крови,
- аневризма почечной артерии,
- тромбоз почечных вен,
- правожелудочковая недостаточность,
- гидро- и пионефроз,
- поликистоз почек,
- опухоль почки,
- невозможность контакта с больным,
- негативное отношение больного к биопсии.

Относительные противопоказания:

- тяжелая артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт ст),
- выраженная почечная недостаточность,
- миеломная болезнь,
- узелковый периартериит,
- распространенный атеросклероз,
- патологическая подвижность почек.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ХГН у детей проводят с острым диффузным гломерулонефритом, вторичным нефритом, развивающимся при красной волчанке, геморрагическом васкулите, с хроническим пиелонефритом, наследственным нефритом, врожденным поликистозом почек. Гематурическую форму ХГН следует дифференцировать с сосудистой аномалией, туберкулезом почек, опухолью почек, наследственным нефритом, поражением почечных сосудов. Нефротическая форма нефрита требует исключения амилоидоза почек, тромбоза почечной или нижней полой вены.

Формулировка диагноза

Диагноз должен отражать клиническую форму ХГН, состояние почечных функций (без нарушения, с нарушением, ХПН), а также пе-

риод болезни: активный (обострение) с яркой клинической картиной, лабораторными сдвигами и значительной гипокомплементемией или же клинико-лабораторной ремиссии (относительная или полная).

Лечение

Лечение пациентов с ХГН должно быть этапным, включая стационар, поликлиническое звено, осуществляющее диспансерное наблюдение, и санаторий. В период обострения заболевания, при наличии отеков, макрогематурии, резком повышении артериального давления, показана госпитализация и назначение постельного режима. При улучшении состояния режим постепенно расширяют.

При гематурической форме ХГН в стадии ремиссии отличается от общего стола только ограничением содержания поваренной соли до 10 г в сутки. При наличии артериальной гипертензии назначается молочно-растительная диета с добавлением нежирных сортов мяса, птицы и рыбы и уменьшением количества поваренной соли до 6–8 г в сутки. При нефротической и смешанной формах рекомендуется молочно-растительная диета. Количество соли ограничивается до 3 г в сутки, количество выпиваемой жидкости – до 800 мл в сутки, содержание белка в рационе должно составлять 1 г на 1 кг массы тела. Рекомендуется включение в диету блюд из овса (каш, киселей), растительного масла, морепродуктов, чеснока, арбузов, дынь, винограда.

При назначении диеты следует учитывать азотовыделительную функцию почек. При сохранности ее, ребенок получает белок в количестве, которое соответствует возрастной норме (2-3 г/кг в сутки), при азотемии – 1 г/кг в сутки. При выявлении значительной гиперлипидемии следует ограничить прием жиров.

Патогенетическая терапия при ХГН включает в себя:

1. Иммунодепрессивные препараты.
2. Антиагреганты.
3. Антикоагулянты.
4. Ингибиторы АПФ.

В настоящее время изучается лечебное действие моноклональных антител.

Для подавления активности иммуновоспалительных процессов при обострении ХГН применяют следующие группы иммунодепрессивных препаратов:

I. Глюкокортикостероиды.

II. Цитостатики:

A) Неселективные (общего действия):

1. алкилирующие агенты – циклофосфамид, хлорбутин;
2. антиметаболиты – азатиоприн, метотрексат.

B) Селективные:

1. циклоспорин А;

2. такролимус (FK-506);
3. микофенолат мофетил.

Глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при мезангиопролиферативном ХГН и ХГН с минимальными изменениями клубочков. При мембранозном ХГН значительный эффект не выявляется. При мембрано-пролиферативной форме и фокально-сегментарном гломерулосклерозе глюкокортикостероиды малоэффективны.

ГКС назначают при обострении ХГН (высокая протеинурия, высокая гематурия при протеинурии более 1 г/сут, быстрое нарастание сывороточного креатинина, снижение уровня комплемента), нефротическом синдроме, впервые возникшем или рецидиве, а также при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (удвоение сывороточного креатинина каждые 3 мес.).

Наиболее часто для энтеральной терапии применяется преднизолон, для парентеральной – метилпреднизолон.

