

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Косенок Сергей Михайлович
Должность: ректор
Дата подписания: 19.06.2024 14:33:37
Уникальный программный ключ:
e3a68f3eaa1e62674b54f4998099d3d6bfdcf836

Сургут
2014



ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

УДК 616.86-053.2(075.8)
ББК 57.3я73+54.13я73

П 59

Печатается по решению
редакционно-издательского совета СурГУ

Авторский коллектив:

В.А. Савин, Л.Л. Катахнова, Я.В. Гириш,
А.А. Тепляков, О.И. Самойлова, О.В. Козловская

Рецензенты:

Д.М.Н., профессор заведующий курсом микробиологии, вирусологии
и иммунологии медицинского института СурГУ А.В. Купцов;
к.м.н. доцент кафедры инфекционных, кожных и венерических
болезней по курсу эпидемиологии медицинского института СурГУ

М.Н. Прокопьев

**Поражение печени у детей : учеб. пособие / В. А. Савин
[и др.] : СурГУ. гос. ун-т ХМАО – Югры. – Сургут : ИЦ СурГУ,
2014. – 40 с.**

В настоящем учебном пособии отражены современные представления
об этиологии, критериях дифференциальной диагностики, особеннос-
тях клинических проявлений заболеваний, сопровождающихся пораже-
нием печени у детей. Представлена информация о диагностике нозоло-
гических форм : временными методами исследования.

УДК 616.86-053.2(075.8)
ББК 57.3я73+54.13я73

© ТБОУ ВПО «Сургутский государственный
университет ХМАО – Югры», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Анатомия и функция печени	5
Индексы гистологической активности	7
Нарушения обмена билирубина	7
Диагностический алгоритм при желтухах	21
Поражение печени при инфекционных заболеваниях	23
Список литературы	39

ВВЕДЕНИЕ

Патология печени является актуальной проблемой для современной медицины. Ранняя диагностика заболеваний с поражением печени до настоящего времени остается серьезной проблемой. Так большинство нозологий характеризуется синдромом «желтухи», который является характерным признаком многих заболеваний. Несвоевременная диагностика поражения печени часто приводит к развитию печеночной недостаточности.

В настоящее время разработаны методы этнотропной, патогенетической и симптоматической терапии при заболеваниях печени. Одним из радикальных методов в практике здравоохранения при бесперспективной консервативной терапии стала трансплантация печени.

Внедрение методов генетической диагностики позволяет выявить мутации генов, провести обследование родственников, поставить диагноз и при необходимости начать патогенетическую терапию.

Расширилась диагностика вирусных гепатитов, которая включила проведение не только ИФА и ПЦР, что и позволяет в подавляющем большинстве случаев определить этиологию поражения печени.

АНАТОМИЯ И ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Печень (лат. — *hepar*) — самый большой железистый орган человека. Закладка органа происходит на 3-й неделе эмбриогенеза из энтодермы передней кишки в виде полого выпячивания («печеночная бухта»), врастающего в брыжжу.

В процессе роста развивается на печеночную и биланарную части (краниальный и каудальный отделы). Краниальный отдел является источником развития печени и ее протока, а каудальный — желчного пузыря и его протока. Устье «печеночной бухты», в котороепадают эти два отдела, образует общий желчный проток, от которого отходят в фатерову ампулу двенадцатиперстной кишки (фатеров сосочек). Дифференцировка печени происходит во второй половине внутриутробного периода.

У новорожденных печень больших размеров и занимает более половины объема брюшной полости. С возрастом размер органа уменьшается, и после пятилетнего возраста у детей край печени не выступает из-под реберной дуги [4]. В норме печень не пальпируется. Масса у взрослого человека составляет примерно 1 500 гр.

Печень имеет две поверхности: диафрагмальную и висцеральную. Диафрагмальная направлена кверху и кверху, прилегает к нижней поверхности диафрагмы, висцеральная поверхность — книзу и кзади. Обе поверхности сходятся друг с другом, образуют острый нижний край, а задний край печени закрутлен. Серповидная связка разделяет диафрагмальную поверхность на правую и левую доли. На висцеральной поверхности имеются 3 борозды: 2 из них идут в сагиттальной плоскости, 3-я — во фронтальной. Левая сагиттальная борозда на уровне серповидной связки отделяет левую долю печени от правой. Правая сагиттальная борозда широкая и имеет ямку желчного пузыря и борозду нижней полой вены. Правая и левая сагиттальные борозды соединяются глубокой поперечной бороздой, которую называют «воротами печени».

В ворота печени входит воротная вена, собственная печеночная артерия, нерв, а выходит — общий печеночный проток и лимфатические сосуды.

Морфофункциональной единицей печени является долька печени. Вокруг дольки располагаются в соединительной ткани междольковые (желчные) протоки, вены и артерии. Между клетками долек находятся желчные протоки, которые за пределами долек соединя-

ются в междолевые протоки, которые соединялись между собой, образуя разветвленную систему протоков. Вне печени эти протоки сливаются в общепеченочный проток, соединяющийся с пузырным, и они образуют общий желчный проток. Также в печени выделяют с учетом распределения кровеносных сосудов и желчных протоков 2 доли, 5 секторов и 8 сегментов. В левой доле находится 3 сектора и 4 сегмента, в правой — 2 сектора и также 4 сегмента. Сектор представляет собой участок, в который входит ветвь воротной вены второго порядка, соответствующая ей ветвь печеночной артерии и нервы, а выходит секторальный желчный проток.

Секмент — это участок паренхимы печени, окружающий ветвь воротной вены третьего порядка, соответствующей ей ветвь печеночной артерии и желчный проток.

Печень играет важную роль в обмене белков, а именно:

- синтезирует специфические белки плазмы;
- участвует в образовании мочевины и мочевой кислоты, холестерина и креатинина;

- трансаминирует и дезаминирует аминокислоты.

Печень участвует в метаболизме липидов, обеспечивающих течение таких процессов, как синтез жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина. Обеспечивает постоянство концентрации глюкозы в крови. Печень активно участвует в инактивации чужеродных веществ (ксенобиотиков), в питательном обмене и вырабатывает желчь. Участие печени в обмене веществ и экскреции желчи обеспечивается 70–80 % всей массы клеток печени.

Остальные клетки осуществляют иммунологическую функцию: СД4, Т-лимфоцитов, которые подвергаются апоптозу в печени, обеспечивают противовирусную защиту (связывают комплексы, содержащие Ig G, с помощью Fc рецепторов эндотелиоцитов синусоидов). Купферовские клетки секретируют белки острой фазы и цитокины, а эндотелии купферовских клеток способствует секреции фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов, лизосомальных гидролаз.

Печень принимает активное участие в синтезе и преобразовании иммуноглобулинов, а также является одним из органов иммунной системы, имеет важное значение в поддержании гемостаза.

ИНДЕКСЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Морфологические изменения печени при хронических заболеваниях различной этиологии оценивают индексом гистологической активности. Часто используются в практике ИГА R.C. Knodel (табл. 1), R. Ishak (табл. 2), P.J. Scheuer (табл. 3), индекс METAVIR (табл. 4).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Симптомокомплекс гипербилирубинемии — патологическое состояние, характеризующееся нарушением равновесия между образованием и выделением билирубина, основным клиническим признаком которых является желтуха. Уровень билирубина в крови, при котором желтуха становится клинически явной, варьирует, ее легко можно обнаружить при уровне билирубина выше 34,2 мкмоль/л (норма — 8,5–20,5 мкмоль/л).

Гипербилирубинемия возникает вследствие:

- повышения продукции пигмента;
- снижения поглощения билирубина печенью;
- нарушения конъюгации билирубина;
- снижения экскреции конъюгированного пигмента из печени в желчь.

Первые три вида нарушений связаны в основном с неконъюгированной гипербилирубинемией. Четвертая группа нарушений (дефект экскреции) ассоциируется с конъюгированной гипербилирубинемией и билирубинурией. Напеченочная (гемолитическая) желтуха возникает в результате усиленного гемолиза эритроцитов, обусловленного внутри- или внеэритроцитарными факторами:

1. Гемолитические анемии (врожденный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз).

2. Дефекты эритроцитарных ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, пируваткиназа), неэффективный эритропоэз (мегаэритробластные анемии, талассемия и др.).

3. Гемолитическая болезнь (иммунный гемолиз — Rh-несовместимость, ABO-несовместимость, другие варианты — по системе Lewis, M.S. Kidd, Duffy и др.) (табл. 5).

Таблица 1

Индекс гистологической активности по G. Knodell et al.

Перипортальный + мостовидный некроз	Баллы*	Внутридольковый фокальный некроз и дистрофия гепатоцитов	Баллы*	Воспалительный инfiltrат в пор- тальных трактах	Баллы*	Фиброз	Баллы*
Нет	0	Нет	0	Нет портального воспаления	0	Нет фиброза	0
Слабо выраженный ступенчатый некроз	1	Слабо выражены (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация, рассыпанные фокусы ге- патоцеллюлярного некро- за менее чем в 1/3 долек)	1	Слабо выраженное портальное воспаление (единичные воспали- тельные клетки менее чем в 1/3 портальных трактов)	1	Расширение пор- тальных трактов за счет фиброза, порто- портальные септы	1
Умеренно выраженный ступенчатый некроз (более 50 % портальных трактов)	3	Умеренно выражены (1/3-2/3 долек)	3	Умеренно выраженное портальное воспаление (воспалительные клетки в 1/3-2/3 портальных трактов)	3	Мостовидный фиброз (порто-портальные и порто-центральные септы)	3
Выраженный ступенча- тый некроз (более 50 % портальных трактов)	4	Выражены (>2/3 долек)	4	Выраженное пор- тальное воспаление (>2/3 портальных трактов плотно заполнены воспалительными клетками)	4	Цирроз	4
Умеренно выраженный ступенчатый + мосто- видный некроз	5	-	-	-	-	-	-
Выраженный ступенча- тый + мостовидный некроз	6	-	-	-	-	-	-
Мультилобулярный некроз	10	-	-	-	-	-	-

* Максимальное количество баллов = 22.

Таблица 2

Оценка морфологических изменений в печени по R. Ishak

Перипортальный или перисепталь- ный гепатит (A)	Баллы*	Ступенчатый некроз (B)	Баллы*	Фокальный некроз, апоптоз, фокальное воспаление (C)	Баллы*	Портальное воспаление (D)	Баллы*	Фиброз	Баллы*
Отсутствует	0	Отсутствует	0	Отсутствует	0	Нет	0	Отсутствует	0
Минимальный	1	Фокально сливной некроз	1	1 фокус в 10 объективах	1	Минимальное в отдельных или во всех пор- тальных полях	1	Портальный фиброз выражен	1
Минимальный/ умеренный	2	Некроз зоны 3 в некоторых полях	2	2-4 фокусов в 10 объективах	2	Умеренное в отдельных или во всех пор- тальных полях	2	Портальный фиброз выражен	2
Умеренный	3	Некроз зоны 3 в большинстве полей	3	5-10 фокусов в 10 объективах	3	Умеренное или выраженное во всех пор- тальных полях	3	Мостовидный фиброз умеренно выражен	3
Выраженный	4	Некроз зоны 3 + единичные очаги пор- то-центрального мостовидного некроза	4	Более 10 фокусов в 10 объективах	4	Выраженное во всех пор- тальных полях	4	Мостовидный фиброз выражен	4
-	-	Некроз зоны 3 + множествен- ные очаги пор- то-центрального мостовидного некроза	5	-	-	-	-	Незавершен- ный фиброз	5
-	-	Панацинарный или мультили- лобулярный некроз	6	-	-	-	-	Цирроз	6

* Максимальное число баллов = 18.

Таблица 3

Оценка морфологических изменений в печени
по P.J. Scheuer et al.

Перипортальный некроз	Бал- ды*	Лобулярный компонент	Бал- ды*	Фиброз	Бал- ды*
Отсутствует	0	Отсутствует	0	Отсутствует	0
Портальный инфил- трат без некроза	1	Воспалительный инfiltrат внутри долек, но без не- кроза	1	Увеличенные фиброзные-кис- лые порталь- ные тракты	1
Незначительный ступенчатый некроз	2	Расширенный фо- кальный некроз в <1/3 долек и (или) ацедофальные тесды, баловенные дистрофии	2	Перипортальные или porto-пор- тальные септы	2
Умеренный ступен- чатый некроз, значи- моший <50 % ок- ружности большин- ства портальных трактов	3	Некроз в 1/3-2/3 долек	3	Фиброз с нару- шением архитект- оники	2
Обширный ступенча- тый некроз, значи- моший >50 % ок- ружности большинства портальных трактов	4	Мостовидный не- кроз	4	Вероятный или определенный цирроз	3

* Максимальное число баллов = 12.

Кожа при этом обычно лимонно-желтого оттенка. Помимо проводящих, обусловленных гемолизом эритроцитов (анемия, ретикулоцитоз, гемоглобинурия), отмечается повышение в крови содержания непрямого билирубина. Одновременно с этим в большей мере окрашиваются кал и моча, поскольку в них увеличивается концентрация стеркобилина. В случаях желтухи, обусловленной избытком лизиса эритроцитов, в крови и моче обнаруживается высокий уровень уробилиногена. Последнее обусловлено в свою очередь избытком образования прямого билирубина в печени, а затем — уробилиногена в тонкой кишке. Ярая клиническая картина может наблюдаться при наличии несовместимости групп крови или резус-фактора матери и ребенка. Неоконтогированный билирубин в крови может достигать 340 мкмоль/л с угрозой развития ядерной желтухи.

Шкала METAVIR

Таблица 4

Ступенчатый некроз	Лобулярный некроз	Иndice гистологиче- ской активности (A)	Фиброз
0 — нет	0 — нет	0 — нет	0 — нет фиброза
0 — нет	1 — умеренный	1 — минимальная активность	1 — портальный фиброз без септ
0 — нет	2 — выраженный	2 — умеренная активность	2 — портальный фиброз с редкими септами
1 — минимальный	0, 1	1 — минимальная активность	3 — множество септ без цирроза
1 — минимальный	2	2 — умеренная активность	4 — цирроз
2 — умеренный	0, 1	2 — умеренная активность	—
2 — умеренный	2	3 — выраженная активность	—
3 — выраженный	0, 1, 2	3 — выраженная активность	—

Дифференциальная диагностика желтух

Таблица 5

Вид желтухи	Непря- мой би- лирубин	Прямой били- рубин	Актив- ность щелоч- ной фос- фатазы	Актив- ность амино- транс- фераз	Уроби- ноген в моче	Били- рубин в моче	Окраска стула желтым- ли или металли- ческим
Гемолитическая	Резко повышен	Нормаль- но	Нормаль- но	Нормаль- но	Повы- шен	Отсутст- вует	Нормаль- но
Острая гемолитическая желтуха (печеноч- ная)	Резко повышен	Резко повышен	Нормаль- но	Резко повышен	Имеется	Имеется	Нормаль- но
Хроническая гемолитическая желтуха (печеноч- ная)	Резко повышен	Резко повышен	Нормаль- но	Резко повышен	Имеется	Имеется	Нормаль- но

Окончание табл. 5

Вид желтухи	Непрямой билирубин	Прямой билирубин	Активность щелочной фосфатазы	Активность трансаминаз	Уробилиноген в моче	Билирубин в моче	Окраска стула
Механическая	Слегка повышен	Резко повышен	Резко повышена	Нормальна или повышена	Отсутствует	Имеется	Ахолический, обесцвеченный
Конъюгационная	Резко повышен	Отсутствует или незначителен	Нормальная	Нормальная	Имеется	Отсутствует	Окрашен, ахолический при сильном катаральном Найдера

Гипербилирубинемия, обусловленная прямым билирубином, наблюдается также при нарушении транспорта билирубина (без усиленного гемолиза) [1]. Процесс поглощения клеткой печени билирубина включает в себя отщепление пигмента от альбумина и последующее связывание его с липидином. Уменьшение накопления неконъюгированного билирубина в цитоплазме из-за снижения активности U - и Z -протеинов (конкурентное ингибирование, лихорадочное состояние) приводит к накоплению неконъюгированного билирубина в крови. Недостаточный захват билирубина мембраной гепатоцита (интермиттирующая юношеская желтуха Мейленгрехта-синдром Жильбера-Лербулле), конкурентное ингибирование (желтуха, обусловленная грудным молоком, — синдром Ариаса, семейная желтуха новорожденных — синдром Люоца-Дрисколла, ингибирование лекарственных средствами — эстрогенами, прегнадиолом, сульфаниламидами, новобинолином, рифампицином, флавастидовой кислотой, некоторыми красителями, используемыми при холестест-графии, и др.) приводит к неконъюгированной гипербилирубинемии.

У некоторых новорожденных, вскармливаемых грудью, развивается выраженная желтуха — синдром Ариаса — за счет накопления в крови непрямого билирубина, уровень которого прогрессивно повышается до 4-го дня жизни и достигает максимума к 10-15-му дню (до 250-300 мкмоль/л), а затем медленно снижается до нормы к 3-12-й неделе жизни. Гипербилирубинемия выше 12 мг % встречает-

ся у 30 % новорожденных, вскармливаемых грудью. Причиной ее возникновения может быть повышенная активность β -глобулины — дна грудного молока, вызывающая повышение содержания неконъюгированного билирубина в кишечнике с его последующим всасыванием. Высокая концентрация свободных жирных кислот в грудном молоке способна угнетать конъюгацию билирубина. Желтуха в этих случаях может быть обусловлена также тем, что у некоторых женщин в молоке содержится прокинетический прегнадиол, который нарушает захват билирубина клетками печени и связывание с глюкуроновой кислотой. Если вскармливание грудью на какой-то период прекратить, то уровень билирубина снижается до нормы в ближайшие 4-8 дней.

Транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люоца-Дрисколла) (аутосомно-рецессивное наследование) отмечается в некоторых семьях, проявляется массивной гипербилирубинемией, развивающейся у всех детей, рожденных от одной матери, страдающей этим заболеванием, в первые 4 года их жизни. Желтуха при этом более интенсивная, сохраняется дольше, чем физиологическая, и связана с наличием ингибирующих субстанций стероидной природы в плазме и моче матери и новорожденного. Дифференцируют синдром Люоца-Дрисколла с синдромами Криглера-Найдера типов I и II, новобинолиновой желтухой, эстрогеновой (транзиторная желтуха детей, вскармливаемых грудным молоком) и окситионовой желтухой.

Интермиттирующая юношеская желтуха Мейленгрехта (синдром Жильбера-Лербулле) — хроническая семейная неконъюгированная гипербилирубинемия, чаще возникающая в пубертатном периоде и имеющая доброкачественное течение. Билирубинемия выражена в умеренной степени (уровень билирубина в пределах 17-85 мкмоль/л) и не сопровождается нарушением биохимических показателей функции печени и ее гистологической картины. В популяции частота синдрома Жильбера составляет 2-5 %. При синдроме Жильбера снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30 % от нормы. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени — диглюкуронида. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [2].

Заболевание может сочетаться с семейным повышением активности щелочной фосфатазы кишечного происхождения. При

синдроме Жильбера наследственная недостаточность УДФГТ препятствует к нормальному токсического действия парацетамола, особенно при приеме его в больших дозах, так как он не связывается с глюкуроновой кислотой, а катаболизируется в системе цитохрома Р-450 с образованием токсического метаболита.

Эпизоды желтухи при нем возникают в течение всей жизни, она может усиливаться после интеркуррентных инфекций или после голодания, иногда сопровождается слабостью, тошнотой и часто неприятными ощущениями в области печени. При биохимии печени выявляется снижение содержания конъюгирующихся ферментов.

Гипербилирубинемия, вызванная нарушением конъюгации билирубина. Почти у каждого новорожденного на 2-5-й день жизни определяется незначительная переходная неконтролируемая билирубинемия (не выше 150 мг/л) — «физиологическая» желтуха. Она обусловлена возрастной незрелостью глюконилтрансферазной системы и исчезает обычно к 7-10-му дню. Степень желтушности у недоношенных детей обычно более значительна, держится дольше (до 4 недель). Повышение концентрации билирубина может достигать более 200 мкмоль/л, что создает опасность поражения мозга (билирубиновая энцефалопатия).

Длительная и значительно выраженная желтуха (до 2-4 месяцев) наблюдается при врожденном гипотиреозе. У девочек гипотиреоз встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Гипотиреоз препятствует нормальному созреванию глюконилтрансферазы. Уровень билирубина повышается до 220-340 мкмоль/л, желчные пигменты в моче не определяются, стул всегда окрашен. Подтверждением диагноза служит снижение уровня тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови при высоком уровне тиреотропного гормона и эффективности соответствующего лечения.

Могут встречаться как врожденные, так и приобретенные нарушения связывания билирубина, обусловленные нарушением активности глюконилтрансферазы (синдром Кригера-Найара, ингибирование глюконилтрансферазы лекарственными средствами).

При синдроме Кригера-Найара известны две формы заболевания: I типа — клинически тяжелая, обусловленная отсутствием глюконилтрансферазы; II типа — связанная с частичным ее дефицитом. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

При I типе уровень неконтролируемого билирубина достигает высоких цифр (более 250-340 мкмоль/л), что нередко вызывает

ядерную желтуху (дети чаще погибают в течение первого года жизни на фоне ядерной желтухи). При фототерапии уровень билирубина в сыворотке крови удается снизить почти на 50 %, этот метод можно применять и амбулаторно. В течение первого и второго десятилетия жизни в любой момент может развиваться энцефалопатия (ядерная желтуха).

При II типе синдрома Кригера-Найара уровень билирубина в крови ниже (между 80-200 мкмоль/л). Назначение фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут. при II типе вызывает существенное уменьшение билирубинемии (до 50 мкмоль/л в течение 2 недель). При I типе билирубин под влиянием фенобарбитала не снижается. Дифференцировать I и II типы синдрома Кригера-Найара можно, оценивая эффективность лечения фенобарбиталом путем определения фракций билирубина с помощью жидкостной хроматографии. При II типе уровень билирубина в сыворотке и доля неконтролируемого билирубина снижаются, а содержание моно- и диконъюгатов в желчи увеличивается. При I типе уровень билирубина в сыворотке крови не снижается, а в желчи выявляется преимущественно неконтролируемый билирубин. Гипербилирубинемия на фоне преобладающая в крови прямого билирубина. Нарушение экскреции билирубина в желчные протоки, независимо от того, обусловлено оно механическими или функциональными факторами, приводит к преимущественному развитию гипербилирубинемии в билирубинурии, связанной с повышением уровня прямого билирубина. Билирубин в моче является важнейшим признаком гипербилирубинемии, связанной с прямым билирубином. Желтуху, обусловленную гепатоцеллюлярным заболеванием, редко можно дифференцировать от желтухи, вызванной обструкцией внепеченочных желчных протоков, только на основании изменений в обмене билирубина.

Наследственная конъюгированная гипербилирубинемия (синдром Дубина-Джонсона, Ротора) проявляется умеренно выраженной желтухой, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. При ней нарушается транспорт билирубина и других органических анионов из печени в желчь. Обычные функциональные пробы не отличаются от нормы. Заболевание проявляется с 2-летнего возраста.

Синдром Дубина-Джонсона — семейная хроническая доброкачественная желтуха, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, характеризующаяся появлением темного пигмента в центрилобулярной области гепатоцитов («шоколадная печень»). Функциональ-

но при этом отмечается дефект билируновой экскреции билирубина, темного пигмента и порфиринов. В основе развития синдрома лежит ухудшение транспорта в желчь многих органических анионов, не относящихся к желчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортёрной системы канальца. В крови больных содержится 30–150 мкг в основном конъюгированного билирубина, причем больше диконъюгированного, чем моноконъюгированного. У больных нарушена экскреция копропорфирина — экскретируется преимущественно копропорфин I (в норме в моче содержится копропорфин III) и небольшое количество копропорфина D. При данном синдроме нарушается экскреция многих метаболитов, в том числе конъюгированного билирубина, его свободной фракции и йодированных красителей, но экскреция желчных кислот остается в норме. В биоптате в печеночных клетках выявляется накопление коричнево-черного пигмента в виде больших аморфных гранул, связанных с лизосомами. Синдром Дубина-Джонсона не сопровождается зудом, активность щелочной фосфатазы и уровень желчных кислот в сыворотке крови сохраняются в пределах нормальных значений. Диагностическое значение имеет задержка бром-сульфалеина, при этом после начального снижения концентрации красителя в сыворотке крови происходит повторное ее повышение, так что через 120 мин. она превышает концентрацию на 45-й мин. В основном проток при этом заболелания благоприятный. Контрастное вещество, введенное при внутривенной холангиографии, не концентрируется, но при сцинтиграфии экскреция лидофенина свидетельствует об отсутствии изменений печени, желчных протоков и желчного пузыря.

Синдром Ротора (СР) — идиопатическая семейная доброкачественная гипербилирубинемия с адекватным повышением конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Синдром Ротора сходен с синдромом Дубина-Джонсона, однако коричневый пигмент в гепатоцитах отсутствует, и конъюгированный билирубин крови состоит в большей степени из моноконъюгатов, чем диконъюгатов. Патогенез заключается в нарушении захвата не-конъюгированного билирубина гепатоцитами, изменении его глюкоронирования и выведении с последующим рефлюксом билирубина в кровь. Клинически СР проявляется хронической желтухой или субиктеричностью кожи и слизистых оболочек. Увеличена печенка и селезенка не наблюдается. В моче повышен общий уровень

копропорфирина, но не увеличена доля копропорфина I. Желчный пузырь при холестиографии визуализируется, а при бром-сульфалеиновой пробе вторичного повышения концентрации красителя не происходит. Причиной задержки бромсульфалеина при этом оказывается, скорее, не нарушение экскреции, свойственное синдрому Дубина-Джонсона, а нарушение поглощения препарата печенью. При исследовании лидофенином печени, желчный пузырь и желчные протоки не визуализируются. Проток благоприятный.

При гепатоплегиальном заболелании (гепатит, цирроз) нарушаются три основных этапа обмена билирубина — его поглощение печенью, связывание и экскреция. При этом экскреция представляет собой этап, ограничивающий скорость обмена билирубина, и обычно именно он нарушается в большей степени. В результате при этих заболеланиях преобладает гипербилирубинемия, обусловленная главным образом прямым билирубином [9].

Паренхиматозная желтуха чаще возникает при остром вирусном и токсическом гепатитах, хроническом гепатите, циррозе печени (билиарный цирроз при холестазе, стенозе желчных путей, при недостатке α-1-антитрипсина, муковисцидозе, болезни Вильсона-Коновадова, при тапектозении и непереносимости фруктозы). При повреждении печеночных клеток возникает сообщение между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которое желчь поступает в кровь и частично в желчевыводящие пути. Отек перипортального пространства также может способствовать обратному всасыванию желчи из желчных ходов в кровь. Набухшие печеночные клетки сдавливают желчные протоки, создавая механическое затруднение оттока желчи. Нарушаются метаболизм и функции печеночных клеток. Билирубинемия обусловлена преимущественно конъюгированным билирубином. В то же время в крови повышается уровень свободного билирубина, что связано со снижением таких функций гепатоцита, как захват, внутриклеточный транспорт свободного билирубина и его связывание в глюкурониды. Понижение в крови вместе с желчью желчных кислот обуславливает развитие холемического синдрома. Уменьшение поступления желчи в кишечник (сплохолия, ахолия) ведет к понижению образования метаболитов билирубина и их выделения с мочой и калом (следы стеркобилина), а также появлению симптомов ахолического синдрома. Насыщенный желтый цвет мочи обусловлен повышенным содержанием в ней конъюгированного билирубина (билирубинурия)

и уробилина, который недостаточно разрушается в печени после поступления в нее благодаря печеночно-кишечному крутообороту, попадает в общий кровоток и выводится почками (уробилинурия). Желтушность обычно имеет лимонный или красноватый оттенок. Печень увеличена. Функциональные пробы печени патологически повышены.

Желтуха наблюдается при нарушении оттока желчи (обтурационная или механическая) из-за атрезии желчных путей, обтурации их камнем, сдавления желчных путей опухолевым процессом, увеличенными лимфатическими узлами или спущенным желчи. Механическое препятствие оттоку желчи приводит к застою (внепеченочный вторичный холестаз) и повышению давления желчи выше 2,7 кПа (270 мм вод. ст.), расширению и разрыву желчных капилляров и поступлению желчи прямо в кровь или через лимфатические пути. Желтуха нарастает постепенно (за счет конъюгированного билирубина), иногда она бывает перемежающейся. В крови увеличивается содержание холестерина, желчных кислот, щелочной фосфатазы. Стул ахоличный (или частично), так как при ахолии не образуется стеркобилина, который исчезает и из мочи, выявляются билирубинурия (темная окраска мочи — цвета пива) и наличие желчных кислот в моче. Желтушность кожных покровов имеет зеленоватый или серо-зеленоватый оттенок. Обычно наблюдается кожный зуд. Холемический синдром характеризуется брадикардией и снижением артериального давления, токсическое действие желчных кислот на центральную нервную систему проявляется в виде повышенной утомляемости, нарушения сна, головной боли и др. При этом наблюдается расстройство кишечного пищеварения, что проявляется стеатореей, нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, токоферола, филлохинона) и развитием авитаминозов. Дефицит витамина Е приводит к прогрессирующей мозжечково-спинальной дегенерации (синдром Пермуттера). Отсутствие желчных кислот приводит к нарушению моторики кишечника, усилению гнилостных и бро fermentных процессов в кишечнике из-за снижения бактерицидных свойств желчи.

Чаще всего встречается у новорожденных атрезия желчных путей. Характерным медленным нарастанием уровня конъюгированного и неконъюгированного билирубина и постепенное обесцвечивание стула, увеличенная, плотная печень, быстрое повышение уровня щелочной фосфатазы, в то время как α -фетопротеин (в противосто-

жность гепатитам новорожденных) не определяется (реакция Оухтерлони). Типичны повышение концентрации холестерина в крови и нормальный или сниженный уровень сывороточного железа (в противоположность паренхиматозной желтухе).