Существует три схемы терапии ГКС:

1. Классическая (преднизолон энтерально в дозе 0,8–1,2 мг/кг ежедневно в течение 1–6 мес с последующим снижением по 2,5–5 мг/нед до полной отмены, продолжительность курса – 6–12 мес);

2. Альтернирующая (преднизолон энтерально в дозе 1,6–2,4 мг/кг через день в течение 1–6 мес с последующим снижением по 2,5–5 мг/нед до полной отмены, продолжительность курса – 6–12 мес).

3. Пульс-терапия (метилпреднизолон или преднизолон в/в капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 40–60 мин в дозе 12–20 мг/кг – в среднем 1000 мг; чаще проводят трёхкратно ежедневно, возможно проведение от одного до 8–10 раз ежедневно. Нередко пульс-терапию повторяют ежемесячно до развития ремиссии).

Следует помнить, что, по литературным данным, применение преднизолона для пульс-терапии вызывает более частое развитие осложнений в отличие от метилпреднизолона. Введение фуросемида после пульс-терапии не рекомендуется из-за большого числа осложнений.

Цитостатики показаны при активных формах ХГН с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности, а также при наличии противопоказаний для назначения ГКС, неэффективности или появлении осложнений при применении последних (в последнем случае предпочитают сочетанное применение, позволяющее снизить дозу глюкокортикостероидов).

Неселективные цитостатики:

Алкилирующие агенты:

1. Циклофосфамид назначают по 2–2,5 мг/кг/сут (100–200 мг/сут через день) в течение 0,5–3 мес с последующим снижением дозы до 200 мг 2 раза в неделю сроком на 3–6 мес, с последующим снижением дозы до 200 мг/нед на 3–6 мес. Продолжительность курса 1–1,5 года. Данная

схема используется наиболее часто.

2. Хлорбутин (лейкеран) применяют по 0,15–0,2 мг/кг/сут (10–14 мг/сут) сроком на 8–18 мес (первые 3–5 мес в полной дозе с последующим снижением до поддерживающей дозы).

Антиметаболиты

1. Азатиоприн (имуран) назначают по 2–2,5 мг/кг/сут (100–200 мг/сут) в течение 1–3 мес с последующим снижением дозы до поддерживающей (100 мг/сут) сроком до 1 года.

Селективные цитостатики

Циклоспорин А – начальная доза 3 мг/кг/сут (максимальная доза – 5 мг/кг/сут), поддерживающая доза 2,5–4 мг/кг/сут. При терапии циклоспорином А обязателен контроль его концентрации в крови не реже 1 раза в 2 мес (оптимальная концентрация в крови составляет 70–120 нг/мл). При превышении концентрации препарата в крови развивается нефросклероз. При отсутствии возможности контроля концентрации препарата в крови лучше препарат не назначать. При необходимости его назначения, необходимо взять письменное согласие больного на приём этого препарата в отсутствие контроля его концентрации в крови.

Показания для назначения циклоспорина:

1. Часто рецидивирующий нефротический синдром
2. Стероидрезистентный нефротический синдром
3. Осложнения глюкокортикоидной и цитостатической терапии
4. Нефротический синдром у больных с минимальными изменениями
5. Нефротический синдром у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

Следует помнить, что при терапии цитостатиками необходим контроль ОАК не реже 1 раза в 10 дней (при поддерживающей терапии – не реже 1 раза в 15–20 дней), так как цитостатики вызывают снижение содержания лейкоцитов крови. Уровень лейкоцитов при оптимальной терапии колеблется в пределах $3\text{--}5 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне ниже $3 \cdot 10^9/\text{л}$ терапию цитостатиками следует отменить до восстановления уровня лейкоцитов, или снизить дозу препарата минимум в два раза. В биохимическом анализе крови следует контролировать уровни АлАТ и АсАТ, так как терапия цитостатиками приводит к росту этих ферментов. При повышении уровня ферментов более чем в 5 раз необходимо отменить приём препарата или уменьшить его дозу минимум в два раза.

В лечении ХГН, помимо патогенетической терапии, используют препараты симптоматического действия.

В качестве *антиагрегантов* применяются дипиридабол в средней дозе 225–300 мг/сут внутрь (максимальная доза 600 мг/сут), пентоксифиллин (200–300 мг/сут внутрь, в начале курса возможно применение 5–10 мл в/в капельно медленно на 200 мл физиологического раствора).

Показанием для назначения *антикоагулянтов* является наличие ДВС-синдрома в фазе гиперкоагуляции, а также наличие тромбов капилляров клубочка, артериол и венул при микроскопии нефробиоптата. Антикоагулянты рекомендуется назначать также при наличии нефротического синдрома. Применяют прямые антикоагулянты: гепарин 2,5-5 тыс ЕД п/к 3-4 р/день под контролем времени свёртывания крови, эноксапарин 20-100 мг/сут п/к в 2 введения за сутки, сроком до 2-3 недель.

При наличии артериальной гипертензии назначаются ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-блокаторы, тиазидные и тиазидоподобные (индапамиды) диуретики, антагонисты рецепторов к АТ II. Диуретическая терапия рекомендуется при наличии отека (петлевые и тиазидные диуретики, блокаторы рецепторов к альдостерону). Восполнение дефицита альбумина только при нефротическом кризе или высоком риске его развития при нефротическом синдроме (альбумин 10% в/в капельно 100-300 мл/сут).

Антибиотики назначаются при присоединении вторичной инфекции, обострении очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, синусит, холецистит и т. д.), в течение трёх дней при пункционной нефробиопсии, а также при нефротическом синдроме при высоком риске инфекционных осложнений. Широко используются витамины, особенно А и Е как антиоксиданты, аскорбиновая кислота, способствующая образованию стероидов в коре надпочечников, витамин D для профилактики стероидной спондилопатии. В терминальной стадии хронического гломерулонефрита тактика лечения меняется. Сокращаются до минимума консервативные меры воздействия, которые большей частью носят заместительный характер или направлены на ликвидацию осложнений ХПН и вторичной инфекции. Предусматриваются возможности гемодиализа и трансплантации почек.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение детей с ХГН необходимо осуществлять до перевода ребенка во взрослую поликлинику. Осмотр педиатром в первые 12 месяцев после обострения проводят 1 раз в месяц, затем при отсутствии обострений – 1 раз в квартал. При осмотре обязательно измеряется артериальное давление и проводится общий анализ мочи. Один раз в 2-3 месяца ребенку с ХГН назначают анализ мочи по Зимницкому. Осмотр стоматолога, отоларинголога, ЭКГ проводят 1 раз в полгода. Лекарственную терапию назначают в зависимости от формы и особенностей течения заболевания.

Прогноз

Прогноз данного заболевания зависит от ряда факторов, в первую очередь от клиничко-морфологических особенностей. Современные методы лечения (антибиотики, мощные диуретики, кортикостероиды) способствуют снижению количества рецидивов, что значительно улучшает

течение и исход заболевания. Однако у значительной части детей, особенно со смешанной формой ХГН, хроническая почечная недостаточность развивается достаточно быстро. Длительность заболевания составляет от нескольких месяцев до 15-20 лет. Продолжительность жизни при развитии терминальной стадии ХПН увеличена благодаря использованию экстракорпорального гемодиализа и трансплантации почки.

Профилактика

Первичная профилактика включает полный охват диспансерным наблюдением всех реконвалесцентов после острого гломерулонефрита. Следует выявлять малосимптомные формы ХГН при плановых обследованиях детского населения. Тщательное диспансерное наблюдение детей с ХГН, правильно подобранная терапия, санация очагов вторичной инфекции, рациональная организация охранительного режима способствуют уменьшению количества обострений, что приведет к замедлению прогрессирования патологического процесса. Мероприятия, направленные на предупреждение рецидивов ХГН, такие как ограждение больных от стрессовых ситуаций, физического напряжения, охлаждения, интеркуррентных заболеваний, отвод от проведения профилактических прививок, будут способствовать замедлению развития хронической почечной недостаточности.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) (подострый или злокачественный ГН, гломерулонефрит с полулуниями, экстракапиллярный гломерулонефрит, некротизирующий гломерулонефрит) – это клинико-морфологический синдром, один из вариантов течения гломерулонефрита, характеризующийся быстрым развитием и стойкостью симптомов почечной недостаточности, резистентной к обычной терапии (почечная недостаточность развивается в течение первых 3 месяцев).

Классификация БПГН:

I. Первичный:

Тип I – с антителами к гломерулярной базальной мембране;

Тип II – с циркулирующими иммунными комплексами;

Тип III – неуточнённой природы.