Семейный доброкачественный возвратный холестаз — синдром Ааленеса-Саммерсиппа-Тигструпта (холестаз норвежский) — холестаз с лимфатическими. В патогенезе его имеет значение гипоплазия лимфатических сосудов печени и других органов. Клинически заболевание проявляется признаками холестаза уже в neonatalном периоде. Затем холестаз самостоятельно уменьшается, рецидивирует у взрослых. Типичны гепатомегалия и нарушение функций печени, дефицит жирорастворимых витаминов. Медленно развиваются лимфатические отеки. Дифференциальный диагноз синдрома Ааленеса проводится со всеми синдромами холестаза и врожденных лимфатических отеков (синдромы Вебера-Смита, Милроя).

Злокачественный семейный холестаз (болезнь Бойлера + синдром Каснтон-Юберта) проявляется на первом году жизни желтухой, которая самостоятельно разрешается через несколько недель или месяцев. Затем интенсивность желтухи нарастает, присоединяется сильный зуд. Печень и селезенка существенно увеличиваются. Присоединяется геморрагический синдром из-за поражения паренхимы печени. Эхографически печень выглядит плотной (напоминает цирротическую), в просвете желчного пузыря наблюдается густой застой. Прогноз заболевания неблагоприятный.

Холестатический синдром может наблюдаться у детей при холангиохолистах, когда к признакам нарушения оттока желчи присоединяются симптомы бактериальной инфекции (лихорадка, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы, повышенная СОЭ). У детей раннего возраста холангиохолит может быть осложнением тяжелых энтеритов, оперативных вмешательств на кишечнике, механических препятствий оттоку желчи (камни, стриктуры, глистные инвазии и др.) (табл. 6).

Таблица 6
Дифференциально-диагностические критерии желтух у детей

Признак	Синдром Крелиера-Найбара	Синдром Жильбера	Синдром Меллен-Грата	Синдром Дубина-Джонсона	Синдром Ротора	Физиологическая желтуха новорожденных
Возраст манифестации	Неонатальный	В течение всего детства	Пубертатный период	10-25-е годы жизни	От рождения до пубертатного периода	2-3-й день жизни
Половая принадлежность	Нет	Андротропия	Андротропия	Андротропия	Андротропия	Нет
Основной симптом	Ядерная желтуха	Субгемолитическая ретикулолиз	Вялость, диспепсия, пигментация по типу пелю	Диспепсия, сыпь, ангиома, желто-белые пятна	Как при синдроме Дубина-Джонсона	Легкая иктеричность, сыпь, желто-белые пятна
Течение желтухи	Средней тяжести, часто протесерирующееся	Постоянное или интермиттирующее	Постоянное или интермиттирующее	Постоянное или интермиттирующее	Постоянное или интермиттирующее	Исчезает в течение ближайших 10 дней
Гематологические данные	+/-	-	-	+++	+/-	-ИЛИ+/-
Синдромы	-	+ИЛИ-	-	-ИЛИ+	-	-
Биохимические данные	Желчные пигменты, перинотальный фиброз	Без изменений	Темно-коричневый мезокератинный пигмент	Темно-коричневый трубчатый пигмент в печени	Без изменений	Без изменений
Общий билирубин	<200 мкг/л	<80 мкг/л	<80 мкг/л	<100 мкг/л	<100 мкг/л	100 мкг/л
Альбумин	>90 %	>70 %	>70 %	50 x 50%	50 x 50%	>90 %
Непрямой, конъюгированный		<30 %	<30 %			
Билирубин	-	-	-	-ИЛИ+/-	-ИЛИ+/-	-
Уробилиноген	-	+	+/++	+	+/+	-
Холестерин	Норма	Норма	Норма	Орталит, гиперлипидемия	Берущиеся	Норма

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ЖЕЛТУХАХ

1. Определить тип гипербилирубинемии – конъюгированная или неконъюгированная.
2. При неконъюгированной гипербилирубинемии определить этиологию заболевания.
3. При конъюгированной гипербилирубинемии решить с чем она связана – с холестазом или печеночно-клеточной патологией.

Необходимо выяснить: данные анамнеза – наследственная отягощенность, гемолитическая, контакт с инфекционными болезнями, гепатотропными ядами, прием лекарств, зуд кожи, боли в животе и др.; объективное обследование – позволяет в большинстве случаев разграничить эти желтухи.

В случаях холестаза (за исключением внутриклеточного) характерны зуд, повышение содержания в крови прямого билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы. При желтухах с синдромом холестаза состояние желчевыводящих путей уточняется с помощью ультразвука. Наряду с оценкой состояния внутри- и внепеченочных желчных протоков, можно диагностировать диффузную патологию и очаговые дефекты в печени (абсцессы, кисты, опухоли), холангиты, асцит (не менее 100 мл), расширение портальной вены, патологично поджелудочной железы и др. Однако при ранней или частичной обструкции общего желчного протока у части больных расширени его отсутствует, что не позволяет установить причину желтухи. Исследование затруднено при циррозе печени, склерозирующем холангите, асците, ожирении и метеоризме.

Активность ферментов сыворотки крови может указывать на нарушение целостности цитоплазматической мембраны гепатоцитов (повышение активности АСАТ, АЛАТ, фруктозоомон- и фруктозо-бифосфат-альдозазы и др.) и их митохондриаль (повышение активности глутаматдегидрогеназы, уростиназы) или повреждение лизосом (рибонуклеазы, аспинаминопиридазы, катепсина), а также свидетельствовать о дефекте секреторной (понижение активности холангестерина) или экскреторной (повышение активности щелочной фосфатазы) функции печени. Степень повышения активности митохондриальных и лизосомальных энзимов коррелирует с тяжестью поражения печени. При анализе результатов лабораторного исследования необходимо иметь в виду, что для объективной желтухи

характерно увеличение содержания циточной фосфатазы более чем в 3 раза, а гипертрансаферазemia не превышает нормы более чем в 5 раз. Комбинированная томография информативна для диагностики холестаза и более информативна в оценке состояния паренхимы печени, а также при наличии асциты, метеоризма, чем ультрасонография. Гипербилирубинемия, вызванная нарушением конъюгации билирубина. Чрезкожная функциональная биопсия печени позволяет диагностировать острые и хронические гепатиты, гепатозы, циррозы печени, первичную или метастатическую опухоль. Еще большую диагностическую ценность биопсия имеет при использовании лапароскопии с помощью волоконной оптики, при которой дополнительно визуально оценивается состояние желчного пузыря, печени и печеночной капсулы, селезенки, брыжейки и др. При необходимости используются внутривенная холангиография, транспеченочная холангиография, радионуклидная динамическая гепатохолестистосцинтиграфия.

Лекарственные поражения печени

Таблица 7

Тип реакции	Особенность	Токсичное вещество или препарат
Некроз зоны 3	Зависимость от дозы, поражение органа нестойкость	Четироксиприпастид, углекислый, паракетамол, галотан
Митохондриальная цитопатия	Развивается у детей новорожденных синдром Рейса, синдром	Вальпроат натрия
Ступенчатый	Длительный Т, синдром	Перексиды, амидолатон
Острый гепатит	Мостовидные некрозы, острый активный гепатит	Метилдофа, клозапин, талитин, актононал
Аллергические реакции	Часто сопровождается зудом, зудом	Сульфалламиды, хинин, аспирин
Фиброз	Портальная гипертензия, синдром	Метотрексат, винилтиорид, витамин А
Холестаз		
Канальцевый	Зависим от дозы, обратимый	Половые гормоны
Паренхиматозно-канальный	Обратимый «обструктивный» желтуха	Хлорпромазин, эритромицин, нитрофурантоин, азитромицин
Дуктальный	Связь с возрастом. Почечная недостаточность	Бензоксипрофен

Описание табл. 7

Тип реакции	Особенности	Токсичное вещество или препарат
Сосудистые реакции		
Веноокклюзионная болезнь	Зависима от дозы	Облучение, цитостатические препараты
Расширение синусов и пельоз	-	Азатиоприн, половые гормоны
Обструктивная желтуха	Тромбоз	Половые гормоны
Обструкция воротной вены	Тромбоз	Половые гормоны
Биллярные реакции		
Склерозирующий холангит	Холестаз	Флуокетин при лечении в печеночную энцефалопатию
Судороги и застой желчи в желчном пузыре	Желчная колика	Цифтраксон
Неаллергические реакции		
Фокальная подпеченная гиперлипидемия	Носит доброкачественный характер. Вызывается как обильное употребление	Половые гормоны
Аденома	Может развиваться, обильно наблюдается репрессия	Половые гормоны
Гепатосклерозированная карцинома	Встречается очень редко. Течение относительно доброкачественное	Данарол, половые и анаболические гормоны

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Внутриутробные инфекции

При многих врожденных или внутриутробных инфекциях (ВВИ) ведущим синдромом является синдром «желтухи» (гепатит) [3]. Кроме этого, при врожденных инфекциях встречается разнообразная неврологическая патология, значительная частота врожденных пороков развития (ВПР). Наибольшим тератогенным потенциалом обладают вирусы краснухи, цитомегаловируса, простого герпеса.

Для обозначения групп ВВИ со сходными клиническими проявлениями используется аббревиатура TORCH:

- Т - токсоплазмоз;

- О - другие (other) инфекции (сифилис, хламидиоз, гепатиты А и В, энтеровирусные болезни, листериоз);

- К - краснуха (rubella);

- С - цитомегаловирусная инфекция (сytomegalia);

- Н - герпесвирусная инфекция (herpes);

Термин «TORH-синдром» используется при выявлении у новорожденного ребенка неспецифических симптомов - задержки внутриутробного развития, желтуха, гепатоспленомегалия, экзантема, нарушения функций ЦНС.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Возбудителем ЦМВ-инфекции является герпесвирус 5-го типа, относящийся к β -герпесвирусам. Вирус цитомегалии - наиболее распространенный возбудитель врожденных инфекций у детей. Вирус тропен к эпителиальным клеткам (особенно к эпителию слюнных желез и почечных канальцев).

Источником ВУИ цитомегаловирусной этиологии является мать, переносившая во время беременности ЦМВИ.

Пути инфицирования:

- внутриутробный (трансплацентарный, восходящий);
- интранатальный.

При первичной инфекции у матери в 50 % случаев развиваются манифестные формы врожденной инфекции и в 15 % случаев - гибель ребенка [6]. При обострении бессимптомные формы ЦМВ-инфекции, а риск инфицирования составляет около 2 %.

Кишечная карцинома

Резидуальная форма врожденной ЦМВ-инфекции регистрируется при заражении плода в первые 28 недель беременности.

Характерными клиническими проявлениями являются множественные пороки развития ЦНС, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и слуха.

Острая форма развивается при заражении плода в сроке гестации более 28 недель. Характерно генерализованное поражение различных органов, но может встречаться и изолированная патология.

Клиническим синдромом комплексом генерализованной формы являются: дефицит массы тела, желтуха, геморрагический синдром, гепатоспленомегалия, поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы.

Желтушная окраска кожи и слизистых оболочек появляется у 50-80 % больных в первые дни жизни, и нарастает в течение двух

недель с последующим медленным и волнообразным уменьшением, длительностью от 1 до 6 месяцев.

Особенность ЦМВ-гепатита - присоединение холестатического синдрома. Определяется гепатомегалия, реже спленомегалия, изменение цвета мочи и кала. Отличается умеренное увеличение активности аминотрансфераз до 1,5-2 норм и щелочной фосфатазы до 2-3 норм, гипербилирубинемия за счет прямой фракции. Поражение клеток костного мозга при ЦМВ-инфекции вызывает усиленный гемолиз эритроцитов и клиника напоминает гемолитическую болезнь новорожденных, характеризующую желтуху или застоявшуюся физиологическую желтуху. При этом моча и кал имеют обычную окраску, в биохимическом анализе - гипербилирубинемия за счет непрямой фракции и наличия нормальных показателей аминотрансфераз.

При интранатальном инфицировании ЦМВ может встречаться поражение гепатобилиарной системы в виде цирроза печени с атрофией внепеченочных желчных протоков (АВЖП), связанной с анормальным морфогенезом желчных протоков.

Характерной особенностью АВЖП является следующее:

- появление желтушности кожи на 2-3-е сутки жизни;
- отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим увеличением размеров печени и изменением ее консистенции от эластичной до плотной;
- повышение биохимических маркеров холестаза, в том числе ГГТ, отсроченное и умеренное повышение аминотрансфераз (АЛТ, АСТ);

- отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ натощак или его визуализация в виде тая.

При развитии цирротических изменений выявляются увеличение живота в объеме с выраженным венозным рисунком («голова медузы») и признаки асцита (наличие свободной жидкости в брюшной полости).

Хроническая форма ЦМВ-инфекции развивается как исход острой ЦМВИ, возможно и как вариант первично-хронического процесса. Характеризуется данной формой длительным течением с периодическими обострениями. У 50 % больных хронической формы развивается гепатит, при котором выявляется увеличение и уплотнение печени, увеличение селезенки, повышение активности аминотрансфераз, развитие гипо- и диспротеинемии. Возможно

формирование цирроза печени. Кроме поражения печени при врожденной ЦНВ-инфекции встречаются поражения ЦНС и других органов (рис. 1).

Клинические проявления поражения ЦНС (очаговая симптоматика, микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты при нейросонографии и др.); поражение печени (гепатит) или затихшая желтуха; геморрагический синдром (тромбоцитопения, анемия, экзантема); недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития

Анализ анамнестических данных (мониторинг беременности, заболевания во время беременности у матери, выявление маркеров ЦМВ-инфекции, выявление беременности, отклоненной акушерско-гинекологической анамнез матери (выкидыши, мертворождения, фетоплацентарная недостаточность и др.)	Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции (серологические диагностика ИФА – Ig M, в том числе к предраннему антигену Ig G, а повторным обследованном через 1 месяц (желательно в одной и той же лаборатории с использованием одинаковых методик и реактивов, ПЦР – выявление ДНК в крови или других биологических жидкостях)
---	--

Рис. 1. Лабораторные критерии диагностики врожденной ЦМВ-инфекции

Диагноз подтверждается в следующих случаях:

- при обнаружении ДНК ЦМВ в крови (спине, моче, ликворе);
- обнаружении Ig M (в том числе к предраннему антигену), титр Ig G у ребенка превышает в 4 раза материнского, низкая avidность Ig G увеличение титра, Ig G в динамике.

Этиотропная терапия ЦМВ-инфекции

1. Вирцицидные препараты – анормальные нуклеозиды (панцикловир (цимивен), фоскарнет, инозин пранобекс).
2. Иммуноглобулины – цитотект, неоцитотект.
3. Интерфероны – реферон, реалдирон, интерферон ЕС-липики. Интерфероны используют только в комплексе с вирусцидными препаратами и иммуноглобулинами [5].

Индукторы интерферона – неовир, миферон, циклоферон, ламисин, кагоцел. Назначаются в качестве стартовой терапии в комплексе с вирусцидными препаратами при легких и среднетяжелых формах, а также поддерживающей терапии после курса вирусцидных препаратов и интерферонов.

Врожденная герпетическая инфекция

Возбудителем врожденной герпетической инфекции является вирус простого герпеса I и II типа, относящийся к Alpha herpesviridae, по биологическим свойствам близок к вирусу ветряной оспы.

Частота внутриутробной ИГГ составляет 1:2,5 на 15 тыс. новорожденных. В антенатальном периоде заражается 5 % детей, 95 % – в интранатальном периоде. Возможно до 3 % случаев постнатальное заражение (при непосредственном контакте с матерью или медперсоналом).

Клиническая картина:

При антенатальном инфицировании регистрируются следующие:

- гибель плода, мертворождение;
- пороки развития (микроцефалия, гидроцефалия, хориоретинит);
- врожденная герпетическая инфекция, часто генерализованная форма с проявлениями менингоэнцефалита, гепатита, пневмонии, поражением желудочно-кишечного тракта, органов зрения.

При интранатальном инфицировании ИГГ протекает в виде локализованной формы, генерализованной формы и менингоэнцефалита. Клинические симптомы появляются при этом через 3–14 дней после рождения. Локализованная форма характеризуется появлением множественных везикулярных высыпаний на коже, слизистых оболочках полости рта, глаз. Желтуха развивается вследствие тяжелого гепатита, даже в некоторых случаях с развитием острой печеночной недостаточности. ИГГ может быть и причиной стойкого неонатального холестаза. Клиническая картина врожденной герпетической инфекции характеризуется полиморфизмом и требует обязательного лабораторного подтверждения (рис. 2).

Подтверждается диагноз ИГГ при выделении вируса и ДНК ВГП I или II типов в биологических материалах; наличие Ig M, низкого титра Ig G и увеличение титра Ig G в 4 и более раз.

Клинические проявления (мультисистемное поражение с развитием энцефалита, тяжелого гепатита, везикулярные высыпания, интерстициальная пневмония (респираторный дистресс-синдром), нефрит, геморрагический синдром)

«Герпетический» анамнез близкого окружения ребенка, акушерский анамнез матери	<p>Лабораторная диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вирусологический метод выявления «золотым стандартом» (выделение вируса из крови, ликвора, содержимого везикул); - серологический метод: ИФА определение антител Ig M и Ig G, низкая avidность Ig G (менее 30 %); - ПЦР - выявление ДНК в крови, ликворе и других биологических материалах
---	---

Рис. 2. Лабораторные критерии врожденной герпетической инфекции

Этиотропная терапия врожденной герпетической инфекции:

1. Вироцелительные препараты – антимитотические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), нисини препараты.

2. Интерфероны – виферон, генферон лайт, кинферон, реаферон. Реальдирон, роферон, интрон вводят внутримышечно при генерализованных формах ИПГ и энцефалите.

3. Индукторы интерферона – неовир, ридостин, циклоферон, амиксин и другие, применяются при локализованных формах.

4. Иммуноглобулины для внутривенного введения – пентаглобин, интраглобин, октагам и другие, назначают при генерализованных и тяжелых формах ИПГ.

Энтеровирусные заболевания

Энтеровирусы коксаки ЕСНО могут быть причиной острых энтеровирусных инфекций и ВУИ при трансплацентарном пути заражения.

При врожденной энтеровирусной инфекции развивается системное вирусное заболевание, при котором часто развивается тяже-

лый гепатит с острой печеночной недостаточностью. Желтуха обычно появляется с первых дней, иногда на 7-й день жизни; может быть умеренной и ярко выраженной. Печень увеличена и уплотнена, определяется спленомегалия.

Лабораторными критериями энтеровирусного поражения печени является значительное повышение уровня печеночных аминотрансфераз, тяжелая коагулопатия, увеличение содержания прямого билирубина.

Для ЕСНО вирусных поражений характерно в клинической картине синдрома менингита, а при инфекции, вызванной вирусами коксаки, – миокардит или сердечная недостаточность.

Лабораторная диагностика энтеровирусных заболеваний основывается на вирусологическом подтверждении (смазвы из носоглотки, фекалий, ликвора) выделение РНК энтеровирусов из биологического материала методом ПЦР. Большое значение в постановке диагноза имеет серологическое исследование в парных сыворотках (РСК, РТГА, РН) – нарастание титра специфических антител в 4 раза и более.

Вирусные гепатиты А, В и С

Вирусный гепатит А вызывается РНК – содержащим вирусом из семейства энтеровирусов. ГА преимущественно болеют дети. Удельный вес заболеваемости детей в возрасте до 14 лет составляет более 60 %. Но дети первого года жизни гепатитом А практически не болеют из-за наличия трансплацентарного иммунитета, полученного от матери. Однако редко ГА может встречаться у новорожденных и развиваться в случае инфицирования матери за 1–2 недели до родов [8]. По данным I.C. Watson и других ученых, в клиниках отмечаются наличие неспецифической диареи, а картини гепатита нет.

Врожденный вирусный гепатит В. Частота развития антенатального гепатита В находится в прямой зависимости от наличия НВсAg в крови матери, заболевшей ВГВ в III триместре беременности, или хронического гепатита В.

Вертикальное инфицирование ВГВ в неонатальном периоде протекает в двух следующих вариантах:

- 1) персистентная малосимптомная инфекция с формированием хроническо-хронического гепатита В;
- 2) резко в виде манифестной острой цитолитической инфекции.

При развитии первого варианта клиническая картина в первые дни жизни в виде умеренного гепатомегаличного синдрома и незначительной печеночно-клеточной гиперферментемии.

При манифестной форме с рождения появляется выраженная желтуха, которая сохраняется от 2 недель до 3 месяцев. Отмечаются с первых дней жизни темная моча и светлый кал. Печень плотная, выступает из-под края реберной дуги на 3–5 см. Спленомегалия не выражена. Частым проявлением врожденного гепатита В является геморагический синдром.

Лабораторным критерием диагностики служат высокие содержания общего билирубина с преобладанием конъюгированной фракции, повышение активности АЛТ в 3–5 раз, снижение протромбинового индекса до 50–30 %. Решающее значение имеет обнаружение маркеров ВГВ (HBs Ag, HBeAg, анти-HBeAg, M) у матери и ребенка, выявление ДНК ВГВ в сыворотке крови.

Гепатит С не является причиной поражения печени в neonatalном периоде, так как вертикальный путь передачи отмечается крайне редко.

Вирусные гепатиты у детей старшего возраста

Вирусный гепатит А составляет 20–25 % случаев манифестных форм гепатитов в развитых странах и 70–80 % – в развивающихся.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные всеми формами острого инфекционного процесса. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют большие фекально-оральных и бессимптомными формами. Субклинические формы ВГА составляют у детей до 2 лет – 90 %, до 10 лет – 50 %, более 10 лет – 30 %. Заболевание встречается спорадически или в виде эпидемий и передается фекально-оральным путем. Инфицирование происходит при употреблении зараженной воды и пищи, иногда контактно-бытовым путем. Описаны крупные эпидемии, распространяющиеся водным и алиментарным путем. Парентеральный путь передачи встречается исключительно редко – при трансфузии крови от донора в периоде инкубации инфекции. Сезонность – осенне-зимняя.

Наиболее часто заражаются дети в возрасте 3–10 лет, к группам повышенного риска относят лиц из организованных коллективов. Инфицирование взрослых чаще происходит при контакте с зараженными людьми.

Клиника. Инкубационный период – 7–50 (чаще 15–30) дней. Для острого гепатита А обычно характерно легкое течение, особенно у детей. Начальный (преджелтушный) период продолжается 4–7 дней, обычно характеризуется гриппоподобным, реже диспепсическим или астеновегетативными вариантами клинических проявлений. Смешанный вариант начала болезни проявляется признаками нескольких синдромов. Уже в преджелтушный период наблюдается увеличение печени, плотная, болезненная печень, нередко увеличена селезенка. За 2–3 дня до появления желтушности склер и кожных покровов отмечается потемнение мочи, обесцвечивание кала.

Желтушный период проявляется желтушностью склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи. Интенсивность желтухи нарастает быстро и в большинстве случаев в течение недели достигает максимума. Цвет мочи становится все более темным. Испражнения – бесцветными. С появлением желтухи при ВГА самочувствие улучшается, уменьшаются симптомы преджелтушного периода. Температура тела в желтушном периоде обычно нормальная. Выделяется увеличение, уплотнение и повышение чувствительности края печени, положительный симптом Ортера. У 15–50 % больных печенки, положительный симптом Ортера. У 15–50 % больных пальпируется край селезенки. Характерна брадикардия. АД нормальное или несколько снижено.

Циклическое течение ГА наблюдается примерно в 90–95 % случаев, в 5 % и более инфекционный процесс приобретает волнообразный характер в виде одного или двух обострений (обычно в течение 1–3 месяцев от начала болезни, иногда и позднее). Обострения проявляются усилением признаков, характерных для релаксационного периода. При этом общее состояние после улучшения вновь ухудшается, исчезает аппетит, усиливается неприятные ощущения в области печени, темнеет моча, обесцвечивается кал, нарастает интоксикация, желтушность кожи, повышается активность ферментов. Заболевание, как правило, заканчивается выздоровлением.

Результаты ВГА встречаются крайне редко, в основном у детей (0,6–5 %). Рецидив возникает через 30–90 суток. По клинической картине и биохимическим показателям рецидив напоминает первую атаку. Активность сывороточных трансаминаз не снижается до нормы и в межрецидивный период. В крови выявляются анти-HAV-IgM, в кале – HA-Ag. Возможны бессимптомные рецидивы – повышение активности аминотрансфераз, появление патологических показателей осадочных проб, положительных качественных реакций мочи на

уробилин и желчные пигменты при отсутствии клинических признаков ухудшения. Рецидив может длиться несколько месяцев, после чего обязательно наступает выздоровление. Иногда рецидив может сопровождаться артралгией, васкулитом и кристаллоурической.

Прогноз при ВГА хороший. Несмотря на возможность затяжного течения и рецидивов, обычно наступает полное выздоровление. Однако НАУ может играть роль пускового фактора в развитии хронического аутоиммунного гепатита I типа у лиц с генетической предрасположенностью (наличие дефектов в системе Т-клеток супрессора-индукторов). Также возможен нефротический синдром с отложением иммунных комплексов и развитием мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита.

Серологическая диагностика:

- 1) НАУAg («фекальный») — до конца 1-й недели желтухи;
- 2) НАУ-РНК — то же (иногда до 2-3 недель);
- 3) анти-НАУ IgM — в остром периоде;
- 4) анти-НАУ IgG — в периоде реконвалесценции (протективные агента);
- 5) ПЦР диагностика — выделение РНК НАУ.

Вирусный гепатит E

HEV-РНК-содержащий вирус размером 32-34 нм, не покрытый оболочкой. Относится к группе калицивирусов. Вирус трудно выделить из фекалий.

Эпидемиология. Источники инфекции — больные острым ГЕ, преимущественно безжелтушной или субклинической формой. Соотношение манифестных и субклинических форм у взрослых — 1:29, детей — 1:13. Заболевание передается обычно через загрязненные фекалиями воду или пищевые продукты. Возможен вертикальный путь передачи (от матери плоду).

Характерны вспышки с высоким уровнем заболеваемости в районах с неудовлетворительным водоснабжением. ГЕ распространен в регионах тропического и субтропического пояса. Поражает молодых людей в возрасте 15-30 лет, преимущественно мужчин, редко встречается у детей.

Клиника. Инкубационный период при заражении через кровь — 22-46 суток, при фекально-оральном заражении — 34-46 суток. Клинически напоминает гепатит А. Начало заболевания острое. В начальном периоде лихорадочная реакция не выражена. Чаще беспо-

ков обща слабость, отсутствие аппетита, тошнота. Всегда имеется болевая синдром в виде ноющих болей в правом подреберье и эпигастрии вследствие значительного увеличения печени (возможно до пупка), как ни при одном из других ВГ. Продолжительность начального периода — 5-6 дней. У 100 % больных возникает желтуха и отсутствуют внепеченочные проявления. С появлением желтухи синдром общей интоксикации не уменьшается, что отличает ГЕ от ГА. В неосложненных случаях желтушный период длится 2-3 недели. Заболевание может протекать с явлениями холестаза. Хронизации процесса не происходит.

Серологическая диагностика:

- 1) HEV-РНК (ПЦР) — в конце инкубации и ранние сроки заболевания;
- 2) анти-HEV IgM (на 10-12-й день болезни);
- 3) анти-HEV IgG — после перенесенного ГЕ, иммунитет не достаточно устойчив;
- 4) ПЦР диагностика — выделение РНК HEV.

Вирусный гепатит В

Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству гепаднавирусов. Впервые белковая частица вируса гепатита В была открыта и выделена В.С. Вильберг в 1965 г. из крови абортенгов Австралии и получила впоследствии название «австралийский антиген» (HBsAg). Позже сам вирус был описан Дейном и получил название «частица Дейна». Вирус гепатита В состоит из нуклеокапсида, содержащего двухцепочечную ДНК, HBc (core) Ag, HBsAg, HBxAg и поверхностного слоя, включающего в себя HBsAg. Ко всем антигенам вируса в организме человека вырабатываются антитела. ДНК вируса гепатита В, его антигены и антигена, которые появляются в результате сероконверсии, являются достоверными маркерами ВГВ как в острый, так и хронический период.

Эпидемиология ВГВ. Восприимчивость очень высокая, так как контактированность вируса ГВ велика, в 100-1000 раз больше, чем у вируса иммунодефицита человека. Источником инфекции являются больные как манифестными, так и всеми бессимптомными формами ОГВ и ХГВ, носители HBsAg, больные вирусным циррозом печени и ЦДК, а также внепеченочными заболеваниями, сопровождающимися вирусемией ГВ. Механизм заражения ГВ — парентеральный. Выделяют естественные пути передачи ВГВ (вертикальный — от ма-

тери к ребенку (перинатальный); горизонтальный – при половых контактах с инфицированным человеком, передача через предметы обихода) и искусственные (при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек) – переливание крови, медицинские манипуляции, внутривенное введение наркотиков, через бытовые предметы (зубные щетки, ножницы, мочалки).

Клиника. ВТВ относится к медленным инфекциям, для которых характерно длительное персистирование с нережимными латентным исходом. Вирус ГВ обладает онкогенной активностью, вызывая не только ГЛК печени, но и рак других органов, лейкоз. Высокое носительство сывороточных маркеров среди тех, у кого отсутствуют указания в анамнезе на острый гепатит В, свидетельствует о высокой частоте субклинического течения. Субклиническая и безжелтушная формы заболевания более склонны к хронизации, чем протекающие с желтухой. Чем острее и ярче первая атака, тем менее вероятно развитие хронических последствий. Клиническое течение ОВТВ у детей более тяжелое, чем гепатита А и С, однако общая картина при этих заболеваниях сходная.