II. Вторичный:

– Инфекции (постстрептококковый, инфекционный эндокардит, шунт-нефрит, висцеральные абсцессы и т.д.);

– Системные заболевания соединительной ткани (синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, смешанная криоглобулинемия, микрокристаллический полиартериит);

– Осложнение первичной гломерулопатии (при мембранозной нефропатии или мембранознопролиферативном гломерулонефрите).

Этиология

Причина заболевания точно не установлена. БПГН у детей может быть трансформацией острого гломерулонефрита, и тогда допускается связь со стрептококковой инфекцией, при вирусных инфекциях (грипп А, парагрипп III, цитомегалия и др.). В иных случаях БПГН рассматривается как аутоиммунный процесс, при котором основная роль отводится цитотоксическим аутоантителам, направленным против антигенных детерминант базальной мембраны капилляров клубочков. По-видимому, антигенность приобретает клетками базальной мембраны под влиянием вирусов и других факторов внешней среды. Он может быть и проявлением системных болезней соединительной ткани (красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит и др.).

Патологическая анатомия

Патологоанатомической особенностью является резкая пролиферация клеток капсулы клубочков с образованием полулуний, которая сдавливает капиллярные петли. Последние большей частью некротизированы, коллабириваны, в остальных отмечается диффузная пролиферация мезангиальных клеток. Тяжелое поражение клубочков, быстро приводит к гиалинозу и склерозу, сопровождается значительными изменениями в канальцах, интерстиции и сосудах почек.

Клиника

БПГН встречается редко, преимущественно у подростков. У половины больных за 4-6 недель до начала заболевания отмечались респираторные инфекции, фарингит. У некоторых детей выявлялись контакты с органическими растворителями, прием нефротоксических лекарств.

Клиника заболевания характеризуется быстрым, а иногда бурным нарастанием отеков, отражающих развитие нефротического синдрома, значительной эритроцитурией, падением диуреза, с развитием олигурии и даже анурии. ОПН неуклонно прогрессирует. Больной бледный, в интоксикации, нарастают отеки, гипертензия, азотемия, гипопротенемия, анемия. В осадке мочи наряду с эритроцитами выявляются лейкоциты, цилиндры, жир, может быть неселективная протенурия. В начале болезни типичны изостенурия, олигурия, при высокой относительной плотности и осмолярности мочи. Могут быть единичные геморагии на коже, микроангиопатическая анемия. В моче и крови высокий уровень деградации фибриногена и фибрина Артериальная гипертензия в ряде наблюдений носит злокачественный характер. Рано, примерно со 2-3-й недели, устанавливается гиперазотемию, при этом показатели уровня мочевины и креатинина все время возрастают. Быстро прогрессируя, нефрит через несколько месяцев приводит к ОПН.

Синдром Гудпасчера – легочно-ренальный синдром – вариант БПГН, при котором наряду с клиникой гломерулонефрита, развиваются

легочные кровотечения, обусловленные тем, что антитела к базальной мембране клубочков поражают легочные капилляры, вызывая геморрагический альвеолит. Уровень С3-компонента комплемента в крови в пределах нормы. У детей встречается исключительно редко.

Диагностика

План лабораторных и инструментальных обследований аналогичен как при ОГН (см. ОГН).

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования включают уровень комплемента крови, титр антинуклеарных АТ в сыворотке крови, титр АТ к белкам цитоплазмы нейтрофилов в сыворотке крови, криоглобулины крови, оценку КЩС, протеинограмма, липидограмма.

Критериями постановки диагноза БПГН являются клинические проявления (гломерулонефрит с нефротическим или смешанным вариантами течения), быстрое развитие острой почечной недостаточности (в течение не более 3 мес), морфологическая картина нефрита с полулуниями и некрозами в 20–50% клубочков.

Дифференциальный диагноз

Подострый гломерулонефрит у детей дифференцируют от острого диффузного гломерулонефрита, обострения хронического гломерулонефрита, волчаночного нефрита, острой почечной недостаточности.

Лечение

Применение интенсивной иммуносупрессивной терапии обусловлено крайней тяжестью заболевания и является необходимым. В случае агрессивной медикаментозной иммуносупрессии выживаемость в течение 1 года составляет примерно 80%, несвоевременное лечение уменьшает выживаемость до 20% и ниже.