В продольном периоде, помимо астеновегетативного и диспепсического вариантов, возможно появление артралгий или признаков иммунокомплексного заболевания: лихорадки, крапивницы, в редких случаях у детей папулезного акродерматита, симметричного вовлечения мелких суставов. Эти синдромы появляются за неделю до развития желтухи и может возникнуть как при желтушной, так и безжелтушной форме болезни, а также при хроническом гепатите В. В желтушный период состояние больного ухудшается, усиливается интоксикация. Возможно повышение температуры до субфебрильных цифр, геморрагический синдром. Желтушный период чаще составляет 2–6 недель.

ВТВ может запускать развитие аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний.

Серологическая диагностика: Диагноз ОВТ подтверждается наличием в крови большого НВу-ДНК (ПЦР), антигенов ВГ – НВсAg и НВсAg, а также антител – анти-НВсAg IgM и анти-НВс суммарных (ИФА). Однако существуют вирусы-мутанты ВТВ и тогда, в отличие от «диких» штаммов, в крови могут отсутствовать НВсAg или НВсAg (при наличии ДНК). ПЦР диагностика – выявление НВу-ДНК.

Вирусный гепатит D

Вирус гепатита D был открыт в 1977 г. M. Rizzetto. HDV представляет очень маленькую частицу (36 нм), которая содержит РНК без оболочки – «голый вирус». HDV высоко контагиозен, не способен к самостоятельной репликации, но может реплицироваться и вызывать инфекцию в присутствии вируса HBV.

Заражение HBV и HDV может произойти одновременно (ко-инфекция), либо HDV может поражать хронического носителя HBsAg или больного ХГВ, вирусным ЦП, ГЛК как исходом ВТВ (суперинфекция).

Эпидемиология. Источники инфекции общие с ВТВ, механизм передачи ВТД аналогичен ВТВ, но заражающая доза существенно меньше. Пути передачи ВТД совпадают с ВТВ.

Клиника. ОВТД чаще всего развивается при HBV-коинфекции. По сравнению с ОВТВ, заболевание отличается следующими:

- более выраженной интоксикацией, высокой лихорадочной реакцией и длительным субфебрилитетом;
- более частым появлением полиморфной сыпи, геморрагического синдрома, суставных болей;
- увеличением селезенки, более плотной консистенцией печени;
- длительным желтушным периодом болезни, двухфазным течением болезни (1-я волна обусловлена ВТВ, 2-я – ВТД);
- более высокими показателями трансаминаз и низким АЛТ;
- иногда может отмечаться двухфазный подъем активности трансаминаз (второй пик обусловлен HDV);
- чаще наблюдаются фульминантные формы (6–26 %), приблизительно треть случаев фульминантного гепатита В вызвана сопутствующей HDV-инфекцией.

Хронизация так же часто, как и при ВТВ – 10 %. При коинфекции острый гепатит D обычно разрешается самостоятельно, так как HDV не может сохраняться при преобладающей HBsAg-емии, отдаленный прогноз благоприятный.

При HDV/HBV-суперинфекции клинически манифестный острый гепатит наблюдается намного реже, чем при коинфекции. Однако, если имеется данная форма, то часто отмечаются тяжелые и даже фульминантные формы с резко выраженными симптомами интоксикации, анорексией, геморрагическим, у 82,3 % – отечно-асцитическим синдромом, болями в правом подреберье, с повторными

водами обострения, иногда представляющими по тяжести первую. Летальность составляет около 11 %.

В части случаев происходит только повышение активности сывороточных трансаминаз без клинических проявлений. При возникновении рецидива у носителей НВУ всегда необходимо иметь в виду возможность НДУ-инфекции.

Часто НДУ-суперинфекция приобретает хроническое течение и приводит к ускоренному развитию цирроза. Возможна реактивация НДУ и НДУ-вирусами. При сохранении НВУ-вируса прогноз хуже, так как это способствует распространению НДУ из клетки в клетку и может тем самым усилить его патогенное действие. Оконечный эффект ВТД оспаривается. У носителей НВсAg при инфицировании НДУ первичный рак печени встречается реже, что, возможно, объясняется подавлением НВУ или быстрым прогрессированием гепатита В и гибелью больного от ЦТ еще до развития рака (табл. 8).

Серологическая диагностика ОВТД

Таблица 8

Маркер	Конфликтация	Суперинфекция
НВсAg	±	+
Анти-НВс IgM	+	±
Анти-НВс IgG	-	+
НВсAg	+	±
НД-Аг	+	+
Анти-НДУ IgM	+	+
НВУ-ДНК	±	±
НДУ-РНК	+	+

Вирусный гепатит С

НСУ – вирус размером 50–60 нм, открыт в 1989 г. группой исследователей под руководством М. Нойфилд. Содержит одну цепочку РНК, покрыт оболочкой. НСУ имеет отдаленное родство с семейством флавивирусов.

Эпидемиология. Источники инфекции – больные острой и хронической формами НСУ-инфекции. Механизм заражения и группы риска те же, что и при ВТВ. При этом заражающая доза для ВТС в не-

сколько раз больше, чем для ВТВ. В отличие от ВТВ, естественные пути распространения вируса ГС имеют меньшее значение. Внутри-семейное распространение происходит редко, среди контактных братьев и сестер около 4 %. Тем не менее есть опасность инфицирования всех членов семьи. Это подтверждается выявлением у зараженных членов семьи одного и того же штамма вируса.

Искусственные пути инфицирования преобладают при ВТС. До недавнего времени наиболее часто причиной инфицирования ВТС являлись гемотрансфузии, трансфузии компонентов крови. Приблизительно 1,2–4,8 % доноров являются носителями вируса гепатита С. До 1964 г. концентраты факторов свертывания были заражены НСУ. В результате почти 100 % больных гемофилией оказались в этот период НСУ-положительными.

Острый гепатит С. ВТС – медленная инфекция, веходем которой является развитие латентного ХГС с длительным прогрессированием в ЦТ и ГЦК. В 85 % случаев острой НСУ-инфекции наступает хронизация, лишь у 15 % инфицированных НСУ возможно спонтанное выздоровление. Течение острого ВТС в основном полностью бессимптомное. Острая фаза, как правило, остается нераспознанной. Она может быть диагностирована лишь по повышенной активности трансаминаз и положительными результатами исследования на маркеры ВТС.

Для безжелтушных и начального периода желтушных (желтуха – лишь у 20–25 %) форм ВТС характерны астеновегетативный и диспептический синдромы. Клиническая симптоматика скудная. Жалобы обычно выражены нерезко: слабость, вялость, быстрая утомляемость, ухудшение аппетита, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. В желтушном периоде признаки общей интоксикации незначительны. Проявления желтухи минимальны. Возможно слабо выраженное увеличение печени. Клинически манифестный ОГС в 75–85 % случаев протекает в легкой, реже – в средней форме.

ОВТС способствует развитию аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний, может осложняться апластической анемией, агранулоцитозом и периферической нейропатией. При хронизации процесса могут формироваться различные висцеральные заболевания.

Серологическая диагностика:

- 1) HCV-РНК в печени и сыворотке (ПЦР) – возможно с 3-4-го дня после инфицирования;
- 2) анти-HCV IgM (ИФА) – обычно на 2-10-й неделе заболевания, у некоторых больных через 1-6 месяцев после начала заболевания;
- 3) анти-HCV IgG (ИФА) – появляются после перенесенного ОГС, могут сохраняться длительно;
- 4) ПЦР диагностика – выделение РНК HCV.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алажиль, Д. Заболевания печени и желчных путей у детей / Д. Алажиль, М. Олверс. – М. : Медицина, 1982. – 486 с.
2. Баркаган, Б. С. Детская гепатология : монография / Б. С. Баркаган. – М. : Династия, 2009. – 576 с.
3. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции : пер. с англ. / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. – М. : Медицина, 2000. – 288 с.
4. Морфофункциональные константы детского организма : справочник / В. А. Доскин [и др.]. – М. : Медицина, 1997.
5. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции у человека. Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : Спецлит, 2006. – 302 с.
6. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) : пособие для врачей / Н. А. Коровина [и др.]. – М. : Пособ, 1999.
7. Подьмова, С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей / С. Д. Подьмова. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
8. Учайкин, В. Ф. Вирусные гепатиты у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич. – М. : Новая волна, 2003. – С. 251-266.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практикум, рук. : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. Э. Г. Апросяной, Н. А. Мухина. – М. : Медицина, 1999. – 864 с.

Учебное издание

Савин Владимир Александрович, Катышева Людмила Леонидовна,
Гирш Яна Владимировна, Тепляков Андрей Александрович,
Самойлова Ольга Ивановна, Козловская Ольга Витальевна

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

*Корректор Д.В. Вейраух
Верстка О.Н. Мещелковой
Технический редактор В.В. Черевина*

Подписано в печать 19.02.2014 г. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 2,2. Уч.-изд. л. 1,7. Тираж 200. Заказ № 13.

Оригинал-макет подготовлен в редакционно-издательском отделе
издательского центра СурГУ.
Тел. (3462) 76-30-65, 76-30-66.

Отпечатано в полиграфическом отделе
издательского центра СурГУ.
г. Сургут, ул. Энергетиков, 8. Тел. (3462) 76-30-67.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югра»
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.
Тел. (3462) 76-29-00, факс (3462) 76-29-29.

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Учебное пособие

Сургут
2016

ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ
ХАНТЫ-МАНСЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ

БУ ВО «СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патофизиологии и общей патологии

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Учебное пособие

Сургут
Издательский центр СурГУ
2016

Печатается по решению
редакционно-издательского совета СурГУ

Рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры детских болезней
В. М. Олехнович

Авторы-составители:

Л. А. Болотская, В. В. Мещеряков

Т 439 **Типы аллергических реакций : учеб. пособие / авт. сост. Л. А. Болотская, В. В. Мещеряков ; Сургут. гос. ун-т. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2016. – 92 с.**

В настоящем пособии представлены вопросы этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины заболеваний, обусловленных аллергическими реакциями. Рассмотрены современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике таких заболеваний.

В учебном пособии предусмотрено углубленное изучение вопросов, касающихся проблем в лечебной практике, представленные и детально изложены вопросы клинической иммунопатологии.

УДК 616-056.3(072)
ББК 52.5873

© Болотская Л.А., Мещеряков В.В.,
составление, 2016
© БУ ВО «Сургутский государственный
университет», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список принятых сокращений	5
1. Классификация и стадии развития аллергических реакций	7
2. Этиологические факторы и факторы риска развития аллергических реакций	14
3. Характеристика анафилактического (I) типа реакции	14
3.1. Общие сведения о типе	14
3.2. Аллергический ринит	18
3.3. Аллергический конъюнктивит	20
3.4. Атопический дерматит	21
3.5. Бронхиальная астма	23
3.6. Пищевая аллергия	24
3.7. Аллергия на латекс	25
3.8. Лекарственная аллергия	29
4. Характеристика цитотоксического (II) типа реакции	30
4.1. Общие сведения о типе	30
4.2. Аутоиммунные болезни крови	32
4.2.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия	32
4.2.2. Аутоиммунная нейтропения	33
4.2.3. Аутоиммунная тромбоцитопения	34
4.2.4. Пернициозная анемия	34
4.3. Аутоиммунные болезни желудочно-кишечного тракта	35
4.3.1. Аутоиммунный атрофический гастрит типа А	35
4.3.2. Неспецифический язвенный колит	35
4.3.3. Первичный билиарный цирроз печени	36
4.3.4. Целиакия	37
4.3.5. Аутоиммунный гепатит	40
4.4. Аутоиммунные болезни эндокринной системы	41
4.4.1. Аутоиммунные тиреоидиты	41
4.4.2. Иммунопатология надпочечников (болезнь Аддисона)	43
4.4.3. Инсулинозависимый сахарный диабет	43
4.4.4. Аутоиммунные гипотиреоидные синдромы	45
4.5. Аутоиммунные болезни нервной системы	49
4.5.1. Рассеянный склероз	49
4.6. Аутоиммунные болезни кожи	51
4.6.1. Псориаз	51

5. Характеристика иммунокомплексного (III) типа реакций	52
5.1. Общие сведения о типе	52
5.2. Сывороточная болезнь	52
5.3. Системная красная волчанка	56
5.4. Системная склеродермия	60
5.5. Дерматомикоз	61
5.6. Ревматоидный артрит	62
6. Характеристика клеточно-опосредованного (IV) типа реакций	63
6.1. Общие сведения о типе	67
6.2. Контактные дерматиты	67
6.3. Инфекционная аллергия	71
6.4. Отторжение трансплантата	74
6.5. Аутоиммунные заболевания	74
7. Характеристика репеторно-опосредованного (V) типа реакций	76
7.1. Общие сведения о типе	78
7.2. Диффузный токсический зоб	78
7.3. Миастения	79
Вопросы тестового контроля	79
Список рекомендуемой литературы	85
	88

Список принятых сокращений

АГА	— аутоиммунная гемолитическая анемия
АД	— атопический дерматит
АЗКЦ	— антигелозансисная клеточная цитотоксичность
АНГ	— аутоиммунный гепатит
АНСД	— аутоиммунный сахарный диабет
АНТ	— аутоиммунный тиреоидит
АК	— аллергический конъюнктивит
АТ	— антитела
аутоАТ	— аутоантитела
АЛ	— аллергия на латекс
АНК	— антицитотоксическая клетка
АР	— аллергический ринит
АФК	— активные формы кислорода
АХ	— ацетихолин
АЩЩ	— цитотоксический цитруллинный пептид
АШ	— анафилактический шок
БА	— бронхиальная астма
ВНХФ	— высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор
ВШ	— вульварная пухлячка
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГЭБ	— гематозацефалический барьер
ДТЗ	— диффузный-токсический зоб
ИК	— иммунные комплексы
ИЛ (IL)	— интерлейкин
ИФ (INF)	— интерферон
ЛА	— лекарственная аллергия
ЛШ	— листовидная пухлячка
ЛТ	— лейкоциты
НЯК	— неспецифический язвенный колит
ПА	— пищевая аллергия
ПЩЩ	— первичный билирубинный цирроз печени
РА	— ревматоидный артрит
РС	— рассеянный склероз
РФ	— ревматоидный фактор
СБ	— сывороточная болезнь
СД	— сахарный диабет

СКВ	— системная красная волчанка
СС	— системная склеродермия
ТАФ	— тромбоцитактивирующий фактор
Т	— тиреоидобулин
ТНО	— тиреопероксидаза
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФНО (TNF)	— фактор некроза опухоли
ХР	— холинэргический
ЦИК	— циркулирующий иммунный комплекс
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭХФ	— эозинофильный хемотаксический фактор
Ig	— иммуноглобулины
Th1, -2	— Т-хелперы 1, -2 типа

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Аллергия (греч. *allos* — другой, иной; *ergon* — действие) — это типовой иммунопатологический процесс, возникающий в ответ на действие аллергена на организм с качественно измененной иммунологической реактивностью, характеризующийся развитием гипергического воспадения, расстройствами микроциркуляции и в ряде случаев тяжелыми нарушениями системной гемодинамики и регионарного кровотока.

В соответствии с особенностями механизмов развития выделяют пять основных типов аллергических реакций:

- I тип — анафилактический;
- II тип — цитотоксический (цитолитический);
- III тип — иммунокомплексный (преципитационный);
- IV тип — клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
- V тип — рецепторно-опосредованный.

Такое деление аллергии было предложено в 1964 г. Р.Р. Кумбсом и Джеллом, которыми было описано первые четыре типа реакций. В последующем отдельно был выделен пятый тип реакций (см. табл. 1).

I, II, III, V типы аллергических реакций относятся к категории реакций гуморального типа, поскольку эфферентным звеном их развития являются В-лимфоциты и аллергические АТ, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов. Реакции этого типа могут быть пассивно перенесены с помощью специфической сыворотки. Аллергические реакции IV типа обеспечиваются вовлечением в иммунный процесс Т-системы лимфоцитов, макрофагов, разрушающих клетки-мишени.

Аллергические реакции I типа развиваются спустя несколько секунд, минут, часов (до 5–6 ч) после воздействия разрешающей дозы антигена-аллергена на сенситивизированный организм, в связи с чем их относят к аллергическим реакциям немедленного типа. В развитии аллергических реакций II и III принимают участие «длинноживущие», персистирующие антигены-аллергены, играющие роль сенситизирующей и разрешающей доз воздействия.

Аллергические реакции замедленного типа развиваются спустя 24, 48, 72 ч после воздействия антигена-аллергена на сенситивизированный организм; к ним относят клеточно-опосредованные

реакции IV типа. В ряде случаев реакции ГЗТ, развиваются спустя 5-6 ч. после воздействия раздражающей дозы антигена-аллергена на организм.

Общей закономерностью развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов является наличие трех стадий иммунного ответа на воздействие аллергенов-антигенов (рис. 1).

I стадия – иммунологическая. Включает в себя презентацию антигена Т- или В-лимфоцитам антигенпрезентирующими или про- II класса, дифференцировку в комплексе с белками МНС I или II класса, дифференцировку соответствующих CD4 Т-хелперов, во- влечение в дифференцировку и пролиферацию антигенспецифиче- Т-лимфоцитов (при аллергии I, II, III, V типов) или CD8 лаброциты (тучные клетки) и базофилы, на которых фиксируются АТ-реактины (1).

В иммунологической фазе происходит нарастание титра ал- дергических АТ, фиксация гомоцитотропных АТ на клетках, дан- модействие аллергена-антигена с аллергическими АТ на клеточном уровне. При реакциях гиперчувствительности замедленного или клеточного типа в иммунологической фазе происходит взаимодей- ствие Т-лимфоцита с клеткой, на которой фиксирован антиген- аллерген.

Типы аллергических реакций

Таблица 1

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
Тип I Аллергические реакции	При первичном контакте с антигеном образуются IgE, которые прикрепля- ются Fc-фрагментами к туч- ным клеткам и базофилам. Повторно введенный ан- тиген перекрестно связы- вается с IgE на клетках, вызывая их дегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов аллергии	АШ, ЕА, ПА, АД, ДА, АР, АК, АД

Продолжение табл. 1

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
Тип II Гуморальные цитотоксические реакции	<div data-bbox="510 1366 973 1814"> </div> <p>Антиген (аллерген) связывается с IgE, фиксированным на тучных клетках и базофилах, что приводит к вы- бросу из клеток биологиче- ские активные вещества, которые и вызывают кли- ническую манифестацию реакции</p>	Аутоиммунные болезни крови, эндокринной си- стемы, ЖКТ, нервной системы, кожи
Тип II Гуморальные цитотоксические реакции	Антиген, расположенный на клетке, узнается АТ классов IgG, IgM. При вза- имодействии типа клетка – антиген – АТ, происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: комплемент- зависимый цитолит (А); фибринолиз (Б); (В)	

Продолжение табл. 1

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
	АТ, вырабатываемые против поверхностных клеточных антигенов, через активацию системы комплемента или развитие АЗКЛ, выделяют цитотоксические мишеней	
Тип III Реакции, опосредованные НК		
Тип III Реакции, опосредованные НК	АТ классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами НК, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке антигенов НК откладываются на стенке сосудов, базальных мембранх, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. НК индуцируют активацию комплемента, инфильтрацию тканей нейтрофилами, их активацию и продукцию цитотоксических и воспалительных факторов	СВ, аллергический атомоцит, гломерулонефрит, РА, некротические васкулиты, СКВ

Продолжение табл. 1

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
Тип IV Клеточно-опосредованная гиперчувствительность		Контактный дерматит, отторжение трансплантата, инфекционные болезни с медленным и хроническим течением (туберкулез, лепра, бруцеллез, микозы)
Тип IV Клеточно-опосредованная гиперчувствительность	<p>Этот тип обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и ТН-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет. Сенситивизированные Т-клетки ГЗТ через продукцию цитокинов активируют макрофаги и/или Т-цитотоксические лимфоциты, которые и вызывают поврежденные окружающие ткани</p> <p>Фазинотоз</p>	

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
Тип V Рецепторно-опосредованный	В роли антигена выступают неферментаторы или гормоны (АХ, инсулин, ТТГ), индуцирующие синтез АТ главным образом класса IgG, которые взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.	Идиопатический СД, ДТЗ, миастения

II стадия – патохимическая. Стадия освобождения медиаторов аллергии различными клеточными элементами, участвующими в развитии тех или иных аллергических реакций.

При присоединении к АТ соответствующих аллергенов (2) из тучных клеток высвобождаются медиаторы: гистамин, повышенный проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, ЭХФ, вызывающие хемотаксис эозинофилов, ВНХФ, обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов, ТАФ, вызывающий агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина. Активированные медиаторами эозинофилы выделяют вторичные медиаторы: диаминооксидазу (ДАО), арилеульфатазу (АО). Активированные нейтрофилы освобождают ТАФ и ЛТ. В развитии поздней фазы реакции (II) принимают участие макрофаги, эозинофилы и тромбоциты. На них также фиксируются АТ-реактивы (1). При соединении с соответствующим аллергеном (2) из клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления, – катехоламины, АФК, пероксидаза, а также ТАФ, ЛТВ.

Важнейшими медиаторами аллергии гуморального типа являются тгистамин, серотонин, кинины, ЛТ, простагландины, факторы хемотаксиса, активированные фракции комплемента и другие.

Медиаторами гиперчувствительности клеточного типа являются лимфокины, продуцируемые CD4 и CD8 Т-лимфоцитами, а также монокины.

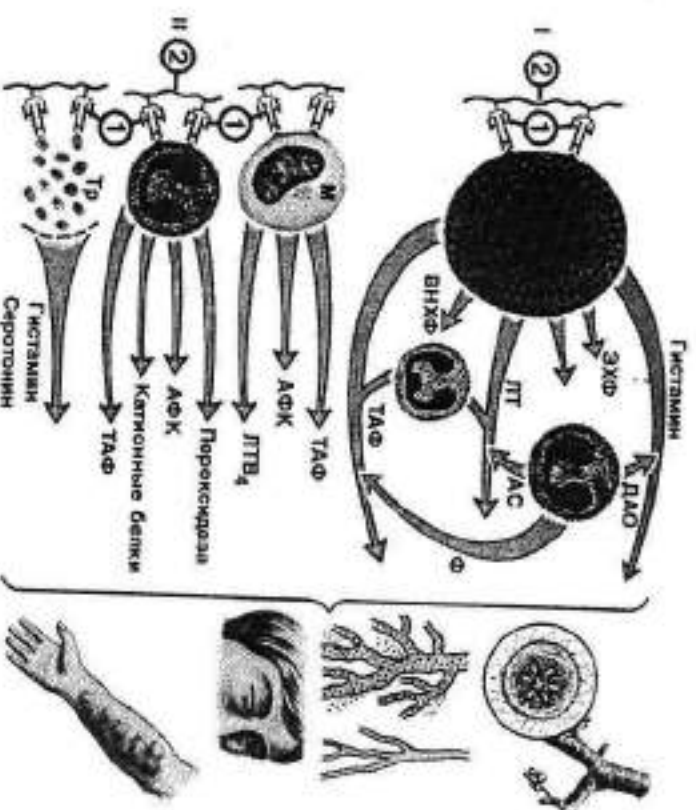


Рис. 1. Стадии развития аллергической реакции I типа.

Реализация цитотоксического действия при клеточно-опосредованных реакциях осуществляется Т-лимфоцитами-киллерами. Киллерный эффект в своем развитии проходит три стадии: распознавания, летального удара, коллоидно-осмотического лизиса. В то же время лимфоциты оказывают влияние на клеточное микроокружение, обеспечивая повышение этих клеток в аллергической реакции.

III стадия – патофизиологическая. Стадия развития клинических проявлений аллергических реакций, обусловленная развитием биологических эффектов медиаторов аллергии.

Наряду с общими закономерностями развития аллергических реакций имеется ряд особенностей индукции и механизмов развития гиперчувствительности гуморального и клеточного типов.

* Источник: <http://www.medmag.ru>.

2. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Факторами риска развития аллергических реакций являются:

- 1) наследственный фактор;
- 2) частый контакт с антигеном-аллергеном;
- 3) недостаточность механизмов элиминации антигенов-аллергенов и ИК в случаях дефицита оксонирующих факторов, сниженных фагоцитарной активности, системы комплемента;
- 4) недостаточность механизмов ингибирования медиаторов воспаления и аллергии при печеночной недостаточности;
- 5) нарушения гормонального баланса в виде дефицита глюкокортикоидов, преобладания минералокортикоидов, гиперплазии лимфоидной ткани при дистормональных состояниях;
- 6) преобладание холинергических вегетативных влияний на фоне подавления адренергических реакций, что приводит к обострению освобождения медиаторов аллергии.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО (D) ТИПА РЕАКЦИЙ

3.1. Общие сведения о типе

Этиологическими факторами развития аллергических реакций являются аллергены. В зависимости от происхождения все аллергены принято делить на экзогенные и эндогенные.

Аллергены экзогенного происхождения в зависимости от способа попадания в организм и характера воздействия разделяют на несколько групп:

1. Лекарственные аллергены белкового (чужеродные белки и сыворотки) и небелкового (антибиотик, анестетики, салцилаты) происхождения, которые могут воздействовать на иммунную систему при различных путях поступления: пероральном, с инъекцией, через кожу, с ингаляциями и т.д.

2. Пищевые аллергены – различные продукты, в частности животного (мясо, яйца, молочные продукты, икра) и растительного происхождения (клубника, пшеница, бобы, томаты и др.).

3. Пыльцевые аллергены. Аллергические реакции вызывает пыльца размером не более 35 мкм различных ветроопыляемых растений, среди них: пыльца амброзии, полыни, конопли, диких луговых трав, а также злаковых культур.

4. Промышленные аллергены – обширная группа соединений, представленных в основном гаптенами. К ним относятся лаки, смолы, нефтяные и прочие красители, формалин, окислительные смолы, дубильные вещества, инсектофунгициды. В быту аллергенами промышленного происхождения могут быть различные стиральные средства, средства для чистки посуды, синтетические ткани, парфюмерные вещества, красители для волос, бровей, ресниц и др. Пути воздействия аллергенов промышленного происхождения весьма разнообразны: чрезкожный, ингаляционный, алиментарный (при добавлении различных консервантов и красителей к пищевым продуктам).

5. Аллергены инфекционного происхождения (вирусы, микробы, простейшие, грибы). В развитии ряда инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, ревматизма) аллергия играет ведущую роль.

6. Инсектные аллергены – содержатся в яде и слюне жалящих и кусающих насекомых. Вызывают состояние перекрестной сенситизации.

7. Бытовые аллергены – домашняя пыль, в составе которой присутствуют аллергены домашних клещей.

8. Эпидермальные аллергены: волосы, шерсть, пух, перхоть, чешуя рыб. Следует отметить, наличие обильных аллергенов в эпидермисе различных животных, что приводит к развитию перекрестных аллергических реакций.

Попытки выяснить, какие физико-химические свойства отличают аллергены от антигенов и какие из них придают веществам аллергенные свойства до настоящего времени не увенчались успехом. Вместе с тем установлено, что аллергенам присущи все основные свойства антигенов: антигенность, иммуногенность, специфичность и валентность. Также непонятно, с какими физико-химическими особенностями вещества связаны степень его аллергенности (например, пыльца амброзии – высокоаллергенный продукт, а пыльца крапивы – низкоаллергенное соединение).

Изучение аллергенов показало, что ряд из них, такие как чужеродные сыворотки, яичный белок являются сильными антигенами, а такие аллергены как пыльца растений – слабыми антигенами. Иммуногенность и антигенность вещества не связаны с силой его аллергенности. Большинство аллергенов представляют собой белковые и поливалентные молекулы или белоксвязанные субстанции.

имеющие м.м. 15000-40000 Да. Но при этом ряд аллергенов к этой категории не относится. По-видимому, аллергия, вызванная определенными множествами факторов, которые в разной степени влияют как на силу, так и на сам факт развития аллергической реакции.

Аллергические реакции I типа характеризуются всеми признаками развития нормальной гуморальной иммунной реакции. Механизм развития реакции полностью соответствует классическим канонам иммунного ответа, включая этапы распознавания аллергена, его пролиферации и презентацию, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, закономерным итогом которых является формирование клона антителообразующих плазматических клеток и клеток иммунной «памяти» (рис. 2).

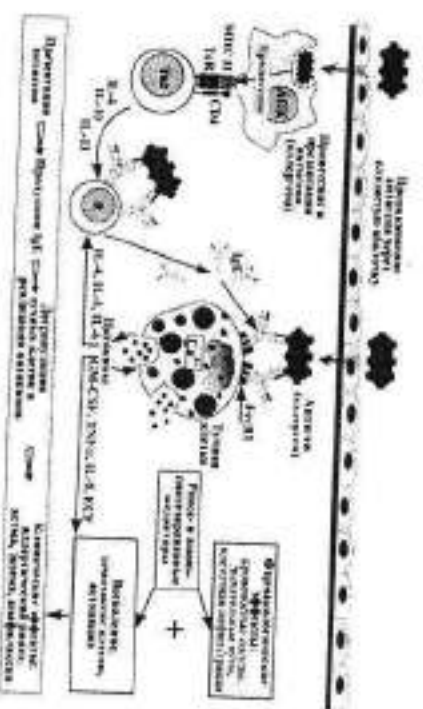


Рис. 2. Механизм развития реакции гиперчувствительности I типа*

Единственным отличием этого типа реакций от гуморальных реакций других типов является продукция специфических IgE. Особенностью этого класса иммуноглобулинов является их высокая реактивность к Fc-рецепторам тучных клеток и базофилов крови. Перекрестное связывание аллергеном фиксированных IgE на тучных клетках и базофилах вызывает дегрануляцию последних и высвобождение vasoактивных аминов, которые оказывают влияние на окружающую ткань и обуславливают клиническую манифестацию этой реакции.