В лечении БПГН рекомендуют назначение следующих препаратов. Пульс-терапия *метилпреднизолоном* по 1000 мг (в/в капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 40–60 мин) в течение 3–5 дней. Затем по 1,5–2 мг/кг/сут (100–150 мг/сут) преднизолона внутрь в утренние часы через день (альтернирующая схема) в течение 4–6 недель. Далее рекомендуют снижение преднизолона по схеме (на 2,5–5 мг/неделю) до 1 мг/кг/сут (60–80 мг/сут). Терапию на этой дозе следует продолжить в течение 2–3 месяцев, затем снижать по схеме до 0,5–0,8 мг/кг/сут и применять эту дозу преднизолона до наступления ремиссии заболевания. Предполагается, что при этом не только подавляется синтез антител, но происходит перераспределение их на базальной мембране.

Циклофосфамид назначается по 200 мг/сут в течение 2–4 недель, затем используют альтернирующую схему (1 раз в 2–4 дня по 200 мг) до 6–8 месяцев в течение 1,5–2 лет.

В последние годы активно используются методы внепочечного очищения крови, такие как гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, которые применяются с целью удаления шлаков, избытка электролитов, иммунных комплексов. Плазмаферез (3–5 сеансов) проводится только при пульмо-ренальном синдроме, а также при сохранении системных проявлений болезни через 2–3 недели от начала терапии, при сепсисе. Повышение креатинина до 600–700 мкмоль/л, снижение СКФ ниже 20 мл/мин требует проведения гемодиализа.

Следует помнить, если при начале терапии уровень креатинина уже выше 600 мкмоль/л, то лечение преднизолоном применяется в течение 3–4 недель, если уровень креатинина снижается, то лечение глюкокортикоидами продолжается до наступления ремиссии заболевания. В случае отсутствия эффекта от терапии преднизолоном, лечение им отменяется. Пульс-терапию следует проводить без применения диуретиков, поскольку последние повышают риск смерти больного при этом виде лечения.

Помимо иммунодепрессантов применяются антиагреганты (энтерально дипиридамол по 75 мг 3р/сут, ацетилсалициловая кислота 0,125 мг/сут, пентоксифиллин по 100 мг 2-3 р/сут или в/в капельно в течение 5-10 дней по 5-10 мл на 200 мл физиологического раствора, затем переход на энтеральные формы. Возможна комбинация нескольких антиагрегантов, например, дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (антиагрегантный эффект потенцируется). Применение прямых антикоагулянтов см. ХГН.

Применение ингибиторов АПФ способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции. По показаниям применяются антигипертензивные препараты, статины, диуретики, препараты железа и т.д. Проводится профилактика и лечение оппортунистических инфекций, симптоматическая терапия.

Диспансеризация больных заключается в периодических осмотрах нефрологом не реже 1 раза в мес. При развитии ХПН, требующей диализной терапии, явка к нефрологу отделения гемодиализа обязательна. В случае наличия противопоказаний к диализной терапии, а также отсутствия диализного места на момент осмотра проводится консервативное лечение больного педиатром по месту жительства.

Лабораторными критериями эффективности терапии являются прекращение или замедление роста азотистых оснований, снижение азотистых оснований крови, повышение СКФ, нормализация или улучшение мочевого осадка, снижение протеинурии.

Однако, добиться ремиссии удаётся примерно в 40% случаев. Замедление прогрессирования ХПН продлевает додиализный период в среднем от 6 месяцев до 5 лет.

Исходом является развитие ХПН и нефросклероза. Возможна гибель по причине основного заболевания при вторичном нефрите.

Прогноз

У большинства пациентов спустя несколько месяцев от начала заболевания наступает летальный исход вследствие развития почечной недостаточности. В редких случаях своевременная и интенсивно проводимая современная терапия способствует продлению жизни, иногда полной регрессии симптомов.

Геморрагический васкулит (код МКБ: М30 – М36)

Геморрагический васкулит (синонимы: болезнь Шенлейна-Геноха (БШГ), анафилактоидная пурпура) – распространенное системное заболевание с преимущественным поражением микроциркуляторного русла кожи, суставов, ЖКТ, почек.

Эпидемиология

Частота заболевания составляет 13,5-20,0 случаев на 100 000 детского населения в год. Встречается у лиц любого возраста, пик заболеваемости приходится на возрастные группы 4-7 и 12-14 лет. Несколько чаще болеют мальчики.