* Источник: <http://vestnik.uoi.net>.

Реакция AT, которые опосредуют гиперчувствительность I типа, относятся к классу IgE-и IgG₄. Эти AT имеют классическое строение, состоят из двух идентичных полипептидных легких цепей и двух идентичных полипептидных тяжелых цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками.

Тучные клетки и базофилы. Тучные клетки находятся во всех тканях и органах. Они, как и базофилы крови, являются потомками стволовой гемопоэтической клетки. Особенно высокая концентрация этих клеток наблюдается в тканях вокруг лимфатических и кровеносных сосудов, в коже, слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта. Тучные клетки и базофилы крови содержат биологически активные вещества. После активации этих клеток данные вещества выделяются из них в окружающую среду, вызывая клиническую манифестацию аллергической реакции.

Популяция тучных клеток в различных анатомических зонах представлена неоднородной массой. Различия касаются как их концентрации в тканях и спектра содержащихся в тканях медиаторов, так и чувствительности клеток к возбуждающим импульсам. Тучные клетки помимо медиаторов воспаления продуцируют и цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α), способные вызывать широкий спектр биологических эффектов, в том числе и индуцировать патологические процессы в тканях.

Характерной особенностью базофилов крови и тучных клеток является наличие на их поверхности рецепторов к IgE, представляемых двумя классами: высокоаффинными и низкоаффинными. Наличие высокоаффинных рецепторов на тучных клетках и базофилах крови позволяет им связывать IgE даже при низкой его концентрации в сыворотке и крови.

Медиаторы аллергических реакций. Клиническая манифестация аллергических реакций I типа обусловлена биологически активными веществами, выделяемыми тучными клетками и базофилами крови в процессе их дегрануляции.

Все медиаторы, выделяемые из тучных клеток, делятся на первичные и вторичные. Первичные медиаторы продуцируются в клетках до дегрануляции и хранятся в гранулах. Вторичные медиаторы синтезируются после антигенной активации клеток (табл. 2).

Медиаторы, секретируемые тучными клетками и базофилами крови [32]

Первичные медиаторы	
Гистамин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
Серотонин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
ЭХФ	Стимулирует хемотаксис эозинофилов
ВНХФ	Стимулирует хемотаксис нейтрофилов
Протеазы	Вызывают секрецию слизи в бронхах, деградацию базальной мембраны кровеносных сосудов
Вторичные медиаторы	
ТАФ	Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры легких
ЛТ	Повышает проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких
Простагландины	Вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких, агрегацию тромбоцитов, вазодилатацию
Брадиканины	Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры
ИЛ-1, ФНО- α	Участвуют в развитии системной анафилаксии
ИЛ-2, -3, -4, -5, -6	Разнообразные эффекты, связанные с развитием воспаления и процессами, сопутствующими ему

Диагностика аллергии I типа. В настоящее время диагностика ведется по содержанию в сыворотке IgE общего, нативно IgE аллерген-специфического и кожные (скарификационные, внутрикожные) тестам с аллергенами.

3.2. Аллергический ринит

АР – интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенситизацией к ингаляционным аллергенам, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа.

Это заболевание широко распространено во многих странах, частота его в общей популяции составляет 10–20 %.

АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа (ринорее), затруднением носового дыхания, чиханием, также жжением в полости носа, которые носят обратимый характер после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения. В ночное время состояние пациента может как улучшаться, так и ухудшаться. В результате постоянно затрудненного носового дыхания в основном симптомам может присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса, раздражение кожи над верхней губой и у крыльев носа, першение в гортани, кашель, боль в области среднего уха, ухудшение или отсутствие обоняния (аносмия), носовое кровотечение, слабость, раздражительность, в случае присоединения вторичной инфекции могут развиваться гнойный гайморит и этмоидит.

Характер клинических проявлений гиперчувствительности, возрастной период возникновения заболевания и тяжесть течения АР зависят не только от степени индивидуальной чувствительности к тому или иному аллергену, но также от индивидуальных физиологических особенностей и воздействия внешних факторов (частота контактов с аллергеном, работа на вредном производстве, неблагоприятные условия проживания).

У пациентов присутствует не только гиперчувствительность к аллергену, но и повышенная гиперреактивность к неспецифическим раздражителям (химическим бытовым средствам, резким запахам – косметическим или мощным средствам, табачному дыму, дыму костра). Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции I типа. Сенситизированный человек готов к развитию аллергического воспаления, т. е. к появлению симптомов в результате повторной экспозиции аллергена, в ответ на контакт с которым ранее образовались специфические АТ.

Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции. Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллергенспецифического IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клет-

ках. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена с аллергенспецифическими IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общесистемные симптомы ринита – чувство зуда в носу, чихание, ринорею и решение ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток.

3.3. Аллергический конъюнктивит

АК – одно из распространенных аллергических заболеваний конъюнктивы глаза, обусловленное контактом с причинным аллергеном и проявляющееся зудом век, гиперемией и слезотечением. Часто отмечается сочетание АК и АР. Заболевание дебютирует чаще в детском и юношеском возрасте.

Данное заболевание относят к группе атопических заболеваний, обусловленных развитием аллергической реакции I типа. Один из основных факторов склонности к нему – генетическая предрасположенность к развитию такой реакции при ответе на аллерген. При этом отклоненность семейного анамнеза по указанной группе заболеваний отсутствует.

Основные симптомы АК – слезотечение, ощущение «песка» или инородного тела в глазах, гиперемия конъюнктивы, зуд и/или отек век.

При контакте с аллергеном происходит сенсибилизация организма, которая сопровождается гиперпродукцией плазмацидами (при участии циткинов и Т-хелперов) аллерген-специфических IgE. При повторном поступлении аллергена в организм происходит его взаимодействие с АТ класса IgE, связанными с рецепторами на поверхности тучных клеток. Далее происходит активация эффекторных клеток, вывобождение медиаторов. Результатом данных реакций является развитие аллергического воспаления.

3.4. Атопический дерматит

АД – одно из самых распространенных заболеваний, особенно у детей до 1 года. Это хроническое рецидивирующее заболевание воспалительно-аллергического генеза, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, для которого характерны все признаки атопии. Проявляется дерматическими нарушениями с зудом, экзудативными экземами и/или лихеноидными высыпаниями на коже, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенам) и неспецифическим раздражителям.

В основе развития АД лежат три главных условия:

- 1) генетически детерминированная предрасположенность к развитию IgE-опосредованного иммунного ответа;
- 2) влияние различных внешних факторов (факторов риска, аллергенов, триггеров и т.д.) и внутренних факторов, предрасполагающих к реализации этого ответа;
- 3) непосредственная реализация иммунного ответа, приводящая к клиническим проявлениям АД.

В основе патогенеза АД лежит измененная реактивность организмов, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Известны три группы качественно различных причин, вызывающих развитие АД: неинфекционные аллергены, возбудители инфекций (бактерии, вирусы, грибки) и наследственно-причинные факторы. Каждая из этих групп объединяет много отдельных причинных факторов, имеющих как общие для группы свойства, так и свои особенности в каждом случае. Действие причинных факторов реализуется на фоне определенных условий, от которых в значительной степени зависит его результат.

Основные причинно-значимые аллергены: пищевые и ингаляционные (бытовые, эпидермальные, пылевые). Из бактериальных инфекций наибольшую роль в течении и развитии АД играет *Staphylococcus aureus*.

Развитие сенсибилизации к этим аллергенам происходит при их поступлении энтеральным, ингаляционным, контактным (через кожу) путем и приводит к появлению рецидивирующих проявлений атопии (АР, АК, БА). Такое последовательное развитие клинических симптомов АД называют атопическим маршем.

В основе АД лежит хроническое воспаление кожи. В коже локализуются иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные клетки, моноциты-макрофаги, естественные киллеры.

В ранней фазе, развивающейся спустя 15-60 мин после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE, выбрасывают гистамин, протеазы, образуют и выделяют LT₄, простагландины, цитокины (IL-1, ФНО-α). Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку крови, клинически проявляются зудом и отеком.

В поздней фазе, развивающейся через 3-4 ч. после описанных событий, экспрессия молекул адгезии лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В ткани в эту фазу обнаруживаются очага нейтрофилов, а затем эозинофильные моноциты.

В возникновении АД принимают участие Th-1- и Th-2-зависимые механизмы, степень участия которых различна и может меняться по ходу развития патологического процесса.

Своеобразные морфологии поражения кожи при АД отличаются от типичных IgE-реакций в виде крапивницы, что дает предполагать о реализации других типов гиперчувствительности.

Цитотоксические реакции возникают при взаимодействии AT класса IgG или IgM с антигеном-аллергеном, связанным с мембраной клетки. Так как AT взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты агрегированных молекул AT активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембрано-атакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень.

Иммунокомплексные реакции возникают при АД скорее вероятно, уже после развития основного процесса.

ИК - IgG + антиген-аллерген - активируют комплемент. Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. ЦИК начинают откладываться в коже, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэпителиально в сосудах, вызывая воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются васкулиты.

Антирецепторные реакции возникают под влиянием возбуждающей инфекции (вирусы, бактерии, грибки). На структурах-рецепторах кератиноцитов в организме образуются аутоАТ класса IgG. Такие АТ связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток, индуцируют экспрессию МНС класса II и костимулирующих молекул, в результате чего клетки становятся антиген-презентирующими (АПК).

3.5. Бронхиальная астма

БА - хроническое воспалительное заболевание органов дыхания. Основной патогенетический механизм - гиперреактивность бронхов. Это одно из самых распространенных хронических заболеваний легких, которое отмечают во всех странах независимо от уровня развития, вместе с высоким уровнем ассоциации с АД и АК. При этом у 5-15 % пациентов с БА повышена чувствительность к аспирину.

Согласно концепциям патогенеза БА в ее развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, к которым относятся нарушения равновесия между отделами вегетативной нервной системы, повышенная способность клеток отвечать высвобождением медиаторов на неспецифические стимулы, создавая при этом состояние гиперреактивности различных систем организма. Эти механизмы кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей - атопического (имеющиеся гены, кодирующие в основном специфические механизмы) и псевдоатопического (с преимущественным наличием неспецифических). При атопической форме БА в качестве причинно-значимых выступают бытовые (домашняя пыль, библиотечная пыль, клещи домашней пыли) эпидермальные (шерсть кошки, собаки, овцы, перхоть лошади, таракан), инсектные, пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых, сорных трав), грибковые (плесневые, дрожжевые) аллергены. Аллергическая неатопическая БА основана на развитии не-IgE-зависимого типа аллергических реакций, в том числе ГЗТ к инфекционным аллергенам, аспиринная астма.

При аллергической форме БА воспалительная реакция является следствием воздействия на слизистую оболочку бронхов. Контакт аллергена со слизистой оболочкой через сложную цепь событий приводит к образованию IgE, продукция которых плазматическими клетками зависит от презентации и процесса ингаляции АПК Th₂. Th₂-типа секретируют цитокины, вызывающие дальнейшую пролиферацию В-лимфоцитов, и способствуют развитию специфической IgE-реакции.

В формировании воспалительного процесса при БА участвуют разные типы клеток: тучные клетки, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, а также клетки, входящие в состав органов дыхательной системы - эпителиальные, клетки гладкой мускулатуры бронхов, эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты, нервные клетки.

При IgE-зависимом варианте аллергической БА контакт аллергена с тучными клетками нижних отделов дыхательных путей приводит к выбросу медиаторов воспаления, развивается спазм гладкомышечной мускулатуры бронхов, усиление секреции слизи и жидкости, затрудняется поступление воздуха в легкие.

Острая аллергическая реакция наступает в течение нескольких минут после контакта с причинным аллергеном и длится 30–40 мин. В изолированном виде она встречается лишь у некоторого количества больных БА. В большинстве случаев отмечается более сложная и комплексная реакция на провокацию: после нескольких (3–12) часов благоприятного периода наступает постепенное ухудшение бронхиальной проводимости, получившее название реакции поздней фазы.

Проявления БА могут длительно скрываться под маской обструктивного бронхита или бронхолита. Клиническая атопическая БА отличается наличием предрасположенности и четко очерченными классическими триггерами ухудшения, которые начинаются с кашля. За ухудшением следует рывок приступа, когда в легких появляется большое количество хрипов и затрудняется выдох. В случаях сильной сенсibilизации и выделения значительного количества аллергена возможны резкий бронхоспазм и отек слизистой, так что хрипы не прослушиваются. Возникает онемение легких, и больной может погибнуть от асфиксии.

3.6. Пищевая аллергия

ПА – состояние повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, для которого характерно развитие симптомов пищевой непереносимости.

Основными факторами риска развития ПА являются отягощенная наследственность по атопии и перинатальные факторы. Первые симптомы аллергии в виде кожных проявлений регистрируются уже в раннем детском возрасте. Кроме наследственной отягощенности для развития ПА необходима сенсibilизация организма. К наиболее распространенным пищевым аллергенам относят: молоко, рыбу и продукты из нее, яйца, мясо различных животных и птиц, пищевые злаки, бобовые, орехи. При этом возможны перекрестные аллергические реакции между продуктами и пыльцой (косточковые фрукты, орехи и плоды деревьев), ингаляционными аллергенами и аллергиями, содержащимися в пищевых продуктах

(профессиональная астма при варке ракообразных), между пищевыми аллергиями и лекарственными веществами (продукты, содержащие природные салицилаты и лекарственные вещества, содержащие ацетилсалициловую кислоту).

Продукты расщепления пищевых белков захватываются кишечными эпителием и пейеровыми клетками, где происходит презентация антигена. Далее лимфоциты попадают по лимфатическому протоку в лимфатические узлы. Поступая по грудному протоку, лимфоциты попадают в селезенку, а затем мигрируют по всему организму, передавая информацию о сенсibilизации слизистым оболочкам организма, что подтверждает концепцию о слизистой-ассоциированной лимфоидной системе. При повторном введении в организм пищевого аллергена происходит реализация IgE-зависимого варианта ПА. При этом клинические проявления могут быть, как локальными, так и системными, с поражением отдельных органов и тканей: от АР при употреблении в пищу косточковых фруктов (при аллергии на пыльцу деревьев), до анафилактической реакции при употреблении в пищу сыров с плесенью (при аллергии на грибки).

Своеобразие патогенеза при ПА говорит о реализации других типов гиперчувствительности.

На основании анализа данных клинико-иммунологического обследования можно выделить ведущие иммунологические механизмы развития неспецифических проявлений ПА.

Цитотоксические реакции подтверждаются наличием в крови повышенного уровня общего IgE и/или специфических IgE/IgG-AТ.

Иммунокомплексные реакции могут быть отсроченными (от 6 до 12 ч), возникают положительные реакции при проведении провокационных проб при наличии повышенного уровня ЦИК и иммуноглобулинов М, G в сыворотке крови.

Клеточно-опосредованная гиперчувствительность характеризуется положительными результатами кожных проб через 24, 48, 72 ч, замедленными (через 24, 48, 72 и более ч) положительными реакциями при проведении провокационных проб с пищевыми аллергиями, повышенным уровнем иммуноглобулинов М, G в сыворотке крови.

3.7. Аллергия на латекс

АЛ – одна из важнейших проблем современной аллергологии. АЛ, развившиеся по немедленному типу, проявляются в виде контактной крапивницы, АР, АК, БА и АШ.

Аллергические реакции замедленного типа развиваются преимущественно к химическим агентам, образующимся в процессе производства латексных изделий, при этом возможно развитие аллергического контактного дерматита. АЛ в большинстве случаев встречается у работников здравоохранения, латексного и пищевого производства, а также у больных, страдающих атопическими заболеваниями и некоторыми другими патологиями (спина b1b1d, также для урогенитальной патологии) и имеющих частый и длительный контакт с латексом.

Латекс является цитотоксичной латифероидной — специализированных клеток, функция которых заключается в склеивании поврежденных мест. Белки, содержащиеся в этих клетках, представлены в продуктах из натурального латекса. В процессе химической обработки латекс обогащают резистентными к теплу белками, что имеет значение или придает новые антигенные свойства. Международный союз иммунологических обществ утвердил номенклатуру латексных аллергенов от Ne v 1 до Ne v 11. Часть из них относится к главным аллергенам, обладающим высокой реактивностью, — их выявляют у большинства пациентов с АЛ. Другие аллергены называют малыми — АТ к ним редко обнаруживают в сыворотках крови пациентов.

Выделенные и охарактеризованные к настоящему времени белки латекса обладают различной аллергеной активностью как индивидуально, так и у пациентов разных групп риска.

Большинство IgE-связывающих эпитопов отдельных латексных белков могут быть разрушены в условиях высокой температуры, характерной для промышленной технологии; другие могут возникнуть непредсказуемо. Сочетание АЛ с сенсибилизацией к пищевым продуктам (бананам, киви, авокадо, каштану, папайе, персикам, дыне, картофелю), а также к пылевым трав и деревьям получило название «фруктово-латексный синдром». Этот синдром обусловливается антигенной общностью специфических аллергенов латекса и пищевых или пылевых аллергенов.

Выделяют три основных типа реакции на латекс:

- 1) немедленный (региновый), тип — классический IgE-опосредованный ответ;
- 2) замедленный тип ГЗТ;
- 3) притупленный дерматит неиммунного характера.

При регитновом типе реакции сенсибилизация чаще всего возникает двумя путями. **Первый путь** — рекурный контакт кожи (слизистых) с резиновыми изделиями. Кожа является идеальной поверхностью для реализации первичного иммунного ответа на экспозицию мультифакторных патогенов. Антиген-представляющие клетки Дантигана, которые обладают высокой способностью связывать и обрабатывать антиген, мигрируют в регионарные лимфатические узлы; там они представляют антиген Т-клеткам, активируя последние. **Второй путь** — ингаляция или заглывание сорбированных на порошках аллергенов, т. е. аэрозонах сенсибилизация через респираторный или ЖКТ. Аэрозольный путь является основным и реализуется за счет пыли, которой покрываются перчатки для удобства надевания. Пыль состоит из минерального талка или кукурузного крахмала, что представляет собой своеобразное «транспортирующее средство» для переноски латексных аллергенов и является провоцирующим фактором для развития тяжелых аллергических реакций у сенсибилизированных пациентов.

Как правило, у них развиваются явления ринита, конъюнктивита и бронхообструкции. Возможно возникновение гранулем в хирургических ранах из-за использования врачами перчаток, обработанных минеральным талком или кукурузным крахмалом. IgE-зависимый тип реакции может спровоцировать также контактную крапивницу. Самым неблагоприятным вариантом развития аллергической реакции является АШ, чаще возникающий у пациентов при проведении им операций. Время начала анафилактики на латекс весьма вариабельно. Осложнение может проявляться в ходе вводного наркоза, при введении эндотрахеальной трубки, в середине операции (как сразу после контакта брешины с перчатками из латекса, так и через 5–10 мин. после перехода к интубационному этапу) или спустя 45–60 мин. после начала операции. Интубационный контакт хирургических перчаток из латекса с брешинной, по-видимому, особенно опасен, так как при этом создаются условия для облегченной абсорбции аллергенов латекса брешинной. Однако возможно и отсроченное развитие осложнения. Так, у больного с ранее имевшейся АЛ АШ на латекс может развиваться через 4 ч после операции.

При замедленном типе реакции, как правило, сенсибилизующими агентами являются вещества, которые добавляются к латексу в процессе обработки и вакуумизации.

К этим веществам относятся акселераторы (такие как тиураны, карбамиды и тиазолы), антимоксиданты, антиоксидаторы. Основными аллергенами в данной группе являются дериваты парафенилендиамина. Активными вулканизующими агентами, которые инициируют ГЭТ, являются меркаптобензотриазол и тетраметилтиурам.

Ирритантный контактный дерматит наблюдается наиболее часто — приблизительно в 40 % случаев. Он характеризуется хроническим воспалением, сухостью и появлением трещин в месте контакта с изделиями из латекса. Причинами развития дерматита данного типа являются использование латексных перчаток, неблаприятное воздействие окружающей среды и индивидуальные особенности организма. Перчатки, плотно прилегающие к кожным покровам, способствуют окислению, что приводит к нарушениям процесса тканевого дыхания, в результате этого развивается сухость кожи с последующим раздражением. К факторам окружающей среды относятся различные химические агенты, содержащиеся в перчатках: асептики и антисептики, используемые для дезинфекции. Развитию ирритантного контактного дерматита способствует частое мытье рук. У пациентов, которым постоянно проводят катетеризацию сосудов при повторных операциях и внутривенных введениях препаратов через латексный катетер, сенсибилизация к латексу возможна парентеральным путем.

У лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, АД протекает преимущественно по механизмам гиперчувствительности немедленного (IgE-зависимого) типа, а у тех, кто не имеет аллергопатологии, — по механизмам замедленного типа.

Клинические проявления АД, развивающиеся по механизму реакции немедленного типа, могут возникать в период от нескольких секунд до 24 часов после контакта с латексом и характеризоваться разнообразными симптомами от местных до тяжелых системных реакций (АД, локальная и генерализованная крапивница, ангионевротические отеки, риноконъюнктивальный и бронхообструктивный синдром, АНП).

Аллергический контактный дерматит может возникать через 24-48 ч после контакта с изделиями из латекса. Помимо зуда, гиперемии, сухости кожи, чувства жжения в местах контакта с перчатками возможно появление локальных отеков, крапивницы, экземы.

3.8. Лекарственная аллергия

ЛА — повышенная чувствительность организма к лекарственным средствам, в основе которой лежат иммунные механизмы. Особенности ЛА:

- проявляются в виде классических симптомов аллергической реакции;

- возникают от минимального количества лекарственного средства;

- после первого контакта с лекарственным средством должен быть период сенсибилизации не менее 5-7 дней;

- проявления реакции не напоминают фармакологическое действие лекарственного средства;

- всегда возникают при повторном приеме лекарственного препарата;

- реакции возникают при приеме лекарственных средств, имеющих сходную химическую структуру и обладающих перекрестным действием.

Выделяют три основных типа ЛА:

1) немедленный (реaginный) тип — классический IgE-опосредованный ответ;

2) цитотоксические реакции;

3) иммунокомплексные реакции.

При немедленном типе реакций после первого контакта с лекарственным средством в организме образуются АТ класса IgE, фиксированные на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном контакте лекарственный антиген-аллерген перекрестно связывает фиксированные на клетках молекулы IgE, что приводит к изменению структурно-функциональных свойств цитоплазматических мембран и активации синтеза и секреции клетками-мишенями медиаторов аллергического воспаления.

При цитотоксическом типе реакций клетками-мишенями чаще выступают клетки крови, эндотелий сосудов, гепатоциты, эпителий почек. В результате прикрепления аллергена к этим клеткам по верхности последних приобретает антигенные свойства. Происходит взаимодействие с АТ с участием комплекса, в котором четко выделяется лиганд клетки.

Иммунокомплексные реакции протекают с участием АТ и обусловлены первым контактом с аллергеном-антигеном. При повторном контакте аллерген взаимодействует с АТ любых классов иммуноглобу-

линов и образованием ЦИК. ЦИК адсорбируются на эндотелии. При активации компонента повышается проницаемость сосудов и формируется очаг воспаления — системный васкулит.

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО (II) ТИПА РЕАКЦИЙ

4.1. Общие сведения о типе

В отличие от анафилактических реакций при ряде цитотоксических реакций антиген-аллерген переносится в организме, выполняя роль сенситизирующей и разрешающей доз воздействия, т.е. вызывает выработку АТ-эфессоров и вступает с ними в реакции взаимодействия на клеточном уровне. Подобный феномен имеет место при аутоиммунных заболеваниях, трансплантационном иммунитете. В тех случаях, когда аллерген является естественным компонентом мембраны клеток (групповые или Rh-антигены эритроцитов) реакции развиваются при введении в организм комплементарных АТ.

АТК на фоне антигенной стимуляции обеспечивают не только экспрессию на цитоплазматических мембранах модифицированной части антигена в комплексе с белками гистосовместимости МНС класса II, но и интенсивную продукцию IL-12 и IL-18. Последние вызывают пролиферацию антигенчувствительного клона Th1. В свою очередь Th1 секретируют γ -IF, IL-2 и TNF- α , обеспечивающие переключение биосинтеза иммуноглобулинов в дифференцирующихся В-лимфоцитах с IgM на IgG. Ответственными за развитие цитотоксических реакций являются комплексы связывающие цитолитические АТ классов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM (рис. 3).

Различают три основных механизма цитотоксических реакций II типа:

- 1) комплементзависимый цитолит;
- 2) антигенозависимый фагоцитоз опсонизированных клеток;
- 3) АЗКЦ.

2) Комплементзависимый цитолит обусловлен активацией компонента комплекса антиген-АТ на мембране клеток по классическому пути, что приводит к формированию гидрофильного капа на мембране клетки с последующим развитием осмотического лизиса клетки.

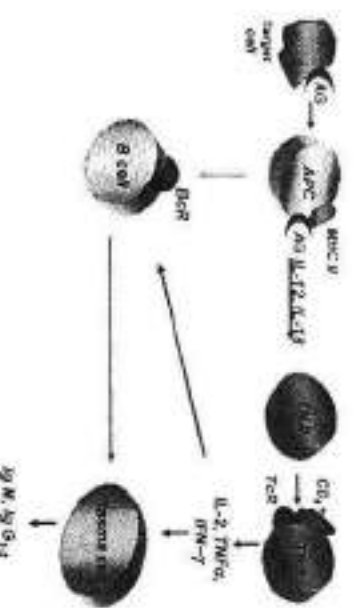


Рис. 3. Механизм иммунного ответа при цитотоксических реакциях [42]

АЗКЦ возникает в том случае, если Fab-фрагменты аллергических АТ связаны с антигеном клеточной мембраны, а к свободным Fc-фрагментам АТ фиксируются макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы с помощью соответствующих рецепторов. Нейтрофилы, макрофаги и NK-клетки обеспечивают цитолит, взаимодействуя с Fc-фрагментом IgG, эозинофилы обеспечивают цитолит при участии IgE и IgA.

В механизмах развития цитотоксичности при участии различных видов лейкоцитов важная роль отводится активации лизосомальных ферментов, освобождению катионных белков, IT, лейкокининов, миелопероксидазы, свободных радикалов, вызывающих деструкцию клеток мишеней. Фагоцитоз опсонизированных клеток происходит в соответствии с общепринятыми закономерностями: разрушение клеток мишеней обеспечивается действием гидролитических ферментов в фаголизосомах, а также участием кислорода активных и кислород независимых систем киллинга (рис. 4).

Аллергические реакции II типа могут носить системный или локализованный характер.

Цитотоксические реакции имеют место при переливании несовместимых групп крови, резус-несовместимости матери и плода, лежат в основе развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, аутоиммунной лейкопении, анемии, тромбоцитопении, а также трансплантационного иммунитета и других форм патологии.

При аллергических реакциях II типа индуктором аллергии является антиген клеточной мембраны.

Возможны два основных варианта подобных антигенов:

1. Антиген является структурным компонентом клеточной мембраны (антигены гистосовместимости – МНС I и МНС II классов, Rh-антигены эритроцитов, антигены эритроцитов системы ABO и др.);
2. Органоспецифические антигены, модифицируемые под влиянием ксенобиотиков, инфекционных патогенных факторов, воздействия физической или химической природы на структуру клеток.

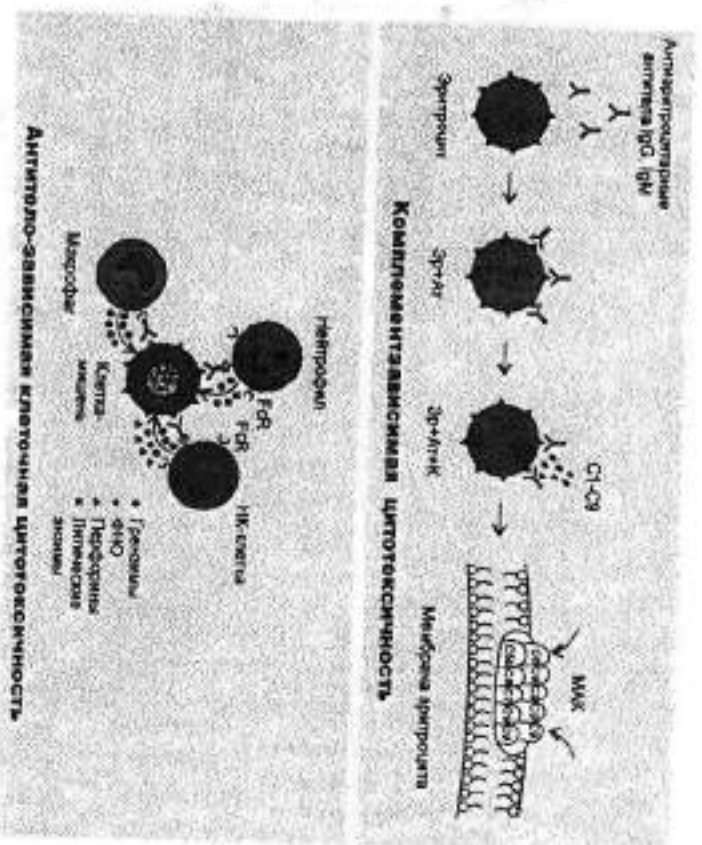


Рис. 4. Основные механизмы цитотоксичности клеток в реакциях II типа*

Антигены, индуцирующие развитие цитотоксических реакций, могут иметь и внеклеточное происхождение (антигены миелина, коллагена, базальной мембраны клубочков почек).

* Источник: <http://itp.unimib.it>.

4.2. Аутоиммунные болезни крови

4.2.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия

АГА является наиболее часто встречающейся формой заболевания среди приобретенных гемолитических анемий. Она обусловлена аутоАТ, которые, специфически взаимодействуя с эритроцитами, индуцируют их лизис через активацию системы комплемента, либо, выступая в качестве опсонина, стимулируют фагоцитоз эритроцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Варианты АГА по иммунологическому механизму:

- анемии, обусловленные выработкой аутоАТ (холодовых, тепловых);
- анемии, обусловленные выработкой аллоАТ (переливание крови, гемолитическая болезнь новорожденных), несущих сходные с собственными эритроцитами антигенные детерминанты;
- анемии, обусловленные измененными аутоАТ (лекарства, вирусы).

4.2.2. Аутоиммунная нейтропения

Патогенетическим фактором аутоиммунных нейтропений выступают аутоАТ (класса IgG, IgM), которые способны как агглютинировать, так и лизировать гранулоциты.

Среди аутоиммунных нейтропений различают симптоматические, идиопатические и лекарственные.

Симптоматические нейтропении наблюдаются при СКВ, РА, аутоиммунных заболеваниях эндокринных органов, СС, дерматозах, нарушениях лимфоциклопоэза.

Идиопатические аутоиммунные нейтропении могут быть вызваны как АТ, направленными против зрелых гранулоцитов, так и АТ против клеток-предшественников гранулоцитов.

Лекарственные аутоиммунные нейтропении способны развиваться в отношении аналгетика, амидопирин, бутадiona, сульфамидов, нейтропении лекарственные средства выступают в качестве тапенов тех факторов, которые вызывают аутоиммунизацию организма и продукцию аутоАТ.

Аутоиммунные идиопатические нейтропении могут иметь медленное прогрессирующее или рецидивирующее течение. Нейтропении, сопровождающиеся резким уменьшением числа предшественников гранулоцитов в костном мозге, как правило, протекают тяжело и имеют неблагоприятный прогноз.

Среди осложнений нейтропений главными являются бактериальные инфекции, которые способны привести к генерализованной инфекции и летальному исходу.

4.2.3. Аутоиммунная тромбоцитопения

При аутоиммунной тромбоцитопении наблюдается разрушение тромбоцитов под влиянием аутоАТ. АутоАТ относятся к классу IgG. Основным местом их выработки является селезенка. Разрушение тромбоцитов, нагруженных аутоАТ, происходит главным образом в селезенке, в значительно меньших количествах — в печени и лимфатических узлах (макрофагами этих органов).

Заболевание может начинаться остро или исподволь, иметь постепенное развитие. При аутоиммунной тромбоцитопении в периферической крови определяется изолированное уменьшение количества тромбоцитов, а в тяжелых случаях их количество может равняться нулю. При этом у больных содержание лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы не изменены. СОЭ обычно ускорена. Длительность кровотечения по Давесу увеличена. Время свертывания крови, определяемое по Ли Уайту, остается в пределах нормы. Реакция кровяного сгустка снижена.

Варианты аутоиммунной тромбоцитопении по иммунологическому механизму сходны с АГА.

4.2.4. Пернициозная анемия

Пернициозная анемия обусловлена аутоАТ, специфически реагирующими с внутренним фактором желудка. Связывание аутоАТ с внутренним фактором приводит к блокированию его функции — нарушению переноса витамина B₁₂ из кишечника в кровь.

Витамин B₁₂ поступает в организм человека с мясом, печенью, молоком, сыром, яйцами и другими продуктами. Находящийся в пище витамин B₁₂ в желудке связывается с пептромукопротеином (внутренним фактором), вырабатываемым париетальными клетками дна желудка, образуя комплекс витамин B₁₂ + пептромукопротеин. Этот комплекс поступает в дистальный отдел тонкого кишечника, где взаимодействует со специфическим рецептором, после чего витамин B₁₂ высвобождается и поступает в кровь. За сутки всасывается 4–5 мг витамина B₁₂. В крови витамин B₁₂ соединяется с транспортным белком транскобаламином II, с помощью которого доставляет-

ся в различные ткани организма. Витамин B₁₂ является важным фактором нормального эритропоэза. При его недостатке развивается гиперхромная мегалобластная анемия.

В крови больных пернициозной анемией, как правило, выявляются АТ двух типов: одни взаимодействуют с участком внутреннего фактора, ответственными за связывание с витамином B₁₂, другие — реагируют с эпитопами внутреннего фактора, расположенными вне области, ответственной за взаимодействие с витамином B₁₂. Оба типа аутоАТ подавляют его функцию. Обычно АТ к внутреннему фактору относятся к IgG.

4.3. Аутоиммунные болезни желудочно-кишечного тракта

4.3.1. Аутоиммунный атрофический гастрит типа А

В основе патогенеза аутоиммунного гастрита лежит цитотоксическое действие аутоАТ на обкладочные и париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Цитотоксические клетки слизистой оболочки приводят к ее атрофии. Часто при этом заболевании вырабатываются и аутоАТ к внутреннему фактору (пептромукопротеину), вследствие чего развивается и B₁₂-дефицитная анемия.

4.3.2. Неспецифический язвенный колит

НЯК — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание толстой кишки. Наиболее часто при НЯК поражается прямая кишка и дистальный отдел толстой кишки. В тяжелых случаях возможно распространение процесса на проксимальные отделы толстой кишки с развитием панколитита. Поражение кишки носит диффузный характер, проявляется отеком и гиперемией кишки, слизистая оболочка, формирующаяся неправильной формы язв. Изъязвления могут затрагивать только слизистую оболочку кишки или носить трансмуральный характер, проникая в мышечный слой и серозную оболочку. На фоне язвенных дефектов формируются псевдополипы, представляющие собой остатки сохранившейся слизистой оболочки или участки ее гипертрофии, или полиповидные разрастания грануляционной ткани. В период ремиссии заболевания слизистая оболочка кишки частично восстанавливается. Вместе с тем сохраняется атрофия ее слизистой слоя, деформация крипт, неравномерное утолщение собственной пластинки.

Иммунологические исследования свидетельствуют, что у больных НЯК в сыворотке крови и стенке кишки содержится ауто-АТ, способные реагировать с общим антигеном толстой кишки, и ЦИК. По данным морфологических исследований, слизистая оболочка кишки обильно инфильтрирована лейкоцитами, гранулоцитами, моноцитами. Установлено, что аутоАТ и иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие кишку, индуцируют цитотоксические реакции ее слизистого слоя, генерируют в ней воспаление и дегенеративные процессы через продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), простагландинов, ЛТ и лизосомальных ферментов. АутоАТ и ЦИК, фиксируясь на стенке капилляров и сосудов, изменяют их проницаемость, вызывают отек кишки. Активная система комплемента в образовании С3а и С5а, а также воспалительный процесс, развивающийся под влиянием аутоАТ и ЦИК, выступают мощным дополнительным фактором (помимо антигенного) инфильтрации стенки кишки клеточными элементами, которые, как установлено, играют ведущую роль в развитии патологических процессов в ней.

Наиболее изученными являются «маркерные» АТ к переносимым нейтрофильным антигенам (PANKA) и манновому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Кроме того, у таких больных выявляются и антиэпителиальные АТ, например, к тропомозину, которые образуются только у данных больных и не встречаются при других заболеваниях пищеварительной системы. Антиэндогенальные АТ выявляются у 75 % больных с НЯК и у 25 % больных с болезнью Крона.

Начаты исследования нового класса АТ — АТ к гликанам бактериальной стенки. Предполагается, что инфицирование кишки патогенными микробами является вторичным процессом и часто выступает фактором развития осложнений.

4.3.3. Первичный билиарный цирроз печени

ПБЦ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением внутрипеченочных желчных протоков, развитием на начальных этапах хронического деструктивного некроза холангиоцитов и холангиолита, формированием на поздних стадиях цирроза печени.

Развитие заболевания связано с появлением аутоАТ к митохондриальным антигенам эпителии желчных протоков. Почти во всех случаях заболевания выделяются АТ к антигену M2 (митохон-

дриальной АТФ-азы), а также АТ к антигену митохондрий M4, M8, M9. АТ, взаимодействуя с соответствующими антигенами, через активацию системы комплемента вызывают цитотоксические реакции клеток и тем самым индуцируют развитие деструктивного процесса в протоках. В развитии хронического воспаления и деструкции желчных путей большую роль играют ИК, формирующиеся в протоках и фиксирующиеся к стенкам протоков. Kupferовские клетки при ПБЦ оказываются также развитием внутрипеченочной реакции T3T. Сенсибилизированные T-лимфоциты на начальных этапах заболевания инфильтруют желчные протоки, а на поздних — и паренхиму печени и вовлекают в этот процесс макрофаги. Активированные T-лимфоциты и макрофаги через продукцию цитокинов, протеолитических ферментов, катионных белков, АФК, оказывают деструктивное влияние на различные структуры органа. С другой стороны, эти клетки через стимуляцию фибробластов к продукции коллагена, гликозамногогликанов индуцируют разрастание соединительной ткани и формирование фиброза органа.

Титр АТ к митохондриальной АТФ-азе (M2-антигену) коррелирует со степенью активности, стадией заболевания и морфологическими изменениями в печени.

4.3.4. Целиакия

Целиакия (глютеновая энтеропатия, спру европейская, спру нетропическая, идиопатическая стеаторея) — заболевание, сопровождающееся атрофией ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, развитием мальабсорбции на фоне употребления в пищу глютенодержавших продуктов.

Главным инициирующим фактором целиакии являются гены (группа растительных белков фракций проламинов и глютенинов, содержащихся в злаковых). У генетически предрасположенных людей эти протеины вызывают неадекватную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки. Заболевание наследуется по аутозомно-доминантному типу. Чаще всего (91 %) повреждаются аллели HLA-DQ3 и HLA-B8(dq6).

У больных целиакией наблюдается недостаток ферментов: глутамин-специфической цистеини эндопептазы и пролиа эндопептазы. В результате нарушения метаболизма в просвете кишки накапливается глютен и его недоразщепленные продукты (фракции глютена), оказывающие прямое токсическое действие на энтероци-

ты, следствием чего является атрофия слизистой тонкой кишки и развитие симптомов целиакии. Это подтверждается полным восстановлением слизистой оболочки тонкой кишки на фоне аглютеновой диеты, с эффективностью применяемой в последние несколько лет ферментотерапии.

Другая распространенная теория – иммунологическая, которая рассматривает изменение иммунного ответа на поступающий глютен. После всасывания в слизистой тонкой кишки глютены подвергаются деамидированию (фермент – тканевая трансглутаминидаза). Установлено, что энтероциты крипт экспрессируют в ответ на НЛА ДК. В результате мутации в гене НЛА I класса, деамидированный глютен как антиген способен активировать иммунный ответ организма. Через Т-клеточный рецептор активируются CD4+, CD8+ Т-лимфоциты, запускается цитокинный каскад, индуцирует-ся апоптоз энтероцитов и продукция АТ. ИФУ вызывает выброс ферментов (например, матриксной металлопротеиназы), повреждающих энтероциты, провоспалительных цитокинов, снижение синтеза IgA. ИЛ-15 активизирует межклеточные лимфоциты. Фракция представлена TCR $\alpha\beta$ CD4+, CD8+, CD56+, CD103+ Т-лимфоцитами. После активации клетки приобретают цитотоксичность, экспрессируют провоспалительные цитокины (ИЛ-2, 7, 8, 15), индуцируют апоптоз энтероцитов.

Повреждение мембран энтероцитов может быть связано с нарушением структур гликопротеиновых комплексов в самой мембране, которые имеют повышенное сходство по химическому составу с лектинами злаковых. Морфологические изменения слизистой кишечника свидетельствуют о развитии местной иммунной реакции с инфильтрацией эпителия и собственной пластинки лимфоцитами и плазмочитами.

Межклеточные лимфоциты регулируют целостность плотных контактов. В результате перестройки цитоскелета повышается проницаемость эпителия и увеличивается проникновение глютена в собственную пластинку слизистой.

Запускается каскад аутоиммобилизации: Т-клетки выступают в роли АПК для В-лимфоцитов, вырабатывающих АТ к глютину. Образуются перекрестные АТ к тканевой трансглутаминиде, эндомизию. АТ к трансглутаминиде имеют сходство к толл-подобным рецепторам 4-го типа (TLR4) на поверхности межклеточных лимфоцитов. Комплекс антиген-АТ вызывает повреждение энтероцитов. Таким образом, местная воспалительная реакция генерирует

узеся. Вместе с тем запускается каскад системных аутоиммунных реакций (тиреоидит, СД первого типа, дерматит) и развитие заболевания приобретает молниеносный характер.

Целиакия впервые была описана в лекции Самуэля Джона в 1887, который отметил классические симптомы заболевания в виде диареи, усталости, апатии и на основе своих наблюдений сделал комментарий, что лечение может заключаться в соблюдении безглютеновой диеты.

Однако по мере изучения заболевания стало ясно, что спектр клинических проявлений при целиакии достаточно широк, начиная от отсутствия каких-либо симптомов и заканчивая выраженным синдромом нарушенного всасывания. И хотя длительное время ПЦ считалась болезнью детского возраста, в настоящее время целиакия у детей и взрослых рассматривается как единое заболевание.

Клинические проявления ПЦ у детей представлены достаточно широким спектром различных симптомов и, как правило, появляются после введения в пищевой рацион ребенка глютеносодержащих продуктов. По данным Всемирной организации гастроэнтерологов к основным симптомам целиакии у детей относятся: снижение массы-ростовых показателей, рвота, диарея, сильные боли в животе, мышечная слабость, раздражительность, анемия, гипопроотеинемия, терпиглиформный дерматит, остеопороз, симптомы дефицита фолиевой кислоты. Первые признаки нарушений пищеварения появляются, как правило, через 8–12 недель, но максимальная частота клинических проявлений приходится на возраст от 6–8 месяцев до 2–3 лет.

Однако клинические наблюдения показали, что целиакия может впервые проявиться во взрослом или даже пожилом возрасте и также характеризоваться широким спектром клинических симптомов.

Клинические проявления целиакии у взрослых можно разделить на два типа: **классический тип** – преобладающим симптомом является диарея и **скрытый тип**, при котором желудочно-кишечные симптомы не выступают на первый план. Последняя группа включает пациентов, имеющих внекишечные проявления целиакии, может проявляться аутоиммунными заболеваниями или злокачественными поражениями. Этот клинический тип включает также бессимптомное течение и выявляется при скрининговых исследованиях.

По мнению некоторых исследователей, разрыв между клинической и серологической распространенностью демонстрирует, что большинство больных целиакией в настоящее время не диагностируются и, вероятно, имеют скрытую форму целиакии. Средний продолжительность симптомов до установления диагноза в США со-

ставляет 11 лет. По мнению авторов, длительная задержка в постановке диагноза не является уникальной для США и обусловлена недостаточным знакомством врачей с этим заболеванием.

4.3.5. Аутоиммунный гепатит

Причина АИГ остается неизвестной. В качестве возможных этиологических факторов обсуждается роль вирусной инфекции (вируса гепатита А, В, D, С и Е, вируса простого герпеса 1-го типа, кори, вируса Эпштейна – Барр (EBV), ВИЧ, ретровируса), реактивных метаболитов лекарственных препаратов, экзогенных веществ, наследственной предрасположенности.

Роль вирусов гепатита и других гепатотропных вирусов как триггерных факторов в развитии АИГ заключается в следующем:

- могут индуцировать аутоиммунитет посредством высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и презентацию собственного антигена;
- могут активировать аутореактивные Т-клетки путем молекулярной мимикрии (сходство структур нормальных белков и белков вируса) собственных антигенов или путем суперантигенной стимуляции значительной части Т-клеток, которые включают аутореактивные иммунорегуляторы.

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе АИГ. Предрасположенность к заболеванию АИГ определяется носительством аллелей HLA-DRB1*0301 или HLA-DRB1*0401. У больных с гаплотипом HLA-DR3 заболевание манифестируется раньше, а частота неэффективности лечения и рецидивов после его прекращения оказывается выше, чем у пациентов с типом DR4.

Ключевую роль в патогенезе АИГ играют Т-лимфоциты. Аутоантигены клеток печени (прежде всего клеточной мембраны) связываются с АПК или непосредственно с гепатоцитами вместе с молекулами HLA класса II для распознавания CD4 Т-хелперами лимфоцитами (Th1 и Th2). При недостаточной ответной реакции CD8 Т-супрессорных лимфоцитов активированными хелперами лимфоцитами высвобождаются и вырабатываются различные цитокины (IL-2, ИФ- α , ИФН- α). При этом включаются следующие механизмы, ведущие к разрушению гепатоцитов: стимуляция цитотоксических Т-лимфоцитов, активация макрофагов с помощью ИФ- α , выработка аутоАТ В-лимфоцитами или плазматическими клетками, опосредованное АТ разрушение гепатоцитов клетками-киллерами и комплементом.

Обнаруживаемые при АИГ аутоАТ (главные признаки данного заболевания) не являются патогенными, их продукция обусловлена деструкцией гепатоцитов.

Диагностическое значение имеют следующие АТ: ANA – антигипукарные АТ, SMA – АТ к гладкой мускулатуре (актинине), LKM – АТ к микросомальному антигену печени и почек (LKM-1 к CYP2D6, LKM-2 к CYP2C9, LKM-3 к UDP-глюкуронилтрансферазе и CYP1A2), LM – АТ к микросомам печени, анти-ASp-R – АТ к асialogликопротеиновому рецептору, анти-SLA – АТ к растворимому антигену печени (цитокератину), анти-LC1 – АТ к цитозольному антигену печени, анти-LP – АТ к цитозольному антигену печени и поджелудочной железы, анти-LPM – АТ к антигену 60-kDa плазматической мембраны гепатоцитов человека, АТ к сфинголипидам – АТ к сульфатированному галактоцерамиду.

Выделяют три типа АИГ соответственно профилям выявляемых аутоАТ.

Для АИГ I типа характерно наличие антиядерных w/или АТ к гладкой мускулатуре (анти-SMA, анти-ANA-позитивный) w/или SMA, нередко в сочетании с антинейрофильными цитоплазматическими АТ r-типа (p-ANCA). Наиболее специфичными являются антиядерные АТ (ANA).

Для АИГ II типа характерным является наличие сывороточных печеночно-почечных микросомальных АТ 1-го типа (анти-LKM-1-позитивный, иногда в сочетании с LKM-3 и АТ к печеночно-цитозольному антигену – анти-LK-1).

При АИГ III типа определяется АТ к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическим антигенам (анти-SLA-позитивный и анти-LP-позитивный). В ряде случаев его считают подтипом АИГ I в связи со сходным клиническим течением и частым выявлением ANA и SMA.

4.4. АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

4.4.1. Аутоиммунные тиреоидиты

АИГ – это группа заболеваний ЩЖ, сопровождающихся асептическим воспалением паренхимы железы. Четко прослеживаются процессы аутоиммунизации, что в значительной мере определяет

клиническую картину заболевания, в начале которого имеются признаки воспаления, а затем снижения или активации функции органа (табл. 3).

ТТ – уникальный белок, продуцируемый клетками ЩЖ в просвет фолликулов. На его поверхности происходит синтез тиреоидных гормонов.

Таблица 3

Варианты АИТ по иммунологическому механизму

Заболевание	Вид аутоАТ	Варианты болезни
АИТ	АутоАТ к ТТ, к ТПО; АутоАТ к ТЗ, к Т4	1. Гиперτροφический вариант (с зубом) 2. Атрофический вариант (без зуба)
ДТЗ	АутоАТ к рецептору для ТТТ	Гипертрофический вариант

ТПО – фермент, до недавнего времени именовавшийся микросомальным тиреогеном. При гипертрофической и атрофической формах АИТ аутоАТ к ТТ и ТПО выявляются в подавляющих случаях заболеваний.

Одновременное выявление АТ с 94 % точностью указывает на аутоиммунный характер заболевания. Тип АТ в сыворотке крови больных, как правило, коррелирует с активностью аутоиммунного ответа.

АИТ как заболевание впервые было описано в 1912 г. Х. Хашимото. При изучении гистологии ЩЖ, удаленной у больных ДТЗ, им были замечены и описаны основные признаки заболевания: диффузная инфильтрация желаты лимфоцитами; образование в тканях лимфоидных фолликулов; деструкция железистой ткани и замещение ее фиброзной тканью.

Патогенетическим фактором заболевания выступают аутоАТ к ТТ, коллоиду и ТПО ЩЖ, а также сенситизированные Т-клетки. При развитии заболевания сенситизированные лимфоциты инфильтрируют ткань ЩЖ, наносящую в ней воспалительный процесс через продукцию провоспалительных цитокинов, ряд из которых способен вызывать цитотоксическую реакцию, что в итоге вызывает образование зоба, увеличение ЩЖ. АутоАТ, связываясь с ТТ и ТПО, препятствуют поглощению йода этими белками, нарушают обмен йода в железе, что влечет за собой нарушение продукции

гормонов ЩЖ. Кроме того, аутоАТ, взаимодействуя с фолликулярными клетками, вызывают их цитотоксическую реакцию. В результате всех вышеперечисленных процессов происходит разрушение фолликулов ЩЖ, нарушение обмена йода и снижение выделения в кровь Т4 и Т3 и, как следствие, развитие гипотиреоза.

Наряду с образованием перечисленных аутоАТ у больных АИТ часто наблюдается образование АТ к рецептору ТТТ (Репт – рецептор к тиреотропному гормону). Образуются как тиреотропноразрушающие АТ, так и тиреотропностимулирующие АТ. Наличие таких АТ также способствует развитию атрофического АИТ и гипотиреоза. При АИТ часто также выявляются АТ к тиреину и трийодтирону.

У больных, кроме вышеперечисленных тканеспецифических АТ, часто выявляются аутоАТ к различным компонентам цитозоля клетки: ДНК, тубулину, кальмодулину. Широкий спектр вырабатываемых аутоАТ у больных АИТ, их различные варианты, а также преобладание одного вида АТ над другими и формируют разные клинические варианты течения заболевания.

4.4.2. Иммунология надпочечников (болезнь Аддисона)

Болезнь Аддисона обусловлена двусторонним поражением коры надпочечников. При этом происходит значительное сокращение или полное прекращение синтеза гормонов, в особенности глюкокортикоидов (кортизон и гидрокортизон), регулирующих белковый, углеводный и жировой обмен, а также минералокортикоидов (десоксикортикостерон и альдостерон), отвечающих за регуляцию водно-солевого обмена.

Первичная гормональная недостаточность коры надпочечников обусловлена ее двусторонним поражением в результате аутоиммунных процессов.

В сыворотке крови определяются аутоАТ к митохондриям и микросомам клеток железы, которые участвуют в иммунном воспалении и обуславливают атрофию и деструкцию надпочечников.

4.4.3. Инсулинзависимый сахарный диабет

При АИСД дефицит инсулина или нарушение его функции обусловлены развитием аутоиммунных реакций к аутоантигенам островковых клеток, прежде всего β-клеток, или к тканевым рецепторам инсулина. Таким образом, определение АИСД включает в себя такие клинические формы как СД 1-го типа (инсулинзависимый СД), про-

наклонах феноменом инсулинита и специфическими серологическими реакциями к антигенам островковых клеток, вариантам диабета с образованием АТ к рецепторам инсулина и аутоиммунный инсулиновый синдром. Существует два подтипа АНСД: А – аутоиммунный и В – идиопатический (термин «инсулинзависимый» исключен как некорректный, поскольку любой вариант диабета может потребовать инсулинотерапии на определенной стадии заболевания).

Роль Т-клеточного иммунитета в генезе АНСД подтверждается прежде всего феноменом переноса болезни при использовании препаратов Т-лимфоцитов и Т-клеточных клонов, выделенных из селезенки или островков Langerhans. Описаны случаи диабета, возникшие после аллогенной пересадки костного мозга от донора-диабетика. Моноуклиальная инфильтрация островков Langerhans состоит также преимущественно из Т-лимфоцитов и макрофагов.

В настоящее время аутореактивность Т-лимфоцитов определяют по уровню продукции цитокинов, прежде всего, IFN- γ при культивировании с островковыми антигенами (пронинсулин, GAD, IA-2 и др.). Но пока данные методы не входят в батарею тестов «золотого стандарта» на детекцию СД 1-го типа из-за большой вариабельности и низкой чувствительности.

Определение активности гуморального иммунитета в настоящее время является основополагающим для определения наличия аутореактивности к островковым клеткам. Так, присутствие GAD-Ab, IA-2Ab, IAA, ISA при наличии клиники диабета считается достаточно точным подтверждением иммунно-опосредованного генеза болезни. Наиболее изучены цитоплазматические аутоАТ к островковой ткани – ISA (islet cell antibodies). Наличие и тип ISA, по-видимому, может определять течение и клинические особенности диабета.

Определение клеточно-поверхностных аутоАТ к островковой ткани – ISA (islet cell surface antibodies) – показывает наличие у больных аутоАТ к поверхностным молекулам β -клеток. Исследования ISA пока не стандартизировано. Диагностическая чувствительность метода ниже, чем ISA, и составляет не более 30–60 % у больных в дебюте СД 1-го типа. Предполагается, что в реакции ISA действуют такие важные поверхностные молекулы β -клеток, как гликозный транспортер GLUT2, что доказывалось ингибированием глюкозо-стимулированной секреции инсулина при перфузии диспергированных островковых клеток красной иммуноглобулиновой сыворотки больных в дебюте СД 1-го типа.

Наибольшая диагностическая чувствительность и специфичность определения аутоАТ достигнута с помощью радиоиммуннологического анализа с применением рекомбинантных антигенов, в том числе GAD65, инсулина и IA-2, которые демонстрируют наиболее воспроизводимые результаты.

Роль инсулина как антигена в патогенезе СД 1-го типа остается невыясненной. Эпитопы IAA ориентировочно находятся в аминокислотных последовательностях В1 – В3 и А8 – А13. IAA чаще определяются у детей, чем у подростков и взрослых в дебюте СД 1-го типа до начала инсулинотерапии. У детей возраста до 5 лет находили IAA в 100 % случаев в дебюте заболевания против 20 % случаев в возрастной группе больных СД 1-го типа старше 15 лет. Предполагается, что тип IAA линейно коррелирует со степенью активности инсулинита и процессом деструкции β -клеток с исходом в диабет, в проспективных исследованиях родственников 1 линии родства больных СД 1-го типа, имеющих на начало исследования сниженные FPR, не подтвердилось.

Комплексообразующая антигенноопосредованная цитотоксичность (САС – complement-dependent antibody mediated cytotoxicity) является специфическим способом уничтожения клеток поджелудочной железы. Такие АТ связываются с антигенами поверхности клеток, что инициирует систему комплекса. Комплемент, в свою очередь, поражает клетки, протеолитически повреждая плазматическую мембрану, нарушая ее целостность, что приводит к гибели клетки.

4.4.4. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы

АПС – группа заболеваний, при которых наблюдается одновременное или поэтапное развитие двух и более эндокринных аутоиммунного характера у одного и того же больного, которые совмещаются во многих случаях с аутоиммунной неэндокринной патологией.

АПС являются очень актуальной проблемой современной медицины во всем мире, так как включают в себя комбинацию нескольких аутоиммунных заболеваний, что значительно ухудшает качество и уменьшает продолжительность жизни таких пациентов.

В 1908 году ученые предложили общий патогенез нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний, описав его в статье под названием «*insufficiency of the endocrine glands*». В 1926 г. M. Шницл показал связь между недостаточностью коры надпочеч-

ников и тиреоцитом. В 1964 г. Дж. Карпентер расширил синдром, который описал М. Шмидт, и включил в него инсулинзависимый СД. Далее, после углубленного анализа больных с волчаночно-инфекционными патологиями, М. Ньюфелд и Р. Бингзарт в 1980 г. предложили назвать эту группу заболеваний АПС. Также они разработали классификацию, которая основана на разделении АПС в зависимости от заболеваний, которые составляли каждый определенный тип АПС. Были выделены четыре типа (табл. 4).

Таблица 4

Классификация аутоиммунных надпочечниковых синдромов [32]

Тип АПС	Основные критерии
АПС-1	Кандидоз-эктодермальная дистрофия (хронический слизистожидкий кандидоз) Первичный гипопаратиреоз Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)
АПС-2	Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (присутствует весло) АИТ
АПС-3	СД 1-го типа АИТ, который ассоциируется с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (кроме болезни Аддисона и/или гипопаратиреоза)
АПС-4	Комбинация аутоиммунных заболеваний, не внесенных в предыдущие группы

АПС 1-го типа (АПС-1), называемый АРЕСЕР (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy) или МЕДАС (multiple endocrine deficiency, autoimmune, candidiasis), характеризуется наличием хронического слизисто-кожного кандидоза, хронического гипопаратиреоза и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона).

В основе АПС 1-го типа лежит дефект в аутоиммунно-регуляторном гене, который локализуется в 21-й хромосоме (21q22.3). Этот ген, получивший название AIRE (autoimmune regulator), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции.

Этот синдром – довольно редкая патология с частотой распространения 1:100 000 населения, которая имеет моногенный ауто-сомно-рецессивный тип наследования. Относительно высокая частота наблюдается у финнов (1:25 000), среди ирландских евреев (1:9 000) и жителей Сардинии (1:14 000). Может немного чаще встречаться у мужчин (соотношение мужчин и женщин – 4:3).

В большинстве случаев АПС 1-го типа проявляется в детском или подростковом возрасте. Как правило, его первым симптомом является слизисто-кожный кандидоз, который развивается в первые 5 лет жизни. При этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гингивиты, а также кожи, ногтевых валиков и ногтей. До 10-летнего возраста обычно развивается гипопаратиреоз, который характеризуется нервно-мышечной гиперреактивностью, гипотонией. Надпочечниковая недостаточность присоединяется в поздней степени до 15-летнего возраста и проявляется в виде слабости, снижения веса, анорексии, тошноты, рвоты, абдоминальных болей, диарей, гипотонии, гипогликемии, кожной гиперпигментации. Также в ряде случаев могут выявляться различные психические и эмоциональные нарушения.