Этиология

Геморрагический васкулит – гиперергическая сосудистая реакция на различные факторы. Провоцирующими факторами могут быть вирусные (герпес, НВV- или НСV-, парвовирус В19 и др.) и бактериальные инфекции (стрептококковая), наличие хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит, кариес), вакцинация, пищевые и лекарственные аллергены, укусы насекомых, паразитарные инвазии, травма, охлаждение и т.д.

В **патогенезе** болезни Шенлейна-Геноха имеют значение: гиперпродукция низкомолекулярных иммунных комплексов, активация системы комплемента, повышение проницаемости сосудов с последующим асептическим воспалением, дезорганизацией стенок микрососудов и множественным микротромбообразованием в сосудах кожи, суставов и внутренних органов.

В основе повреждения сосудов лежит генерализованный васкулит мелких сосудов (артериол, венул, капилляров), характеризующийся периваскулярной инфильтрацией гранулоцитами, изменениями эндотелия и микротромбозом. В коже эти повреждения ограничиваются сосудами дермы, но экстравазаты достигают эпидермиса. В ЖКТ могут быть отёк и подслизистые кровоизлияния, возможны и эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки. В почках отмечают сегментарный гломерулит и окклюзию капилляров фибриноидными массами; более старые повреждения характеризуются отложением гиалинового материала и фиброзом. В результате в микрососудах развивается асептическое воспаление с деструкцией стенки, увеличением её проницаемости, запуска-

ется механизм гиперкоагуляции, ухудшаются реологические свойства крови, возможно истощение антикоагулянтного звена свёртывающей системы крови, отмечается свободнорадикальный стресс, что ведёт к ишемии тканей.

Поражение сосудистой стенки приводит к активации системы гемостаза: функциональной активности тромбоцитов, гиперкоагуляции, тромбинемии, снижению уровня антитромбина III.

Общепринятой для клинической практики **классификации** геморрагического васкулита нет. В рабочих классификациях заболевания выделяют форму, синдромы, степень тяжести, характер течения и фазу болезни (таблица 7.1).

Таблица 7.1. Классификация геморрагического васкулита

Формы	Синдромы	Степень тяжести	Течение	Фаза болезни
Простая	Кожный	Легкая	Острое	Начальный период
Смешанная	Суставной	Средняя	Затяжное	Рецидив
Смешанная с поражением почек	Абдоминальный Почечный	Тяжелая	Хроническое рецидивирующее	Ремиссия

Общие проявления. Заболевание начинается обычно остро, при субфебрильном, реже фебрильном повышении температуры тела, иногда и без температурной реакции. Клиническая картина может быть представлена одним или несколькими из характерных синдромов (кожный, суставной, абдоминальный, почечный), в зависимости от чего выделяют простую и смешанную формы болезни.

Кожный синдром (пурпура) встречается у всех больных. Чаще в начале болезни, иногда вслед за абдоминальным или другим характерным синдромом на коже разгибательных поверхностей конечностей, преимущественно нижних, на ягодицах, вокруг крупных суставов появляется симметричная мелкопятнистая или пятнисто-папулезная геморрагическая сыпь. Интенсивность сыпи различна – от единичных элементов до обильной, сливной, иногда в сочетании с ангионевротическими отёками. Высыпания носят волнообразный, рецидивирующий характер. У большинства геморрагический васкулит начинается с типичных кожных высыпаний – мелкопятнистые, симметрично расположенные элементы, похожие на синячки, не исчезающие при надавливании. Высыпания на коже лица, туловища, ладонях и стопах бывают реже. При угасании сыпи остаётся пигментация, на месте которой при частых рецидивах появляется шелушение.

Суставной синдром – второй по частоте признак болезни. Степень поражения суставов варьирует от артралгий до обратимых артритов. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Появляются болезненность, отёк и изменение формы суставов, которые держатся от нескольких часов до нескольких дней. Стойкой деформации суставов с нарушением их функции не бывает.

Абдоминальный синдром обусловлен отеком и геморрагиями в кишечную стенку, брыжейку или брюшину. Частота встречаемости синдрома около 70%. Интенсивность болевого синдрома варьирует от умеренных болей в животе, которые не сопровождаются диспепсией и проходят самостоятельно, до сильных болей, носящих приступообразный характер, по типу колики, без четкой локализации, с продолжительностью до нескольких дней. Может быть тошнота, рвота, неустойчивый стул и такие осложнения заболевания, как желудочно-кишечное кровотечение, инвагинация, перфорация кишечника.