В состав АПС-1 могут также входить другие нарушения эндокринных органов, такие как: гипернадпочечниковый гипотизм, АИТ, СД 1-го типа, реже – аутоиммунные поражения гипофиза. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные эндокринные заболевания – витилиго, васкулиты. Со стороны ЖКТ также могут наблюдаться аутоиммунные атрофические гастриты, гепатиты с циррозом печени, интестинальная дисфункция и синдром мальабсорбции, пернициозная анемия. Очень часто в составе АПС 1-го типа присутствует алопеция и эктодермальная дистрофия, которая включает кератоконъюнктивиты, гипоплазию зубной эмали и точечные дефекты ногтей.

Диагностика синдрома основана на выявлении классической триады, характерной для АПС-1: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Для установления диагноза достаточно наличия у больного двух из трех вышеперечисленных заболеваний. Слизисто-кожный кандидоз характеризуется наличием селективного дефицита Т-клеточного уровня на фоне нормального В-клеточного ответа. Как правило, наблюдается высокий титр АТ к *Candida albicans*. При хроническом гипопаратиреозе выявляются гипокальциемия, гиперфосфате-

ния, снижение уровня кальция и определяются аутоАТ к тканям паразитивной железы и Са²⁺-рецепторам. Для диагностики надпочечниковой недостаточности проводят МРТ- или КТ-исследования надпочечников, результаты которых могут свидетельствовать о гипо- или атрофии органа. Часто выявляются аутоАТ к надпочечникам. В анализе крови может выявляться эозинофилия с лимфоцитозом, микро- или макроцитарная анемия. Для надпочечниковой недостаточности характерны гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, снижение осмолярности плазмы.

АПС 2-го типа (АПС-2) характеризуется поражением эндокринных желез с развитием надпочечниковой недостаточности (первичного гипокортицизма), АИТ и СД 1-го типа. Эти проявления нередко сопровождаются первичным гипотонизмом, миастенией Грейвса, витилиго, алопецией, АИТ, хронический атрофический гастрит, пернициозную анемию, гипопарит.

В состав АПС 2-го типа также могут входить аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, надпочечниковый сахарный диабет с аутоАТ к вазопрессинпродуцирующим клеткам, изолированный дефицит адренокортикоидного гормона, опухоли гипофиза, СС и др.

АПС-2 сам по себе является достаточно редким (1,4-2,0 случая на 100 000 населения) и манифестируется, как правило, у женщин средних лет (средний возраст появления заболевания — 35 лет). Отмечено, что АПС 2-го типа имеет полнотное наследование (в ряде случаев доминантное с неполной пенетрантностью) и ассоциирован, по современным данным, главным образом с НДА. Начало заболевания чаще проявляется клиникой первичной хронической недостаточности коры надпочечников. АИТ и СД 1-го типа присоединяются в среднем через 7 лет, хотя разрыв между началом заболевания может быть до 20 лет. Диагностика основана на выявлении основных эндокринных аутоантител для АПС-2, выявлении аутоАТ к определенным аутоантителам в сыворотке крови. Дифференциальную диагностику следует проводить с изолированными аутоиммунными эндокринопатиями. При тяжелом тиреотоксикозе, при болезни Грейвса у пациента могут быть явления относительной гипонатриемической недостаточности (легкая гипонатриемия, гипотония и т.д.), которую необходимо дифференцировать от истинной.

АПС 3-го типа (АПС-3) определяется как комбинация аутоиммунных тиреоидитов (болезнь Хашимото, гипотиреозная микседема, бессимптомный АИТ, болезнь Грейвса и др.) с другими забо-

левыми эндокринными органами, гастроинтестинальными аутоиммунными нарушениями, нарушениями со стороны кожи, системы гемопоза и нервной системы, васкулитами и др.

АИТ является основной составляющей у АПС 3-го типа. К другим заболеваниям эндокринных органов при АПС 3-го типа относятся в первую очередь СД 1-го типа, болезнь Хурата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипопарит, первичный гипотонизм и др. Недостаточность соматотропного гормона также может быть одним из компонентов АПС-3. Аутоиммунные гастроинтестинальные поражения могут проявляться при этом синдроме в виде хронического атрофического гастрита, целиакии, АИТ, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита и др. К поражениям кожи относятся витилиго и алопеция, к поражению системы гемопоза — аутоиммунная тромбоцитопения, АГД, антифосфолипидный синдром. При нарушениях со стороны нервной системы при АПС-3 могут наблюдаться также заболевания, как миастения Гравис, синдром Штирмана (синдром ригидного человека) и РС. В состав АПС-3 могут также входить диффузные заболевания соединительной ткани: СКВ, РА, синдром Шегрена, СС и др.

Диагностика АПС 3-го типа также основана на выявлении характерных клинических проявлений, специфических аутоАТ в сыворотке крови, наличии лимфоцитарной инфильтрации пораженных органов.

АПС 4-го типа (АПС-4) — редкий синдром, который характеризуется сочетанием аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие категории АПС. В состав АПС 4-го типа могут входить, например, болезнь Аддисона в сочетании с гипотонизмом, гипотонизмом, атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией и др. При этом отсутствуют другие компоненты АПС-1, то есть нет ни хронического кандидоза, ни гипопаритреоза (при наличии аутоиммунной недостаточности надпочечников), а также отсутствуют компоненты АПС-2, -3 (АИТ; СД 1-го типа при основном заболевании — болезни Аддисона).

4.5. Аутоиммунные болезни нервной системы

4.5.1. Рассеянный склероз

РС — хроническое рецидивирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС с непредсказуемым, часто прогрессирующим течением.

ем. РС относится к диссеминированным аутоиммунным (тканеспецифическим) заболеваниям, в патогенезе которых весомое место занимает постинфекционный аутоиммунный синдром.

Этиология РС неизвестна. Ингибирование иммунопатологических механизмов происходит в результате взаимодействия факторов внешней среды и генетически детерминированной предрасположенности. Активация антител, неактивных Т-клеток CD4+ – происходит вне ЦНС при взаимодействии соответствующего рецептора Т-клетки и аутоантигена, связанного с молекулами II класса ГК РС на АПК, что способствует к пролиферации Т-клеток. Именно субпопуляция Т-клеток с их различной функциональной дифференцировкой и регуляторными взаимодействиями отводится важная роль в иммунопатогенезе РС. После антигенпрезентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в эффекторные клетки: Th1 типа, секретирующие провоспалительные цитокины и Th2 типа, секретирующие противовоспалительные цитокины. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, ко-стимуляторов, а также цитокиновым профилем в окружающей среде. Секретиция провоспалительных цитокинов способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и других Т-клеток, что усиливает иммунный ответ. Кроме того, цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии.

Проникновение активированных Т-клеток CD4+ через ГЭБ в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии, протеаз и происходит в несколько этапов. В ЦНС проникают реактивации Т-клеток АПК, в качестве которых выступают макрофаги и микроглия.

Проникшие в ЦНС аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины (ИФ- α , ИФ- γ), что еще в большей степени индуцирует и поддерживает воспалительные реакции и усиливает нарушения проницаемости ГЭБ. Активация иммунных реакций, включая макрофаги, В-лимфоциты с продукцией АТ, приводит к разрушению миелиновой оболочки. Участие АТ в развитии демиелинизации и осуществляется за счет активации системы комплемента и индукции образования пор в миелиновой мембране, а также посредством привлечения макрофагов. Феноцитоз поврежденных участков миелина макрофагами осуществляется при участии цитотоксических медиаторов (ИФН- α , АФК, метаболитов оксида азота).

В 90 % случаев заболеваний РС выявляются АТ к белкам нервной ткани, прежде всего, к основному белку, липо- и гликопротеину миелина. Также у пациентов выявляется повышенное содержание

железа в периферической крови ИК. При РС, как правило, поражаются головной и спинной мозг, зрительные нервы, что приводит к нарушению соответствующих функций организма.

4.6. Аутоиммунные болезни кожи

4.6.1. Пузырячки

Пузырячки – тяжелое аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек, морфологически проявляющееся развитием акантолиза, вызванного специфическими антителами аутоАТ. Первые доказательства аутоиммунной природы пузырячки были получены в 60-е гг. XX в., когда с помощью прямой и непрямой иммунофлуоресценции были обнаружены АТ к антигенам эпидермиса в крови больных и толще эпидермиса. Заболевание протекает тяжело и проявляется образованием на невоспаленной коже и слизистых оболочках пузырей, быстро распространяющихся по всему кожному покрову. Без адекватного лечения заболевание приводит к смерти. По симптомам и течению различают четыре формы болезни: вульгарную, везикулярную, листовидную и себорейную (эритематозную пузырячку). Наиболее хорошо в иммунологическом плане изучены ВП и ЛП.

В основе развития пузырячки лежит взаимодействие аутоАТ с мембранами кератиноцитов, что приводит к акантолизу и образованию пузырей. Установлено, что в этот процесс не вовлечены система комплемента и клетки воспаления, хотя комплекс способен усиливать патогенность АТ, а присоединение инфекции в местах повреждения кожи приводит к развитию воспалительного процесса, что отклоняет течение болезни. Способность АТ вызывать акантолиз была доказана в прямых экспериментах на культуре кожи, а также путем переноса специфических АТ здоровым неонатальным мышам. Адсорбция сыровяток больных ВП и ЛП на recombinantном эпидермальном антигене приводила к потере их способности вызывать акантолиз при переносе неонатальным здоровым мышам. Таким образом, эти данные убедительно доказывают аутоиммунную природу пузырячки. В последние годы с помощью иммунологического анализа было показано, что антигеном при ЛП является десмогелин-1 (Dsg-1) – трансмембранный гликопротеин десмосом с молекулярной массой 150/160 кДа.

Проволирующими факторами попадания эпидермальных антигенов в кровь и дальнейшей аутоиммунизации организма способны выступать вирусные и бактериальные инфекции кожи, лекарственные препараты и химические вещества, содержащие сульфидрильные группы и обладающие способностью кумулироваться в коже, ультрафиолетовое облучение и др.

5. ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУНОКОМПЛЕКСНОГО (III) ТИПА

5.1. Общие сведения о типе

Для реакций гиперчувствительности III типа (иммунокомплексных, преципитивных) характерно массивное формирование ИК. Эти комплексы, образованные антигеном и соответствующим иммуноглобулином, активируют различные факторы системы комплемента, приводят к повреждению тканей и развитию воспалительной реакции.

Причиной аллергических реакций этого типа III являются растворимые белки, повторно попадающие в организм, как правило, в большом количестве (например, при переливании сыворотки или плазмы крови, вакцинации, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) или образующиеся в самом организме (например, при паратуберкулезе, туберкулезе, развитии инфекции, трипаносомиазе, оспухоме, росте и др.).

К числу аллергенов, вызывающих развитие иммунокомплексной патологии, относятся различные лекарственные препараты, антикоагулянты сыворотки, гамма-глобулины, пищевые, интравитринные, вирусные и бактериальные аллергены.

К факторам риска развития иммунокомплексных реакций относятся наследственная или приобретенная недостаточность системы элиминации ИК, то есть фагоцитоза, системы комплемента, недостаточность экспрессии C3-рецепторов на мембранах эритроцитов, способность адсорбировать ИК.

Механизмы развития иммунокомплексной патологии могут быть представлены следующим образом (рис. 5):

- презентация антигена макрофагами в комплексе с белками II класса МНС Th1 и антиген-чувствительными клоном В-лимфоцитов;

- секретиция Th1 гуморальных индукторов иммуноглобулинов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM.

При развитии иммунокомплексной патологии изначально ни антиген, ни АТ не связаны с клеточной мембраной. Образование высокомолекулярных растворимых комплексов происходит в системной циркуляции при условии взаимодействия антигена с АТ при небольшом избытке антигена; ММ токсических комплексов составляет 900 000 – 1 000 000. Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.

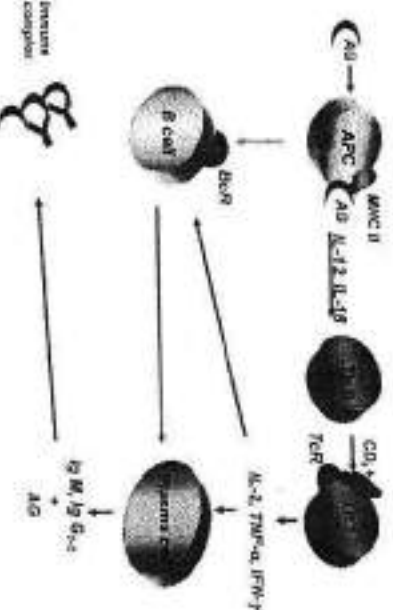


Рис. 5. Индукция иммунного ответа при иммунокомплексных реакциях [42]

ИК обладают способностью отслаивать эндотелий и фиксироваться на базальной мембране сосудов. При этом возникает обнажение коллагена, активация XII фактора (Хагемана) и связанного с ним каскада реакций освобождения медиаторов воспаления: активация калликреин-кининовой системы, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, системы фибринолиза. Для иммунокомплексных реакций характерно развитие выраженных расстройств микроциркуляции в различных органах и тканях, формирование циркуляторной гипоксии, снижение трофики органов и тканей, повышение проницаемости сосудистой стенки и другие нарушения.

Важная роль в патогенезе иммунокомплексной патологии отводится и медиаторам тучных клеток, тромбоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов, активирующихся при участии антигена и системы комплемента.

Стадия сенсибилизации. Поглощение, процессинг и последующая презентация чужеродного антигена В-лимфоцитам обуславливает продукцию и секрецию образующимися из них плазматическими клетками определенных (аллергических) типов IgG и IgM, обладающих выраженной способностью формировать преципитаты при их контакте с антигеном (рис. 6). Если ИК образуются в плазме крови или лимфе, а затем фиксируются в различных тканях и органах, то развивается системная (генерализованная) форма аллергии. Примером ее может служить СБ. В тех случаях, когда ИК формируются вне сосудов и фиксируются в тканях и органах, развиваются местные формы аллергии (например, мембранозный гломерулонефрит, васкулиты, периаортиты, артриты, альвеолит, феномен Артюса). Наиболее часто ИК фиксируются в стенках микрососудов, на базальной мембране гломерул почек, в подлежащей клетчатке, на клетках миокарда, синовиальных оболочках суставов и в суставной капсуле. При этом местные аллергические реакции типа III всегда сопровождаются развитием воспаления. Высокий уровень преципитирующих фракций IgG и IgM выявляется уже на 5–7 сутки после появления чужеродного антигена в организме. На 10–14 сутки, в связи с повреждением тканей под влиянием ИК и развитием острого воспаления появляются клинические признаки заболевания.

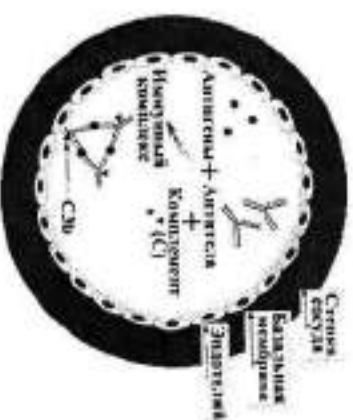


Рис. 6. Стадия сенсибилизации*

* Источник: <http://neznayua.net>

Патобиохимическая стадия. В связи с фиксацией в тканях патогенных ИК, а также активацией реакций по их удалению в тканях и крови образуются медиаторы аллергии, которые (в соответствии с их эффектами) можно объединить в несколько групп (рис. 7). Реализация эффектов медиаторов аллергии ведет к повреждению клеток и внесклеточного матрикса. Это вызывает развитие острого воспаления с характерными для него местными и общими признаками. Устранение ИК при участии мононуклеаров и гранулоцитов сопровождается выделением или ряда других биологически активных веществ – медиаторов аллергии (лейкотриенов, простагландинов, хемотактантов, vasoактивных агентов, прокоагулянтов и др.). Это потенцирует и увеличивает как масштаб, так и степень выраженности аллергической аллергии тканей, а также способствует повреждению стенок сосудов приводит к отеку тканей и способствует проницаемости ИК среднего и малого размера из крови в ткани, в том числе – в стенки самих сосудов с развитием васкулитов. Увеличение проницаемости и разрушение базальных мембран (например, почечных телец) обеспечивает проникновение и фиксацию в них ИК с развитием различных форм патологии почек. Активация проагрегантов и прокоагулянтов создает условия для тромбообразования в микрососудах, нарушений микроциркуляции, ишемии тканей, развития в них дистрофии и некроза (например, при феномене Артюса).

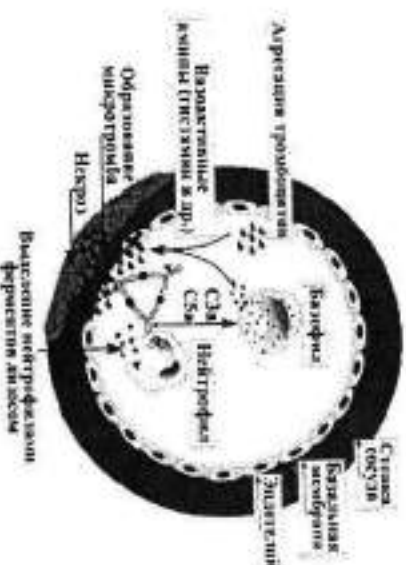


Рис. 7. Патобиохимическая стадия*

* Источник: <http://neznayua.net>

Стадии клинических проявлений. Прямое действие ИК на клетки и ткани, а также каскад вторичных реакций, развивающихся в связи с этим, реализация эффектов медиаторов аллергии и особенности реактивности организма у каждого конкретного пациента приводят к развитию различных клинических вариантов аллергии типа III. Этот тип аллергической реакции является ключевым звеном патогенеза СБ, артритов (включая ревматоидные), мембранозного гломерулонефрита, альвеолитов, васкулитов, узелковых периартериитов, феномена Арноса и др.

5.2. Сывороточная болезнь.

СБ — это системная генерализованная аллергическая реакция на введение чужеродных гетерологических сывороток, в основе которой лежит синтез IgE, IgG, IgM и накопление ЦИК с антигенными свойствами с последующим их отложением в стенках сосудов. ЦИК связываются преимущественно преципитируемыми АТ класса IgE, представляются преимущественно преципитируемыми АТ класса IgE, которые фиксируются в тканях, повреждая эндотелий сосудов, и откладываются на их базальных мембранах и эпителии, вследствие чего формируются органические патоморфологические изменения в различных органах (почках, эндо- и миокарде, коже и др.). В дальнейшем механизмы повреждения тканей сводятся к воздействию гистамина, серотонина и других биологически активных веществ, выделяющихся в процессе иммунореактивной иммунореактивной реакции.

Однако АТ класса IgE не всегда играют ведущую роль в патогенезе СБ. Обычно через 7–12 дней после введения сыворотки титр АТ классов IgG и IgM достигает уровня, также достаточного для иммунной реакции с белком чужеродной сыворотки как антигеном. В повреждении тканей при СБ участвуют и фактор complemento, который повреждает ткань путем хемотаксиса лейкоцитов. Считается, что развитие СБ зависит от дозы (количества введенного белка) и вида вакцины, а не от пути введения. Чем больше введено белка, тем более вероятно возникновение СБ.

Для лиц с аллергическими заболеваниями и/или наследственной атопией в плане поствакцинальных аллергических осложнений играют роль и малые, и обычные дозы, если имели место предыдущие сенсибилизации антигенами, входящими в состав вакцины. В настоящее время клинически в зависимости от времени появления симптомов выделяют две формы СБ: ускоренную — по типу

АШ и классическую — с клиникой сывороточного синдрома. Ускоренная форма СБ развивается при повторном введении гетерологической сыворотки. Симптомы возникают в первые часы и последующие 2–3 сут. (инкубационный период до 1–3 дней) с развитием типичной картины АШ с участием IgE, IgG4 (чаще у ранее сенсибилизированных лиц).

Симптоматика же классической формы СБ при первичном введении вакцины развивается, как правило, на 7, 14, 21 день (что соответствует в эксперименте срокам сенсибилизации у морских свинок). К этому времени происходит накопление в крови ЦИК, необходимых для формирования иммунного ответа и реализации аллергической реакции.

Клиническая картина СБ характеризуется болями разнообразным клинических проявлений. В силу особенностей иммунореактивного патогенеза для СБ характерна полиорганный аллергический поражение. Типичными симптомами СБ являются: полилимфаденопатия, кожные высыпания, лихорадка, реактивные артриты. Одним из первых симптомов СБ является увеличение лимфоузлов, чаще регионарных (по отношению к месту введения сыворотки), затем могут поражаться лимфаденопатии — увеличение подмышечных, шейных, нижнечелюстных и других групп лимфоузлов. Они подвижные, плотные, болезненные, не спаянные с окружающими тканями. Чаще лимфаденопатия наблюдается при среднетяжелом и тяжелом течении СБ. При выздоровлении этот симптом исчезает позже, чем другие (кожные сыпи, лихорадка). При легком течении СБ лимфоузлы нормализуются ко 2–3 дню болезни. При тяжелом течении СБ патологически может наблюдаться спленомегалия.

Кожные сыпи — одно из частых клинических проявлений СБ. Поражение кожи наблюдается в 85–98 % случаев СБ, а в виде крапивницы — до 85 %. Типичным является полиморфность кожных высыпаний: от уртикарной крапивницы различной по степени тяжести до эритематозных и петехиальных элементов и развития васкулита с геморрагическими высыпаниями (обычно при тяжелых формах СБ). Сыпь может носить характер коре- и скваматозно-подобный.

При СБ типичным является наличие зудя, что подтверждает аллергический генез кожных симптомов, появившихся после вакцинации. В начале болезни высыпания возникают вокруг места введения сыворотки, затем они приобретают генерализованный характер. Параллельно этой симптоматике могут возникать аллергические

отски Квинке (в области лица, мошонки, кистей, стоп и других участках тела). Опасными для жизни являются отеки Квинке в области гортани, языка, мошонки и ободочек. В 20–30 % случаев СБ наблюдается отечность кожи лица в виде отека подглазницы (вследствие повышенной гидрофильности тканей). Длительность кожных симптомов сохраняется до 10 суток.

Лихорадка как клинический симптом СБ может быть субфебрильной, интермиттирующей, реже достигает 39–40 °С. Появление ее регистрируется либо за 1–2 дня до высыпаний, либо одновременно с ними. Гипертермия наблюдается в 70 % случаев с длительностью от 2–3 до 7–10 дней, сохранение ее после этого срока свидетельствует о хронизации процесса. При высокой температуре возможно развитие гипотензивно-гипорефлекторного синдрома, сопровождающегося острой сердечно-сосудистой недостаточностью (вплоть до остановки сердца), гипотонией, снижением мышечного тонуса, кратковременным нарушением сознания или его потерей.

Полиартралгия (как проявление реактивного артрита) характерна для СБ, совпадает с появлением других симптомов и считается патномонимичной для классического течения СБ. Реактивные артриты регистрируются, по данным разных авторов, 4,6–21,6 % больных при первичном введении сыворотки и у 50–60 % лиц при повторном введении вакцин. Могут поражаться любые суставы, но чаще коленные, голеностопные, кистей, стоп, иногда в сочетании с миалгиями, полиневритами (в случае межпозвоноковых артритов так называемые сывороточные спондилоартриты, сывороточные неврииты). Для этой патологии характерна болезненность при движениях как активных, так и пассивных, отечность суставов (вследствие образования экссудата).

Кроме этих классических признаков СБ возможно формирование другой патологии по причине поражения ИК эндотелия сосудов внутренних органов (3 тип АР): от преобладающей нефропатии до очагового или диффузного гломерулонефрита (вследствие артериосклероза, поствакцинального миокардита, эндо- и перикардита, васкулитов (в области коронарных артерий вплоть до инфаркта миокарда), легочного эозинофильного инфильтрата, энтероколита, гепатита, панкреатита, АР, астматического синдрома и т.д. Поражения нервной системы проявляются в виде энцефалита, менингита, энцефаломенингоэнцефалита, которые наиболее часто возникают как осложнения после антирабической, противокоревой, кожно-ной

вакцин. Например, антирабическая вакцина готовится из мозга животных и содержит органически-специфические аллергены, поэтому при ее введении возможно в течение 1–3 суток развитие аутоаллергического демиелинизирующего процесса в нервной системе с клиникой парезов и параличей, с наличием судорог, приступов потери сознания, иногда с летальным исходом. Нейрологические осложнения также могут возникнуть, на введение тифо-паратифозных вакцин, они появляются через несколько часов после вакцинации и могут быть как в виде функциональных нарушений со стороны нервной системы, так и в виде тяжелого энцефалита. Преобладающие парезы и параличи наблюдались после вакцинации живой пероральной вакциной против полиомиелита (через 7–30 дней). Поражения других органов и систем наблюдаются реже: например, после введения коревой вакцины, АКДС может возникнуть бронхоспазм (I тип аллергической реакции), описан синдром тромбоцитопенической пурпуры (II тип аллергической реакции), геморрагического васкулита (III тип аллергической реакции), возможен преколлапс нефропатии, острый пиелонефрит, диффузный гломерулонефрит (III тип аллергической реакции) с тяжелым течением и др. Известны случаи поствакцинального миокардита (III тип аллергической реакции), поражения костной системы типа остеомиелита. В инфильтратах этих осложнений большую роль играет состояние внутренних органов, то есть предшествующий характер сопутствующей патологии у больного перед введением сыворотки.

В клиническом течении СБ возможны рецидивы, связанные с накоплением IgG, которые могут продолжаться до нескольких недель и месяцев.

Диагностика СБ не представляет затруднений, если установленная временная связь с введением вакцин, а клиническое течение (I тип ПАО отражает гиперчувствительность немедленного типа (I тип аллергических реакций)). В случаях же развития поздних осложнений, когда в основе иммунопатогенеза СБ лежат отсроченные замедленные аллергические реакции (II, III и IV типов), могут быть затруднения. В таких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями с подобной симптоматикой, то есть исключать ревматический процесс, инфекционную природу заболевания и т.д.

5.3. Системная красная волчанка

СКВ – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением соединительной ткани и сосудов, вследствие отложения в них патогенных аутоАТ и ЦИК.

Этиология заболевания неизвестна. Возможно, факторами, способствующими аутоиммунизации организма, способны выступать вирусная инфекция, генетическая предрасположенность, эндо- и экзогенные нарушения обмена веществ.

В пользу того, что вирусная инфекция играет важную роль в развитии заболевания, свидетельствуют следующие факты: выявление у больных СКВ в эндотелии капилляров поврежденных тканей (почеч, кожи) вирусологически включений; выявление в сыворотке АТ к двукспиразной РНК, являющихся маркерами переносимой вирусной инфекции; развитие заболевания часто начинается после перенесенной инфекции.

В пользу дегерминированности СКВ свидетельствуют: факты семейной распространенности заболевания, значительно превышающей популяционную, наличие у родственников больных других болезней соединительной ткани (РА, СС); наличие гипергаммаглобулинемии, антигуксарных АТ, ложноположительной реакции Васермана; случаи заболевания у однополых близнецов. Также установлены ассоциации между СКВ и носительством определенных НЛА-антигенов (HLA-DR2, DR3, С4А); связь с генетически детерминированной недостаточностью фермента N-ацетилтрансферазы, метаболизирующей многие лекарственные вещества, и дефицитом компонентов комплемента.

Проволирующими факторами способны выступать различные внешние воздействия: ультрафиолетовое облучение, лекарственные вещества, химические агенты и токсины, стресс. Для провоцирующей реакции.

Аутоиммунизация организма приводит к выработке АТ различной специфичности. В сыворотке больных СКВ выявляются АТ к ДНК, гистонам, Sm, R.D, RNP-антигену, эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, факторам свертывания крови и другим аутоантигенам. Взаимодействие АТ с соответствующими антигенами приводит к формированию ЦИК. В развитии СКВ ЦИК, образованные ядерными антигенами и активными аутоАТ, выступают главными патогенетическими факторами заболевания. Отложение ИК в тканях приводит к активации комплемента, результатом которой является формирование

ние мембранотакующих комплексов, способных диспергировать клеточные ткани, и повышение в 3-4 раза уровня в сыровотке его компонентов С3а и С5а. Эти хемотоксины, в свою очередь, способствуют прилеганию и концентрации в зоне отложения НК полиморфно-ядерных лейкоцитов, усиливают экспрессию на этих клетках рецепторов к комплексу С3 и С5-фрагменту АТ и молекулу адгезии, что способствует прикреплению гранулоцитов к эндотелию сосудов, их агрегации и взаимодействию с ЦИК. Это взаимодействие приводит к активации лейкоцитов и выбросу из них протеолитических ферментов, полипептидных белков, цитотоксических форм кислорода, веществ, полиагглютинирующих эритроциты, что приводит к воспалению и развитию в них дегенеративно-дистрофических процессов. В итоге развиваются васкулиты, а при активном течении иммунного процесса — фибриноидный некроз стенок сосудов, иногда с формированием микроаневризмов. В аутоиммунный процесс, как правило, вовлекаются все органы и ткани.

Присутствие в сыроворотке больших АТ в клеткам крови приводит к лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении и анемии. Наличие антифосфолипидных АТ вызывает развитие антифосфолипидного синдрома.

Таким образом, системные васкулиты и одновременное поражение различных тканей и органов приводит к призывному состоянию различных симптомов и синдромов при СКВ.

5.4. Системная криптозащита

Системная склеродермия (СС) – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани и мелких сосудов с распространенными фиброзо-склеротическими изменениями кожи и стромы внутренних органов и симптоматикой облитерирующего васкулита в фазе системного синдрома Рейно.

Этиология СС неизвестна. Предполагается мультифакториаль- ный генез заболевания. Провоцирующими факторами способны вы- ступать охлаждение, травмы, инфекции, вакцинация, стресс, эндо- кринные сдвиги, химические и токсические агенты, отсудные лекар- ственные вещества. Полагают, что заболевание имеет генетическую детерминированность. Получены доказательства хромосомной неста- бильности у больных СС. Выявлены следующие ассоциации: НLА-антигенов с СС: НLА-A9, В8, В35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52.

В основе развития заболевания лежат иммунные механизмы, заключающиеся в гиперстимуляции лимфоцитами клетками фиброобразования и нарушении микроциркуляции, связанной с повреждением сосудистой стенки. Активированные Т-хелперы через продукцию лимфокинов стимулируют фибробласты и другие коллаген-выделяющие клетки к избыточной продукции коллагена, а повышенный уровень коллагеновых белков, в свою очередь, приводит к активной антигенной стимуляции лимфоцитов, в результате чего формируется порочный круг взаимовлияния лимфоцитов и коллагеносинтезирующих клеток.

Это возможно при генетической предрасположенности к аутоиммунным процессам и функциональной неполноценности фибробластов. Установлена четкая корреляция между активностью Т-хелперов и активностью склеродеформационного процесса.

Таким образом, основу патогенеза СС составляют изменения метаболизма соединительной ткани, нарушение соотношения растворимой и нерастворимой фракций коллагена с повышенным фиброобразованием и нарушением микроциркуляции, связанные с пролиферацией и деструкцией эндотелия сосудов, гиперплазией интимы, ее склерозом, сужением просвета микрососудов, васкулитом, атрофией форменных элементов крови, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети.

5.5. Дерматомиозит

Аутоиммунный дерматомиозит — диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, кожи.

При дерматомиозите часто наблюдается поражение внутренних органов. Этиология заболевания имеет генетическую детерминированность. Иммуногенетическим маркером дерматомиозита являются антигены HLA-B8 и HLA-DR3. Установлено, что носительство определенных HLA-антигенов тесно связано с продукцией миозит-специфических АТ.

Триггерными факторами заболевания являются инфекции, физические и психические перегрузки и травмы, переохлаждения, перенесение ОРВИ, гипертоническая болезнь, осложненная вазитацией, ДА, основным патогенетическим фактором, вызывающим иммуновоспалительный процесс в мышцах, соединительной ткани, коже служат

аутоАТ и ЦИК. Механизм аутоиммунной гиперчувствительности организма до сих пор не расшифрован. При данной патологии выделяются аутоАТ против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот мышечной ткани, определяются АТ к аминокислотам т-РНК (аминокислоты, синтезируемые катализируются связывание отдельных аминокислот с соответствующей т-РНК), синтезируются Jo-1, к Мi-2 (белково-ядерному комплексу с неизвестной функцией), к фактору I-a (обеспечивающему перенос аминокислот т-РНК к рибосоме), к SRP-антигену.

При дерматомиозите наблюдается клеточная инфильтрация скелетной мускулатуры с дегенерацией и некрозом мышечных фибрилл, фрагментацией мышечных волокон, атрофия и фиброз мышц, в коже отмечается атрофия сосочков, дистрофия волосяных фолликулов и сальных желез, изменение структуры коллагеновых волокон, периваскулярная инфильтрация.

5.6. Ревматоидный артрит

РА — широко распространенное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным воспалением, деструкцией хрящевой и костной тканей, а также нередко развитием широкого спектра системных проявлений. В большинстве случаев заболевание имеет хроническое течение, прогрессирующее с нарастающей деструкцией, деформацией и нарушением функции суставов, существенно снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти.

Этиология РА остается неизвестной. Участвует роль широкого спектра экзогенных, в том числе инфекционных (вирус Эпштейна-Барр, парвовирус В19, ретровирусы, антигены и стрессовые белки бактерий) и неинфекционных (курение, угольная пыль, некоторые компоненты минеральных масел, различные химические соединения, лекарственные вещества), а также эндогенных (циркулирующие белки и пептиды) факторов. Предполагается, что экзогенные факторы принимают опосредованное участие в развитии РА на фоне генетической предрасположенности.

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в развитии РА, риск развития которого ассоциирован с носительством антигена HLA-DR4 и DR1, который встречается более 22 аллелей. При изучении индивидуальных аллелей было идентифицировано два наиболее тесно ассоциированных с РА:

DRB1*0401 и DRB1*0404, носительство которых выявляют у 50-61 % и 27-37 % пациентов с РА соответственно. Характерная аминокислотная последовательность этих аллелей получила название «общий эпитоп» (shared epitope - SE). Носительство SE ассоциируется с тяжелой формой течения РА. Так, носительство одного или двух аллелей DR4 связано с двукратным увеличением риска формирования эрозий суставов. Носительство SE 0401, 0404 или 0408 увеличивает риск внесуставных проявлений РА (ваккулит, поражение легких, синдром Фелли). Носительство двух аллелей DR, имеющих SE, связано с более тяжелым течением РА, чем носительство одного.

Интерес представляют данные о связи между SE и аутоиммунными нарушениями при РА, в частности с наличием РФ и АТ к АЦП. Образование цитрулина - результат дезаминирования positively заряженной аминокислоты аргинина, которое регулируется ферментами семейства пептидиларгининадеаминазы. Повышение нейтральной аминокислоты цитрулина приводит к изменению структуры и увеличению иммуногенности молифицированных белков, возрастанию их аффинности к DR4 и способности активировать Т-лимфоциты. Цитрулинирование белков - универсальный процесс, ассоциированный с воспалением, а также с влиянием факторов внешней среды, в первую очередь, с курением. В качестве артрита, тенитов, цитрулированных белков рассматриваются фибриноген, виментин, фибронектин, α -эндолаз, антитела и ядерные белки вируса Эпштейна - Барр, аутоантитела антигенсвязывающих участков рецепторов Т- и В-лимфоцитов.

В недавних исследованиях показано, что сочетание носительства SE с курением, злоупотреблением кофеином, приемом контрацептивов существенно увеличивает риск развития РА, позитивного по РФ и особенно по АЦП. В то же время при отсутствии носительства SE такая связь не наблюдается.

Патогенез РА представляется сложным, а ряд его звеньев остаются малоизученными. В развитии заболевания предполагается участие различных агентов, обуславливающих активацию иммунной системы генетически предрасположенного больного. Ведущей мишенью системы аутоиммунного воспаления, характеризующего РА, является синовиальная оболочка суставов.

Плотность сустава заполнена небольшим количеством синовиальной жидкости, являющейся трансудатом плазмы, с продуктами синтеза синовиоцитов и небольшим количеством клеточных элементов. Ее основные функции - трофическая, метаболическая, барьерная и локомоторная.

Ведущий морфологический признак РА - формирование эрозивного очага синовиальной оболочки в виде ее ворсинчатого разрастания (гиперплазии). Инвазивный рост этой структуры (паннус) приводит к разрушению суставного хряща и субхондральной кости. При этом в суставном хряще определяются эрозия, трещины, щели; в суставных полостях - увеличенное количество вязкой мутной синовиальной жидкости. Отмечаются утолщение, склероз и фиброзные наслоения суставной капсулы. Полная облитерация суставной полости ведет к развитию фиброзного анкилоза. Пронизывая остеоидную ткань сопровождается развитием остеофитов и костных анкилозов.

Гистологически в синовиальной оболочке отмечается увеличение числа синовиоцитов, утолщение интимы, инфильтрация иммунными воспалительными клетками (макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, плазматическими и дендритными клетками), образование фолликулов из воспалительных клеток, разрастание транзюльционной ткани, склероз, липоматоз коллагенового и эластического слоев синовиальной оболочки. Повышается проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, сопровождается выходом фибринозного экссудата и образованием очагов фибринолида в синовиальной собственной пластинке и фибриноподобных наложений на поверхности синовиальной оболочки. На ранней стадии заболевания отмечается неинтенсивное. В глубоких слоях синовиальной оболочки изредка определяются ревматоидные узелки - небольшие участки фибринозного некроза, окруженные макрофагами и лимфоцитами. В 80 % случаев встречаются гиперплазия и гипертрофия синовиоцитов с характерным палисаднообразным их расположением.

Иммуноморфологически в очагах фибринолиза и в фибриноподобных наложениях выявляются фибрин, иммуноглобулины (G, A, M) и C3-фрагменты компонента.

Развитие РА связано с Т-клеточным иммунным ответом, для которого характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, -12, -7, -17, -6, -18, -2, ФНО- α , ИФ- γ . Подавляющее большинство Т-лимфоцитов, участвующих в развитии РА, принадлежат субпопуляции CD4+ с фенотипом, характерным для клеток памяти. Они проявляют активность хелперных клеток, стимулирующих синтез аутоАТ В-клетками. Кроме того, в синовиальной ткани при РА отмечено накопление CD8+ и CD28-Т-клеток, обладающих активностью аутореактивных естественных киллерных клеток. Увеличение

их числа коррелирует с развитием эрозий суставов. При РА также наблюдается угнетение супрессорных механизмов (субпопуляции Т-лимфоцитов CD25+) при увеличенной продукции ИЛ-15 и ИЛ-17, что поддерживает аутоиммунные процессы. В-клетки участвуют в активации CD4+-лимфоцитов, выполняя функцию специфических АПК. В-лимфоциты, синтезирующие РФ, взаимодействуют с ИК и презентируют широкий спектр аутоантигенов и стимуляторных молекул, необходимых для активации Т-клеток.

В развитии синовиита при РА принимают участие тучные клетки, активированные с участием компонентов комплекса аутоАТ, цитокинов. Тучные клетки синтезируют широкий спектр медиаторов воспаления (гистамин, ФНО- α , триптаза, химазы и др.), стимулирующих хондроциты, синовиальные фибробласты и макрофаги, которые, в свою очередь, синтезируют воспалительные медиаторы, вызывающие отек и разрушение тканей сустава.

Под влиянием провоспалительных цитокинов покровные синоциты приобретают так называемый трансформационный фенотип (характерный для опухолевых клеток). Хотя в отличие от опухолевых синовиальных клеток не метастазируют, они приобретают способность к инвазии ткани хряща и связок и стимулируют активацию и дифференцировку остеокластов, вызывающих резорбцию костной ткани. Синовиальные клетки, а также макрофаги синтезируют матриксные металлопротеиназы, играющие важную роль в разрушении хрящевой и костной ткани. При этом процессы разрушения кости существенно преобладают над процессами репарации.

К другим стимуляторам воспаления и разрушения относят продукты активации комплекса, образование которых связано с РФ-содержащими ИК, АЦЦП-АТ, а также широким спектром нематричных медиаторов, включая оксид азота, нейтрофилы, метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свертывания и фибринолиза.

РА также характеризуется поражением сосудов всех калибров. В наибольшей степени поражаются мелкие сосуды. Изменения, происходящие в средних и крупных сосудах, в большей степени связаны с процессами в вазе васов и главным образом связаны с интимизацией сосудистой стенки. Наиболее часто наблюдаются пролиферативные васкулиты, тромбоваскулиты, реже панваскулиты типа узелкового периаортита. Генерализованное поражение сосудов приводит при РА приводит к тому, что в процессе вовлекаются кожа, скелетная мускулатура, серозные оболочки, внутренние органы.

Ревматоидный процесс обычно локализуется в периферических суставах, поэтому основное значение в клинической картине болезни приобретает артриты конечностей.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО (IV) ТИПА РЕАКЦИЙ

6.1. Общие сведения о типе

В реакциях гиперчувствительности типа IV принимают участие главным образом макрофаги и Т-лимфоциты, взаимодействующие с носителем чужеродного антигена. Взаимодействие антигенов-аллергенов с АПК обеспечивается при участии толл-подобные (TLR4, TLR5, TLR6, TLR62), экспрессируемых на их мембранах.

Сенсибилизированные Т-лимфоциты после фиксации или антигена оказывают либо непосредственное цитотоксическое действие на клетки мишеней, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Примерами реакций типа IV могут быть аллергический контактный дерматит, РА различных клинических форм течения, инфекционно-аллергические реакции при туберкулезе, лепре, сальмонеллезе и др. Ключевые звенья патогенеза аллергических реакций типа IV приведены на рис. 8.

Причинами аллергии типа IV могут быть компоненты различных микроорганизмов (возбудителей сальмонеллеза, туберкулеза, лепры, бруцеллеза, пневмококков, стрептококков), одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вируссодействующие и опухолевые клетки; собственные, но измененные белки организма (например, коллаген или амилон) или чужеродные белки (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения); тапены; например, лекарственные средства (пенициллин, новокаин, препараты, содержащие золото), органические низкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол).

Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях представлена на рис. 9. В механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится антигенпрезентирующим макрофагам, дендритным и другим клеткам, обеспечивающим фагоцитирование и комплексирование нецеллюлозной части антигена-аллергена с белками II класса молекул МНС, а также презентацию антигена комплексному клону Th0. Одновременно АПК продуцируют цитокины (ИЛ-12, -23, -27), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку антигенчувствительных клонов Th1.

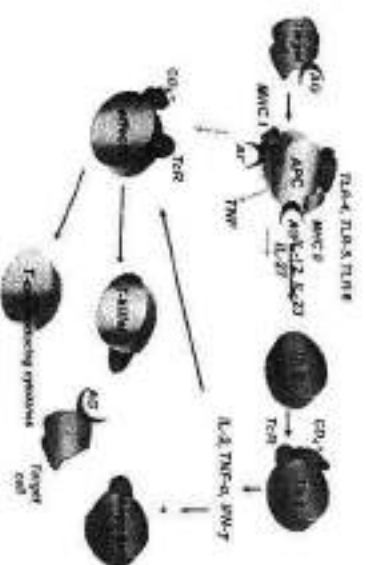


Рис. 8. Значения патогенеза при клеточно-опосредованных реакциях*

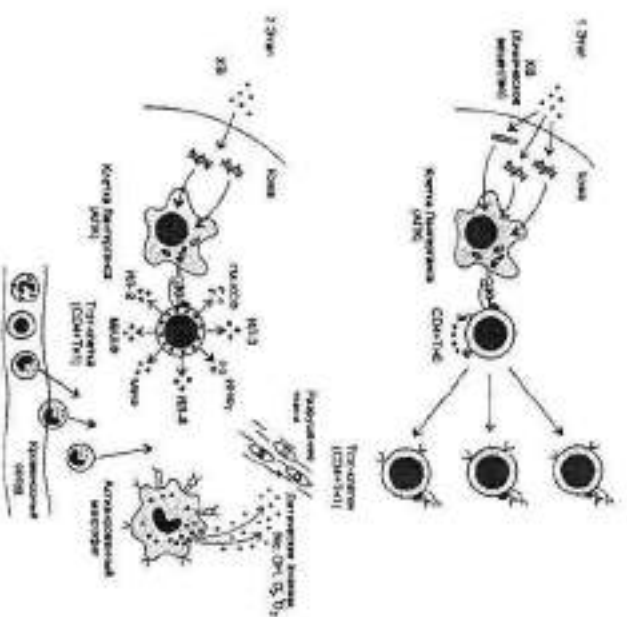


Рис. 9. Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях [42]

* Источник: <http://tntinfo.ru>.

Главным цитокином в реакциях IV типа является ИФ-γ, продуцируемый Th1, который вызывает активацию макрофагов, вовлечение их в иммунный ответ за счет их фагоцитарной активности и уничтожения клеток-мишеней в процессе фагоцитоза, а также за счет усиления продукции моноклона с полномасштабной направленностью действия.

ИЛ-2, продуцируемый Th1, обеспечивает аутокринную активацию этих клеток лимфоцитов и паракринную неспецифическую пролиферацию Т-эффекторов. Антигенстимулируемые Т-лимфоциты-хелперы и Т-лимфоциты-эффекторы обеспечивают продукцию медиаторов аллергии клеточного или замедленного типа, получивших название лимфокинов.

В настоящее время выделено несколько десятков лимфокинов, которые в соответствии с особенностями их биологического действия могут быть разделены на следующие группы:

1. Факторы, влияющие на лимфоциты (фактор переноса Лоренса; митогенный фактор; фактор, стимулирующий Т- и В-лимфоциты).
 2. Факторы, влияющие на макрофаги (ингибирующий интрацеллюлярно фактор; фактор, активирующий макрофаги; фактор, усиливающий пролиферацию макрофагов).
 3. Цитотоксические факторы (лимфотоксин; фактор, тормозящий синтез ДНК; фактор, ингибирующий гемопоэтические стволовые клетки).
 4. Факторы хемотаксиса макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.
 5. Антивирусные и антимикробные факторы.
- Многие лимфокины обладают дистантным онкологическим эффектом.
- Стадия сенсибилизации.** После процесса и презентации антигена лимфоцитам происходит их антигензависимая пролиферация и дифференцировка с образованием CD4+ Т2-хелперов (Т-эффекторов реакций Т3Т и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Сенсибилизированные Т-клетки циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет (лимфоциты как клетки памяти), храня информацию о чужеродном антигене. Повторное попадание того же антигена в организм и контакт с ним иммунокомпетентных клеток обуславливает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание большого числа различных специфиче-

ских по отношению к данному аллергену Т-лимфоцитов (преимущественно Т-киллеров). Именно они совместно с фитоцитами обнаруживают и разрушают чужеродный антиген и его носителя.

Патобиохимическая стадия. Сенсибилизированные Т-лимфоциты-киллеры при участии рецепторов распознают чужеродную клетку-мишень и уничтожают ее. При этом экспонируемый на поверхности клетки-мишени антиген в комплексе с молекулой МНС класса I связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита. В данном процессе участвует также молекула CD8+ -клеточной мембраны Т-лимфоцита. Секретируемый Т-хелперами ИЛ-2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают клетку-мишень и прикрепляются к ней.

Цитотоксические CD8-Т-лимфоциты оказывают прямое действие. CD8-Т-лимфоциты обеспечивают развитие цитолитической клетки-мишени, на мембране которой фиксирован антиген, в три стадии:

I стадия – двойного распознавания антигена в комплексе с белками МНС I класса, экспрессированными на клетке-мишени.

II стадия – летального удара. Возникает в процессе контакта Т-лимфоцита-эффектора с клеткой-мишенью при участии белка перфорина, лимфотоксина или индуктора апоптоза, поручаемых клеткой мишенью при межклеточном контакте.

III стадия – стадия коллоидно-осмотического лизиса, возникающего вслед за перфорацией мембраны и пассивной диффузией ионов, а затем и высокомолекулярных соединений по осмотическому градиенту через поврежденную мембрану.

В цитоплазме активированного Т-лимфоцита присутствуют мелкие темные оргanelлы, содержащие белок перфорин. Выделение Т-киллером молекулы перфорина полимеризуются в мембранные клетки-мишени в присутствии Ca^{2+} . Сферические в мембранах клетки-мишени перфоринные поры пропускают в нее воду и соли, но не молекулы белка. Если полимеризация перфорина происходит в интерстиции или в крови, где в избытке имеется кальция, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и уничтожить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат непосредственного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счет взаимодействия антигена на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам Т-киллер защищен от цитотоксического действия перфорина. Одновременно с этим Т-киллеры и мононуклеарные клетки образуют и секретируют в зоне аллергической реакции медиаторы аллергии, регулирующие течение, созре-

вание, функции лимфоцитов и фитоцитов, а также подавляющие активность и разрушающие клетки-мишени. В связи с этим в очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений. К их числу относятся: повреждение, деструкция и элиминация клеток мишеней (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.); аллергия, разрушение и элиминация неизмененных (нормальных) клеток и нежелательных элементов тканей. Это объясняется тем, что аллергизирующие эффекты многих биологически активных веществ антигенезависимы (неспецифичны) и распространяются на нормальные клетки. Именно поэтому в аллергические реакции часто носит генерализованный характер. В очаге аллергического повреждения закономерно возникает воспаление, накапливаются лейкоциты, преимущественно мононуклеарные клетки: лимфо- и моноциты, а также макрофаги. Часто эти и другие клетки (гранулоциты, тучные) скапливаются вокруг мелких вен и венул, образуя первичные манжетки. Завершается это образованием гранулем, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, фибробластов, волокнистых и других нежелательных структур. Гранулемы типичны для аллергических реакций типа IV. Поэтому указанный тип воспаления обозначается как гранулематозный (он наблюдается при туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе, лейкозах и подобных им реакциях), ему свойственны расстройства микро- и лимфоциркуляции с развитием ишемии, венозной гиперемии, стаза, капиляротрофической недостаточности, дистрофий и некроза тканей.

Стадии клинических проявлений. Описание выше изменений клинически проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируются как инфекционно-аллергические (артритическая, туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллезная), в виде диффузных гломерулонефритов (инфекционно-аллергического генеза), конъюнктивитов, дерматитов, конъюнктивитов и др.

6.2. Контактные дерматиты

Аллергический контактный дерматит развивается как результат эпизодического внедрения аллергена. При этом после латентного периода, который может составлять от 4-10 дней до 6 месяцев и даже 1-5 лет, развивается острое аллергическое воспаление.

Сенсибилизация обычно возникает в результате длительного контакта с аллергеном. При контактных дерматитах патологические изменения наблюдаются в поверхностных слоях кожи. Отмечаются инфильтрация воспалительными клеточными элементами, дегенерация и отслойка эпидермиса, нарушение целостности базальной мембраны.

Морфологические изменения при контактных дерматитах обусловлены фазным характером инфильтрации. Через 2-3 ч после инъекции антигена-аллергена возникает инфильтрация тканей сел-ментодермальными нейтрофилами. Через 5-6 ч в периваскулярной области появляются моноциты. Через 8 ч инфильтрация моноцитами становится интенсивной. К 24-72 ч она уменьшается. Клеточные элементы, содержащиеся в очаге воспаления, представляют в основном лимфоциты и макрофаги.

Очаги поражения появляются на участках, подвергшихся воздействию аллергена. Вместе с тем клинические проявления могут выходить за пределы зон воздействия аллергических агентов. На фоне эритемы, сопровождающейся ощущением зуда, жжения, жара наблюдаются папулы, везикулы, эрозии, корочки, чешуйки. Имеется истинный нерезко выраженный полиморфизм высыпаний. Преимущественно наблюдаются эритематозные, папулезные или везикулезные элементы. При прекращении контакта с аллергеном, вызвавшим кожное поражение, явления аллергического контактного дерматита полностью регрессируют, повторение контакта с аллергеном вызывает рецидивы заболевания. При развитии аллергического контактного дерматита, как правило, отмечается моновалентная сенсибилизация. Однако при хронической аллергической стимуляции организма, определенных изменениях в деятельности нервной, эндокринной, иммунной систем, иногда при нерациональной терапии заболевания может трансформироваться в истинную экзему, сопровождающуюся развитием поливалентной сенсибилизации.

Аллергия этого типа чаще возникает к низкомолекулярным веществам органического и неорганического происхождения: различным химическим веществам, краскам, лакам, косметическим препаратам, антибиотикам, пестицидам, соединениям мышьяка, кобальта, платины, воздействующим на кожу.

Список веществ, способных вызывать аллергический контактный дерматит, постоянно расширяется. В настоящее время известно более 3 000 таких веществ и соединений. Заболевание чаще

всего развивается при контакте с металлами и их солями, растениями, составами, содержащими каучук, медьсоединениями. Для различных регионов планеты характерны определенные аллергены, вызывающие аллергический контактный дерматит. Наиболее распространенный бытовой аллерген во всем мире — никель, входящий в состав покрытия часов, монет, украшений, пуговиц, пряжек, оправы очков и пр. Положительно кожные пробы на сульфат никеля отмечаются у 16,7 % больных аллергическим контактным дерматитом. Значительную роль в развитии аллергического контактного дерматита играют вещества-компоненты средств декоративной косметики (линолин, душистые вещества, каперин-15, парафенилдиамин, канфол, перуанский бальзам и пр.). Как правило, аллергические реакции развиваются после контакта со средствами для обеспечения волос, красками для волос, лаками для ногтей, туфами, губными помадами, сухими духами и др. Нередко заболевание провоцируется моющими и стиральными веществами, шампунями, косметическими препаратами, в состав которых входит формальдегид. У 10,2 % больных аллергическим контактным дерматитом выявляются положительные реакции на тимеросол (смесь тиосульфитовой и этилмеркуровой кислот), который используют как консервант в вакцинах, растворах для контактных линз, антибиотиках и косметических продуктах.

В список основных аллергенов, выделенных Североамериканской группой по изучению контактного дерматита, включены два лекарственных средства — антибиотики для наружного применения неомицина сульфат и бацитрацин. Чаще всего они используются в комбинации друг с другом и топическими стероидами в кремах для офтальмологического применения, антибактериальных мазях. При развитии профессионального аллергического контактного дерматита чаще всего выявляется сенсибилизация к соединениям хрома, никеля, кобальта, углеводородов нефти, каменного угля, синтетическим смолам, лекарственным веществам, формальдегиду, формалином-держалим полимера, кислотам, щелочам и пр.

Контактные дерматиты могут вызывать также вещества растительного происхождения — семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH₂-группами протенинов кожи. Эти копюляты обладают сенсибилизирующими свойствами.

Диагностика аллергического контактного дерматита основана на данных анамнеза, клинической картине, физикальном обследовании, а также на результатах накожных аппликационных тестов. Они помогают выявить аллерген, вызывающий аллергический контактный дерматит, подтвердить клинический диагноз, подобрать безопасные для конкретного пациента вещества. Исследования не проводят большим, получающим системные кортикостероиды или иммуносупрессивные препараты. Относительным противопоказанием является острый дерматит любой локализации. Аппликационные тесты рекомендовано проводить не ранее, чем через месяц после появления острого контактного дерматита, когда наступает стадия ремиссии.

6.3. Инфекционная аллергия

ГЭТ развивается при хронических бактериальных, вызванных грибами и вирусами инфекциях (туберкулез, бруцеллез, туляремия, сифилис, БА, стрептококковой, стафилококковой и пневмококковой инфекциях, аспергиллезе, бластомикозе), а также при заболеваниях, вызываемых простейшими (токсоплазмоз), при глистных инвазиях. Сенсибилизация к микробным антигенам обычно развивается при воспалении. Не исключена возможность сенсибилизации организма некоторыми представителями нормальной микрофлоры (нейссерии, кишечная палочка) или патогенными микробами при их носительстве.

Сенсибилизация к микробным антигенам в определенных условиях благоприятствует ликвидации патологического процесса. Одним из механизмов повышения устойчивости при данном типе реакции может служить повышение неспецифической резистентности (усиление метаболической активности и фагоцитарной способности макрофагов, повышение активности лизоцима).

6.4. Отторжение трансплантата

При трансплантации организм реципиента распознает чужеродные трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) и осуществляет иммунные реакции, ведущие к отторжению трансплантата.

Антигены ГКГС I класса locus A, B и C есть на всех макроэражных клетках, а locus G – лишь на трофобласте. Эти антигены распознаются CD8-лимфоцитами.

Антигены ГКГС II класса locus DR, DP, DQ экспрессируются на лимфоцитах, макрофагальных и эндотелиальных клетках. Они распознаются CD4-лимфоцитами.

Кроме того, на эритроцитах имеются антигены системы ABO и Rh, в почках – системы ABO. Названные антигены тоже играют определенную роль в индукции отторжения трансплантата.

Виды трансплантатов. Различают сингенные, аллогенные и ксенотенные трансплантаты. Аллогенные и ксенотенные трансплантаты без применения иммуносупрессивной терапии отторгаются. Несмотря на появление новых, более селективных в отношении трансплантационного иммунитета иммуносупрессоров – трихорных макроцидных антибиотиков (циклоспорина, FK506, рапамцина) проблема иммунологического конфликта трансплантата и реципиента еще не решена.

Механизмы отторжения трансплантата. При отторжении трансплантата наблюдается как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, в частности, механизмы ГЭТ, цитотоксические и иммунокомплексные реакции.

В зависимости от сроков отторжение трансплантата может быть сверхострым, острым и хроническим. Сверхострое отторжение возможно при наличии предрасполагающих АТ, то есть при повторной передаче тканей от одного и того же донора, и происходит в течение первых 5 дней, а иногда в первые минуты и часы.

При остром отторжении предрасполагающих АТ нет. Острое отторжение – это классический вариант отторжения, в основе которого лежат как гуморальные, так и клеточные механизмы. Такой вариант отторжения наблюдается при отсутствии или прекращении иммуносупрессивной терапии. Начало острого отторжения может быть отложено на несколько недель или даже месяцев, но, начинаясь, процесс заканчивается за несколько дней.

Отторжение считается хроническим, если в случае повторной операции в проведении иммуносупрессивной терапии наблюдаются повторяющиеся эпизоды начинающегося отторжения трансплантата. В основе такого отторжения также лежат реакции гуморального и клеточного иммунитета. Острое и хроническое отторжение отличаются исходом – степенью обliterации сосудов.

Наиболее активны как стимуляторы отторжения, ФНО-α и ИФ-γ, которые не только усиливают жизнедеятельность клеток трансплантата и активируют эффекторы цитотоксичности, но и усиливают экспрессию трансплантационных антигенов на клетках, вызывая цитотоксические эффекты. При отторжении активны цито-

токсические CD4⁺-лимфоциты, их роль даже более значительна, чем CD8-киллеров. При аутоотрансплантации кожи, костного мозга, почки образуются гематогенный, гемолитический, лейкоксинный и АТ к лейкоцитам и тромбоцитам. При реакции антиген-АТ образуются биологически активные вещества, повышающие проницаемость сосудов, что облегчает миграцию Т-киллеров в пораженную ткань. Лизис эндотелиальных клеток в сосудах трансплантата приводит к активации процессов свертывания крови.