Почечный синдром встречается реже (40-60%). Он проявляется гематурией различной степени выраженности, реже развитием гломерулонефрита (Шенлейна-Геноха нефрит), преимущественно гематурической, но возможно и нефротической формы (с гематурией).

Гломерулонефрит морфологически характеризуется очаговой мезангиальной пролиферацией с отложением иммунных комплексов, содержащих IgA, а также C3 компонент комплемента и фибрин. Иногда наблюдают диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит, в тяжёлых случаях сочетающийся с экстракапиллярными полулуниями. С возрастом частота поражения почек повышается.

Ведущий симптом – умеренная гематурия, как правило, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут). При остром течении в дебюте заболевания может возникать макрогематурия. Гломерулонефрит чаще присоединяется на первом году заболевания, реже – в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных проявлений заболевания.

Течение имеет циклический характер: чётко очерченный дебют спустя 1-3 недели после перенесённой острой вирусной или бактериальной инфекции, вакцинации и других причин и выздоровление через 4-8 недель.

Острое течение характеризуется длительностью заболевания до 2 месяцев, затяжное – от 2 до 6 месяцев, хроническое – свыше 6 месяцев. При хроническом редко рецидивирующем течении частота обострений 1 раз в год, при часто рецидивирующем – 3 раза в год, при непрерывно рецидивирующем – ежемесячно. Как правило, повторные волны высыпаний при наличии абдоминального синдрома сопровождаются появлением почечного синдрома. Хроническое течение свойственно вариантам

с Шенлейна-Геноха нефритом или с изолированным непрерывно рецидивирующим кожным геморрагическим синдромом.

Периодом обострения считается наличие клинических проявлений и/или лабораторных изменений, характерных для геморрагического васкулита. **Клиническая ремиссия** характеризуется отсутствием синдромов заболевания.

Степени тяжести процесса устанавливают по следующим признакам:

Легкая (минимальная): общее состояние мало нарушено, температура тела нормальная или субфебрильная, имеются немногочисленные геморрагические высыпания на коже конечностей, могут быть летучие боли в суставах, иногда в мышцах; абдоминальный и почечный синдромы отсутствуют.

Средняя степень тяжести: общее состояние средней тяжести, температура тела повышена до 38°C , жалобы на общую слабость, головную боль; выражен кожный и/или суставной синдромы со всеми признаками воспаления; абдоминальный синдром присутствует и носит умеренно выраженный характер (тошнота, рвота, боли в животе, учащение стула, возможно с прожилками крови); почечный синдром присутствует в виде изолированного мочевого синдрома (микрогематурия, следовая протеинурия).

Тяжелая степень: состояние тяжелое, жалобы на головную боль, слабость, тошноту, рвоту с примесью крови, боли в животе, частый стул. Кожный синдром носит сливной характер (высыпания обильные, сливные, элементы некроза, ангионевротические отеки). Выражен суставной (артралгии или артрит), абдоминальный (упорные боли в животе, желудочно-кишечное кровотечение) и почечный (макрогематурия, нефротический синдром, ОПН) синдромы. Возможны сердечно-сосудистые расстройства, поражение центральной и периферической нервной системы. Описаны единичные наблюдения болезни Шенлейн-Геноха у детей, протекающей крайне тяжело в виде молниеносной пурпуры.

Диагностика

Основой диагноза служит прежде всего клиническая картина кожного синдрома (наличие симметрично расположенной мелкопятнистой геморрагической сыпи на нижних конечностях). Если первыми проявлениями болезни являются боли в суставах, животе или изменения в анализах мочи, диагноз становится возможным лишь при последующем появлении типичной геморрагической сыпи.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, при которых может наблюдаться синдром геморрагического васкулита и геморрагическая сыпь: тромбоцитопения, инфекционные заболевания (ме-

нингококцемия), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, болезнь Шегрена), заболевания печени (аутоиммунный и вирусные гепатиты, болезнь Вилсона-Коновалова), хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), онкологические, гематологические заболевания.

Лабораторная диагностика

При типичной картине геморрагического васкулита в анализе периферической крови может быть умеренный лейкоцитоз с нейтрофиллезом, эозинофилией, тромбоцитоз, повышение СОЭ. При кишечном кровотечении число эритроцитов и уровень гемоглобина снижены. Как правило, у детей с БШГ увеличены концентрации белков острой фазы, повешены титры антистрептолизина, антистрептогиалуронидазы. Иммунологические изменения в виде повышения уровня IgA, ЦИК и криоглобулинов в крови встречаются при рецидивирующих формах и нефрите.

Общий анализ мочи изменен при наличии нефрита, возможны транзиторные изменения мочевого осадка.

Система свёртывания крови при БШГ характеризуется склонностью к гиперкоагуляции.

По показаниям назначают ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Лечение

Диагноз геморрагический васкулит является показанием для госпитализации. В острый период обязательно соблюдение постельного режима и гипоаллергенной диеты с исключением облигатных аллергенов. Постельный режим рекомендован до момента исчезновения сыпи и боли с последующим постепенным его расширением. Нарушение постельного режима часто приводит к усилению или повторным высыпаниям.

Медикаментозное лечение проводят с учётом фазы болезни, клинической формы, характера основных клинических синдромов, степени тяжести, характера течения.

Медикаментозное лечение состоит из патогенетического и симптоматического.

Патогенетическая терапия зависит от локализации сосудистого поражения и его тяжести. В лечении болезни Шенлейна-Геноха лекарственными средствами выбора являются прямые антикоагулянты (гепарин) и антиагреганты (дипиридамол 5-8 мг/кг/сут, пентоксифиллин 5-10 мг/кг/сут). Длительность лечения от 2 до 12 месяцев в зависимости от тяжести заболевания. При лёгком течении достаточно лечение только антиагрегантами, а при среднетяжёлых и тяжёлых формах необходимо сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами. Дозу гепарина натрия

подбирают индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания (в среднем 100-300 ЕД/кг, реже – более высокие дозы), ориентируясь на положительную динамику и показатели коагулограммы. При среднетяжелом течении лечение обычно длится до 25-30 дней, при тяжёлом – до стойкого купирования клинических синдромов (45-60 дней). Препарат отменяют постепенно по 100 ЕД/кг в сутки каждые 1-3 дня.

Глюкокортикостероиды (ГК) назначают при тяжёлом течении кожного, суставного, абдоминального синдромов и при Шенлейна-Геноха нефрите. При простой и смешанной форме без поражения почек доза преднизолона внутрь составляет 0,7-1,5 мг/кг в сутки коротким курсом (7-20 дней). При развитии нефрита Шенлейна-Геноха назначают 2 мг/кг в сутки на протяжении 1-2 месяцев с последующим снижением по 2,5-5,0 мг 1 раз в 5-7 дней до отмены.

Цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн, производные 4-аминохинолина) назначают при тяжёлых формах нефрита, кожном синдроме с некрозами на фоне высокой иммунологической активности.

В случае наличия острых или обострения хронических очагов инфекции используют антибиотики.

При тяжёлом, непрерывно рецидивирующем течении заболевания, ассоциированном с бактериальными и/или вирусными инфекциями, применяют иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ).

Симптоматическое лечение включает инфузионную терапию, антигистаминные препараты, энтеросорбенты, НПВП.

Прогноз

Более половины больных выздоравливают, у части пациентов возможно длительно рецидивирующее течение. При развитии абдоминального синдрома возможны хирургические осложнения (инвагинация, кишечная непроходимость, перфорация кишечника с развитием перитонита). Шенлейна-Геноха нефрит может осложниться почечной недостаточностью. Неблагоприятный прогноз связан с наличием нефротического синдрома, артериальной гипертензии.

Учебное издание

ЛЫСЕНКО Ирина Михайловна, **НОВИКОВА** Валентина Ивановна, **БАРКУН** Галина Константиновна и др.

БОЛЕНИ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Пособие
В 2-х томах
Том 1

Редактор И.М. Лысенко
Технический редактор И.А. Борисов
Корректор И.М. Лысенко
Компьютерная верстка Н.Г. Островская

Подписано в печать _____ Формат бумаги 64x841/16. Бумага типографская №2.

Ризография. Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение:

УО "Витебский государственный медицинский университет"

ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

пр. Фрунзе, 27, 210602, Витебск