Кроме того, происходит активация различных фракций комплемента:

- гемотоксические фракции - привлекают полиморфноядерные лейкоциты, которые разрушают трансплантат с помощью лизосомальных ферментов;

- C6 компонент комплемента - активирует свертывающую систему крови;

- фракция C3b - вызывает агрегацию тромбоцитов.

Активация гуморального ответа в виде иммунокомплексных реакций приводит к возникновению васкулита, тромбоза и ишемического некроза. ИФ-γ привлекает макрофаги, которые также выделяют цитотоксические факторы.

При отторжении по первичному типу участвуют в основном мононуклеары и лишь немного полиморфноядерных гранулоцитов, при отторжении по вторичному типу в качестве факторов выделяют и мононуклеары, и полиморфноядерные гранулоциты.

6.5. Аутоиммунные заболевания

Развитие аутоиммунных заболеваний обусловлено сложным взаимодействием аллельных реакций клеточного и гуморального типа с преобладанием той или иной реакции в зависимости от характера аутоиммунного заболевания.

Аутоиммунные болезни представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых связано или с доминирующей ролью цитотоксических АТ в механизмах деструкции клеток, или сочетанным патогенным воздействием на клетки-мишени CD8⁺-Т-лимфоцитов-киллеров, продуцентов лимфокинов с цитотоксическими органоспецифическими или неспецифическими АТ.

Преимущественный цитотоксический эффект комплексов-связующих органоспецифических АТ имеет место при АГА, лейкопениях, тромбоцитопениях, тиреоидите Хашимото, пернициозной анемии, болезни Аддисона и других.

Между тем в патогенезе системной и дискондиной красной волчанки, РА, дерматомиозита, СС, синдрома Штерена и других форм патологий, ранее именуемых коллагенозами, ведущая роль в развитии воспалительно-деструктивных процессов в тканях отводится клеточному иммунитету.

При этом антигенозависимый и комплексотаксический цитолит, патогенное действие токсических НК на различные органы и ткани потенцируют клеточно-опосредованные реакции.

В индукции аутоиммунных заболеваний выделяют несколько возможных механизмов:

1. Аутоиммунные поражения могут возникать в результате сырой иммунологической толерантности к собственным неинфекционным тканям. Сырая иммунологическая толерантность может быть обусловлена соматическими мутациями лимфоидных клеток, что приводит либо к появлению мутантных запертых клонов Т-хелперов, обеспечивающих развитие иммунного ответа на собственные неизменные антигены, либо в ряде случаев возможно образование ко-стимулирующих молекул, модифицирующих структуру МНС антигенов, воспринимаемых лимфоидной системой как генетически чужеродное образование.

2. В последние годы важна роль в развитии аутоиммунных реакций отдаленных Тh1, синтезирующих ряд про- и противовоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6, -10, -12, -17, CCL2, ФНО-α и др.

3. Образование аутоАТ против естественных, периферических, антигенов-аллергенов иммунологически задерживаемых тканей (нервной, хрящевой, ЦНС, яичек, спермы). В эмбриональный период задерживаемые антигены отделены от крови тисотематическими барьерами, препятствующими их контакту с иммунокомпетентными клетками. В результате к задерживаемым антигенам не формируется иммунологическая толерантность. При появлении в крови задерживаемых антигенов против них начинают вырабатываться аутоАТ и возникает аутоиммунное поражение.

4. Образование аутоАТ против приобретенных, вторичных антигенов, образующихся под влиянием повреждающего воздействия на органы и ткани патогенных факторов неинфекционной (тепло, холод, ионизирующее излучение) и инфекционной (микробных токсинов, вирусов, бактерий) природы.

5. Образование аутоАТ против перекрестно-реактивных или гетерогенных антигенов. Мембраны некоторых разновидностей стрептококка имеют антигенное сходство с сердечными тканевыми

антигенами и антигенами базальной мембраны почечных клубочков. В связи с этим АТ к названным микроорганизмам при стрептококковых инфекциях реагируют с тканевыми антигенами сердца и почек, приводя к развитию аутоиммунного поражения.

Разделение аллергических реакций на несколько основных типов в определенной степени условно, поскольку многие антигены-аллергены, воздействующие на организм, вызывают комплексными и одновременно вызывают в иммунный ответ и В-систему лимфоцитов, и Т-лимфоциты-эффекторы. Преобладание того или иного типа аллергических реакций в патогенезе аллергического заболевания позволяет отнести его к реакциям гуморального или клеточного типов.

Некоторые виды аутоиммунных заболеваний являются классическим примером одномоментного взаимодействия или последовательного развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов, лежащих в основе системного или локального воспалительно-деструктивного повреждения тканей.

7. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРНО-ОПОСРЕДОВАННОГО (У) ТИПА РЕАКЦИЙ

7.1. Общие сведения о типе

В последнее время выделяют пять механизмов повреждающего действия на клетки-мишени, сопровождающийся развитием антигенозависимой клеточной дисфункции (в ряде источников именуемые как рецепторно-опосредованные аллергические реакции, или V тип гиперчувствительности).

В роли антигенов при указанных реакциях выступают нейромедиаторы или гормоны (АХ, инсулин, ТТГ), ингибирующие синтез АТ главным образом класса IgG. Последние взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

Примером рецепторно-опосредованного стимулирующего типа аллергических реакций является развитие гипертиреозидного состояния при имитации АТ эффектов ТТГ. Описана возможность ингибирующего влияния АТ на клетки и подавление ими эффектов инсулина.

7.2. Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса, Базедова болезнь)

Аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией ЩЖ, а также токсическими изменениями в различных системах и органах вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов. Впервые тиреотоксикоз описал Мортон в 1761 г. Иммунная природа заболевания впервые была замечена П.П. Адамс и Х.Б. Перс в 1956 г. Ими в сыворотке больных было обнаружено вещество, обладающее способностью стимулировать клетки ЩЖ. Оно было названо long-acting thyroid stimulator (LATS). По своей активности это вещество в несколько раз превышало подобную способность ТТГ.

Установлено, что ДТЗ развивается в результате продукции аутоАТ (IgG, иногда IgM) (LATS-АТ) к рецепторам ТТГ на железистых клетках. Связывание аутоАТ с этими рецепторами (ТТГ-рецепторами) вызывает те же биологические эффекты, что и ТТГ, активируя аденилатциклазу с последующим синтезом тироксина и трийодтиронина. В отличие от ТТГ, продукция которого регулируется механизмами обратной связи, выделяемые АТ не контролируются этим механизмом, а вызывают гиперстимуляцию ЩЖ. Развивающаяся гиперфункция ЩЖ (повышенный уровень тиреоидных гормонов в крови) обуславливает клинические симптомы заболевания: увеличение железы (зоб), тахикардию, экзоталм.

В развитии многих проявлений ДТЗ существенную роль играет увеличение чувствительности адренорецепторов к катехоламинам под влиянием ТЗ и Т4. Повышение активности ЩЖ приводит к разстройству обменных процессов в различных тканях, усиленно кatabолизма белков, сопровождающегося увеличением выделения азота с мочой. Нарушается энергетический обмен в тканях, процесс окислительного фосфорилирования, что приводит к повышенному теплородованию.

7.3. Миастения

Миастения — тяжелое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, в основе которого лежит нарушение передачи импульса с нейрона на мышечное волокно, клинически проявляющееся развитием патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам и параличам. Первое описание болезни встречается в 1644 г.

В 1895 г. Ф. Голи предложил термин «*myasthenia gravis pseudo-raralis*». В 1900 г. было описано около 60 случаев заболевания.

Впервые предположение об аутоиммунной природе заболевания было высказано Д. Симпсоном в 1960 г. В настоящее время это одно из наиболее хорошо изученных аутоиммунных заболеваний. Органом-мишенью при миастении являются структуры синapses, непосредственно мышечная ткань.

Физиология передачи активационного импульса в нервно-мышечном синapse представляется следующей. Выделение АХ осуществляется специализированными активными зонами пресинаптического нервного волокна, причем выброс медиатора происходит в виде определенных порций — «квантов», содержащих от 6 до 10 000 молекул АХ. Количество выделяющегося АХ зависит от интенсивности его синтеза, концентрации ионов кальция, а также от длительности и амплитуды потенциала деполяризации пресинаптической мембраны.

Холинорецептор (ХР) представляет собой гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц, формирующий ионный канал. Структурно рецептор представляет собой гетеромер, состоящий из трансмембранно расположенных 5 белковых субъединиц, компактно организованных вокруг ионного канала. Существует несколько видов субъединиц, образующих ХР. В зависимости от аминокислотной последовательности выделяют α -, β -, γ -, δ - и ϵ -субъединицы. К настоящему времени известно 9 разновидностей α -субъединиц ($\alpha 1-9$) и 4 β -субъединицы ($\beta 1-4$). В АХР нервно-мышечных синapses по-прежнему входят $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -субъединицы, в то время как $\alpha 2-9$ и $\beta 2-4$ локализуются в нефрональных ХР, которые также могут являться мишенью для атаки при различных заболеваниях. Синтез субъединиц контролируется разными генами.

После связывания АХ с определенными участками рецептора происходит поступление ионов натрия в клетку и генерация локального потенциала действия концевой пластинки, который при достижении порогового уровня вызывает деполяризацию всего мышечного волокна и мышечное сокращение. В норме нервно-мышечная передача импульса характеризуется фактором безопасности: число ХР превышает медиатора значительно больше, чем необходимо для мышечного сокращения. ХР концевой пластинки нервно-мышечного синapses представлены двумя видами: стабильными, имеющими период полужизни 12 дней, и быстроразвивающимися, время полу-

жизни которых составляет 24 ч. Последние обладают высокой обновляющейся способностью. Для поддержания нормальной нервно-мышечной проводимости достаточно функционирования 25–30 % рецепторов от их общего числа.

На ранних этапах болезни происходит образование тримолькулярного комплекса, состоящего из АПК+ХР и молекулы ГЛТС II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют. Хотя при целенаправленном опросе нередко выявляются жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы.

Среди антигенных белков, участвующих в аутоиммунном процессе при миастении и локализованных в титусе, идентифицированы: никотиновые АХ клеточные рецепторы для АТ Feу R1 (CD 64), Feу R11 (CD 32), Feу R111 (CD 6), белки, принадлежащие к семейству онкогенов и аденинов, Fas-антигены и их лиганды, нейротрофические маркеры, титин, риндолиновые рецепторы (RyR) скелетных мышц.

Следует отметить, что существующее разнообразие антигенных белков при миастении определяет не только полиморфизм ее клинических проявлений, но и серьезные диагностические затруднения, поскольку не всегда удается зафиксировать в крови присутствие идентичных аутоАТ и соответственно провести адекватную иммуннокоррекцию. В связи с этим представляет интерес определение участия других посредников иммунологических реакций при миастении, позволяющих верифицировать соответствующий диагноз.

В основе развития миастении лежит блокада и повреждение аутоАТ нервно-мышечных синapses, что приводит к нарушению нормальной мышечной активности. АутоАТ, связываясь с ХР термальной постсинаптической пластинки нервно-мышечных синapses, вызывают присоединение к ним АХ, и тем самым нарушают проведение активационного импульса к мышечному волокну, а также индуцируют комплемент-зависимую цитотоксическую реакцию, приводящую к деструкции рецепторов. Разрушение более 75 рецепторов концевой пластинки синapses является той гранью, которая приводит к нарушению полноценного функционирования нервно-мышечных синapses и клиническому проявлению аутоиммунного процесса.

В ходе изучения особенностей иммунного ответа на ХР было выявлено, что агрессия в той или иной степени направлена против всех субъединиц рецептора (рис. 10). Данный факт подтверждается

выявлением в сыворотке крови пациентов с миастенией полностью натальных АТ ко всем субъединицам ХР. Вместе с тем основной путь АТ связывается именно с α -субъединицей.

Наличие высокой концентрации аутоАТ к рецептору АХ у подавляющего большинства больных с генерализованной миастенией позволило использовать этот показатель как важный диагностический критерий и привело к выделению серонегативной и серонегативной миастении. Следует иметь в виду, что термин «серонегативность» в данном случае подразумевает всего лишь, как отсутствие повышенного титра АТ к рецептору АХ, наблюдаемого у 15-20 % пациентов, а вовсе не отрицание аутоиммунной природы этого недуга. Это было доказано созданием экспериментальной модели на животных, иммунизацией сывороткой крови от пациентов с серонегативной миастенией, а также эффективностью иммуносупрессивных методов терапии и плазмафереза.

Вторым механизмом является увеличение скорости деградации молекул ХР. Это связано с антигенной модуляцией, в основе которой лежит эндолитоз перекрестно реагирующих с аутоАТ рецепторов с последующей их деградацией, что приводит к дефициту ХР на постсинаптической мембране.

Третий механизм, приводящий к нарушению нервно-мышечной передачи, обусловлен блокированием АТ участков связывания ХР с АХ с последующим его функциональным блоком и уменьшением числа способных функционировать рецепторов при сохранении их общего количества. Доля подобных блокирующих АТ во всей совокупности АТ сыворотки, направленных против α 1-субъединицы, невелика — до 33 %. Тем не менее, эти АТ даже в столь незначительных концентрациях усугубляют течение миастении и обнаруживаются у пациентов с наиболее тяжелым течением болезни.

Помимо непосредственного влияния на ХР, фиксации АТ на постсинаптической мембране ведет к разрушению синаптических складок и структурной модификации синапса. Таким образом, происходит не только уменьшение плотности ХР, но и изменение геометрии синаптической щели. Перечисленные механизмы приводят к нарушению нервно-мышечной передачи за счет уменьшения количества функционирующих ХР и расширения синаптической щели, что создает значительные трудности для достижения АХ своей целью, уменьшая вероятность взаимодействия медиатора с рецептором.

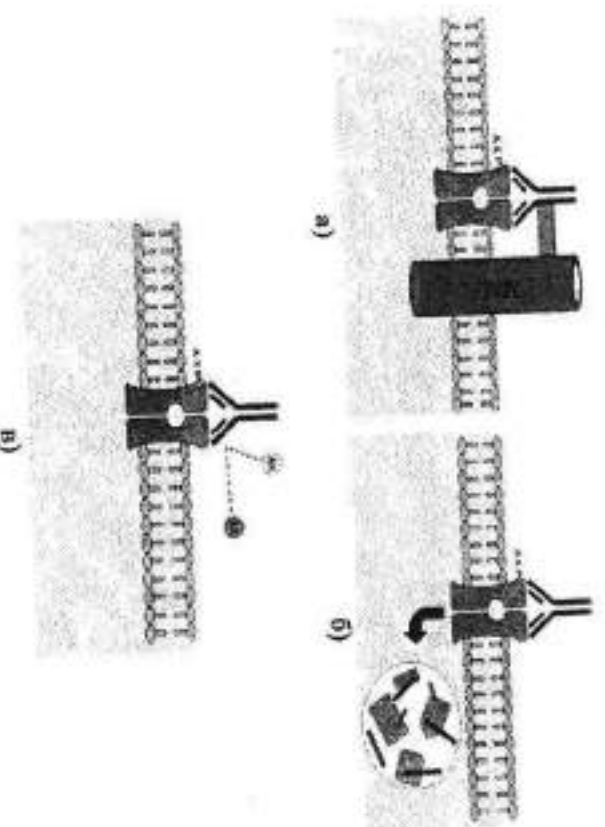


Рис. 10. Механизмы, приводящие к нарушению нервно-мышечной передачи под действием АТ к антиахтоновому рецептору [12]:
а) активация комплекса с формирующим пептидом;
б) активация комплекса (ДНК); в) эндолитоз комплекса антигена — АТ мембрану комплекса (ДНК); г) функциональное блокирование с последующей его деградацией; д) функциональное блокирование синаптического рецептора

Причина преобладания α -субъединицы в качестве доминантной антигенной мишени остается до сих пор загадкой, так как в теоретически любой из субъединиц рецептора содержится множество потенциальных антигенных детерминант. Исключением является локальная оккулярная форма миастении, при которой АТ связываются не с α -, а с γ -субъединицей ХР экстраокулярных мышц. При этом было показано, что у пациентов с изолированными глазами проявлениями миастении наличие АТ не только к γ -, но и к α -субъединице указывает на генерализованный характер заболевания и позволяет отличать локальную глазную форму миастении от генерализованной. Эта особенность позволила разработать иммунологический экспресс-метод диагностики оккулярной формы миастении и прогнозировать вероятность генерализации болезни.

Для миастении также характерно наличие в периферической циркуляции Т-лимфоцитов, сенситизированных к рецептору АХ, а поскольку причинами обострения миастении в 27 % случаев являются неспецифические факторы (инфекции, физическое переутомление, интоксикации, стресс), это может приводить к срыву механизмов поддержания толерантности, нарушению процессов синтеза Т-хелперных клеток.

Миастения характеризуется полиморфизмом клинических проявлений: частые вегетативные расстройства, также признаками энцефалопатии, проявляющиеся мигренью, когнитивной дисфункцией, обязательным присутствием кардиомиопатии с нарушениями функций дыхательной системы.

При данном заболевании наблюдается бимодальность: у женщин заболевание развивается до 30 лет, у мужчин – после 50 лет. Соотношение женщин и мужчин с этой патологией составляет 2:1.

Часто миастения развивается на фоне других аутоиммунных заболеваний, преимущественно на фоне РА, СКВ, АИТ, ДТЗ. У больных миастенией наблюдаются четкие ассоциации с этими антигенами HLA-B8 и HLA-DR3. У женщин связь заболевания с этими антигенами прослеживается в равной степени, у мужчин прекаллирует связь с антигеном HLA-B8. Гомозиготное постоянство по названным антигенам повышает риск развития миастении в 7 раз. Часто миастения сопутствует тиреод или гиперплазия тимуса, которые выявляются у 75 % больных.

ВОПРОСЫ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ

- Какие типы аллергических реакций протекают с участием гуморального звена иммунитета?
 - I тип – анафилактические реакции;
 - II тип – цитотоксические (цитолитические);
 - III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
 - IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
 - V тип – рецепторно-опосредованный.
- Для какого типа аллергических реакций характерно присутствие IgE?
 - I тип – анафилактические реакции;
 - II тип – цитотоксические (цитолитические);
 - III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
 - IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
 - V тип – рецепторно-опосредованный.
- Выберите типы аллергических реакций, при которых принимают участие В-лимфоциты.
 - I тип – анафилактические реакции;
 - II тип – цитотоксические (цитолитические);
 - III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
 - IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
 - V тип – рецепторно-опосредованный.
- Для какого типа аллергических реакций характерна презентация антигена АПК Т-и/или В-лимфоцитам?
 - I тип – анафилактические реакции;
 - II тип – цитотоксические (цитолитические);
 - III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
 - IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
 - V тип – рецепторно-опосредованный.
- Для развития какого типа аллергических реакций необходима предварительная сенситизация организма к аллергену?
 - I тип – анафилактические реакции;
 - II тип – цитотоксические (цитолитические);
 - III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);

- г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

6. Какие типы аллергических реакций могут возникать при развитии лекарственной аллергии?

- а) I тип – анафилактические реакции;
б) II тип – цитотоксические (цитолитические);
в) III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

7. Какой тип аллергических реакций развивается при пеллагии?

- а) I тип – анафилактические реакции;
б) II тип – цитотоксические (цитолитические);
в) III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

8. Какой тип аллергических реакций развивается при сывороточной болезни?

- а) I тип – анафилактические реакции;
б) II тип – цитотоксические (цитолитические);
в) III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

9. Какой тип аллергических реакций развивается при контактной дерматите?

- а) I тип – анафилактические реакции;
б) II тип – цитотоксические (цитолитические);
в) III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);
г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

10. Какой тип аллергических реакций может развиваться при инсулинзависимом сахарном диабете?

- а) I тип – анафилактические реакции;
б) II тип – цитотоксические (цитолитические);
в) III тип – иммуннокомплексный (преципитинный);

- г) IV тип – клеточно-опосредованный (Т-лимфоцитзависимый);
д) V тип – рецепторно-опосредованный.

Ответы:

1	2	3	4	5
а, б, в, д	а	а, б, в, д	а, б, в, г, д	а, б, в, г, д
б	г	в	г	б, д
а, б, в	б	в	г	б, д

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхакков, С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Абдулхакков, Р. А. Абдулхакков // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 32–41.
2. Азаренко, Т. С. Целиакия у детей и подростков / Т. С. Азаренко // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 80–88.
3. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под ред. : А. А. Баранова, Р. М. Халитова. – М. : М-Студио, 2008. – 248 с.
4. Алешина, Р. М. Аллергические реакции как поставщики осложнений (продолжение) / Р. М. Алешина, Б. А. Ребров, В. В. Лейкина // Украинский журнал экспериментальной медицины им. Г. О. Можаева. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 17–24.
5. Алдреева, И. В. Аллергические реакции на антибиотики / И. В. Алдреева, О. У. Степко // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 5–10.
6. Антигены в патогенезе демиелинизирующих заболеваний аутоиммунной природы / Р. И. Сепалишвили [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2010. – № 1. – С. 20–30.
7. Антигены к цитоплазме нейтрофилов как маркер небапо-приятного течения неспецифического язвенного колита / Э. А. Кондратина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 537–546.
8. Аутоиммунные нарушения и методы их оценки при гепа-титах различной этиологии / В. В. Немов [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 139–141.
9. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром в тема-тологической клинике: обзор литературы и собственное наблюдение / И. Б. Ковышев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 195–203.
10. Вариативные формы аутоиммунного гепатита / Н. Мухин [и др.] // Врач. – 2010. – № 1. – С. 21–26.
11. Гарипова, Л. В. Латентная аллергия у медицинских работ-ников / Л. В. Гарипова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 307–311.

12. Делав, С. И. Антигены к аутоантителам мышечным при-матенным и их значение в клинической практике / С. И. Делав // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 2. – С. 6–15.
13. Диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное за-болевание / Л. Фарухтина [и др.] // Врач. – 2011. – № 9. – С. 27–30.
14. Жукова, Н. В. Полиноз – дышать свободно, чтобы жить / Н. В. Жукова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 33–40.
15. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз: современная кон-цепция патогенеза и патогенетического лечения / И. А. Завалишин, А. В. Переседова // Анализ клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 32–40.
16. Иммунологическая диагностика рассеянного склероза / О. П. Ковтун [и др.] // Системная интегративная в здравоохранении. – 2010. – № 4. – С. 60–69.
17. Каменова, С. У. Рассеянный склероз: современный взгляд на старую проблему / С. У. Каменова // Новости медицины и фарма-ции. – 2013. – № 4 (469). – С. 56–61.
18. Кетинский, С. А. Цитокнины : моногр. / С. А. Кетинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
19. Клиническая аллергология и иммунология : моногр. / под ред. : Л. А. Горюхиной, К. П. Кашина. – М. : Медиаш, 2009. – 432 с.
20. Корсунская, И. М. Аллергический контактный дерматит / И. М. Корсунская, С. Д. Гусева, З. А. Невозинская // Дерматология : прил. к журн. «Сондизм шедисит». – 2013. – № 2/3. – С. 27–30.
21. Кунельская, Н. Д. Аллергический ринит как одна из граней полиноза (диагностика и лечение) / Н. Д. Кунельская, Ю. В. Лу-шева, Г. Н. Изотова // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 28–34.
22. Лазанович, В. В. Показатели цитокинного статуса, пред-идных аутоантител и их динамические изменения на фоне лечения болезни Грейвса / В. В. Лазанович, Е. В. Маркелова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 28–35.
23. Лекции 1 (Основные положения). Этиологические фак-торы, факторы риска, стадии развития аллергических реакций гумо-рального и клеточных типов / Н. П. Чеснокова [и др.] // Успехи со-временного естествознания. – 2014. – № 12(4). – С. 477–479.
24. Лекция 6. Приобретенные гемолитические анемии. Этио-логия и патогенез, гематологическая характеристика / Н. П. Чесно-кова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундамен-тальных исследований. – 2015. – № 6. – С. 167–171.

25. Мильков, П. Г. Целиакия – современные представления о патогенезе и классификации (обзор) / П. Г. Мильков, Л. В. Москвина, Н. В. Данилова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 8. – С. 27–31.
26. Маслова, Л. Диагностика и лечение аллергических заболеваний / Л. Маслова // Наука и инновации. – 2014. – Т. 6, № 136. – С. 23–26.
27. Мироненко, Т. В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) / Т. В. Мироненко, Л. Н. Кузьмина // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 7. – С. 91–95.
28. Овсянникова, О. Б. Аутоиммунные дерматиты в амбулаторной практике / О. Б. Овсянникова // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 96–101.
29. Олин В. И. Иммунопатфизиологические особенности и лабораторная диагностика сахарного диабета тип 1 / В. И. Олин, В. Н. Цыган // Клинико-лабораторный консилум. – 2009. – № 4. – С. 45–53.
30. Пережкова, Е. В. Подлинно: проблема актуальна и сегодня / Е. В. Пережкова // Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 3. – С. 18–25.
31. Попова, М. И. Методические подходы к диагностике аутоиммунных нарушений при заболеваниях печени / М. И. Попова, Н. А. Шушлева, З. И. Накитина // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 253–255.
32. Попов, Н. Н. Молекулярные и клеточные механизмы развития аллергических реакций I типа. Основные принципы диагностики и лечения / Н. Н. Попов, Е. Г. Куринная // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. – 2002. – № 3 (545). – С. 115–126.
33. Прилуцкий, А. С. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы: классификация, клиника, диагностика, лечение / А. С. Прилуцкий, О. А. Прилуцкая, Е. С. Стрельченко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 4 (60). – С. 13–20.
34. Расеянный склероз: диагностика и лечение / С. А. Лихачёв [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2009. – № 1. – С. 18–31.
35. Ревматоидный артрит: диагностика, клиника, лечение / А. М. Дадлак [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 19 (476). – С. 24–31.

36. Рейзис, А. Р. Новые аспекты проблемы гепатита: раннее распознавание и альтернативное лечение / А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, А. К. Дрондина // Доктор.Ру. – 2011. – № 2 (61). – С. 57–63.
37. Ривкин, В. Л. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы / В. Л. Ривкин, Л. Л. Капуллер // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 69–71.
38. Романова, Т. В. Исследование антител к штиллелиновым рецепторам у больных миастенией / Т. В. Романова // Бюллетень ВШН СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С. 82–86.
39. Сабельникова, Е. А. Глютенчувствительная целиакия (обзор литературы) / Е. А. Сабельникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 4. – С. 39–49.
40. Титова, Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 47–57.
41. Ткачев, А. В. Воспалительные заболевания кишечника на перекрестке проблем / А. В. Ткачев, Л. С. Мкртчян, К. Е. Накитина // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 17–22.
42. Успенская, К. С. Латексная аллергия / К. С. Успенская, Л. В. Лусе // Доктор.Ру. – 2011. – № 3 (62). – С. 27–31.
43. Чеснокова, Н. П. Лекция 4 (Основные положения). Гиперчувствительность замедленного или клеточного типа (IV тип аллергических реакций) и аутоиммунные заболевания. Этиология, механизмы развития / Н. П. Чеснокова, Т. Н. Женак, М. Н. Бызенкова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12(4). – С. 487–490.

Учебное издание

Боготеева Лариса Алексеевна
Мещеряков Виталий Витальевич

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Учебное пособие

*Редактор В.В. Нерадковская
Верстка А.А. Семёновой*

Получено в печать 14.10.2016 г. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 5,5. Уч.-изд. л. 4,6. Тираж 120. Заказ № 91.

Оригинал-макет подготовлен и отпечатан
в издательском центре СурГУ.
Тел. (3462) 76-30-65, 76-30-66.
(3462) 76-30-67.

БУ ВО «Сургутский государственный университет»
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.
Тел. (3462) 76-29-00, факс (3462) 76-29-29.



АДМИНИСТРАЦИЯ
В ПРАКТИКЕ РЕЦИДИВА

Учебно-методическое
пособие



ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ
НАЦИОНАЛЬНОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА - ЮГРЫ
БУ ВО «СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра левых боковых

АКТИВНОСТИ В ПРАКТИКЕ ПЕДАГОГА

Учебно-методическое пособие

Сургут
Издательский центр СурГУ
2016

УДК 616.2-053.2-085(072)+615.33(072)
ББК 57.31+73+52.81+73

А 721

Печатается по решению
редакционно-издательского совета СурГУ

Авторы-составители:

Тепляков А.А. – к.м.н. доцент кафедры детских болезней МИ
СурГУ; Мещеряков В.В. – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой
детских болезней МИ СурГУ; Кетлахова Л.Е. – к.м.н. доцент ка-
федры детских болезней МИ СурГУ; Кузнецова Е.С. – к.м.н. стар-
ший преподаватель кафедры детских болезней МИ СурГУ; Добры-
нина О.Д. – ассистент кафедры детских болезней МИ СурГУ; Гера-
симчук О.А. – ассистент кафедры детских болезней МИ СурГУ.

Рецензент

доктор медицинских наук, профессор Я.В. Гипров

**Антибиотики в практике педиатра : учеб.-метод. посо-
бие / сост. А. А. Тепляков (и др.) / СурГУ. Гос. ун-т. – СурГУ :
ИЦ СурГУ, 2016. – 41 с.**

Учебно-методическое пособие предназначено для клинических ор-
динаторов, аспирантов, врачей-педиатров. В издании описаны совре-
менные подходы к рациональной антибактериальной терапии острых
заболеваний органов дыхания у детей. Пособие поможет определить
показания и осуществлять правильный выбор антибактериального пре-
парата в каждом конкретном случае.

УДК 616.2-053.2-085(072)+615.33(072)
ББК 57.31+73+52.81+73

© ВУ ВО «Сургутский государственный
университет», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Основные принципы назначения антибактериальных средств при пеллолгии респираторного тракта у детей	6
Клиническая характеристика антибактериальных средств, при- меняемых при заболеваниях респираторного тракта	9
Антибактериальная терапия острого ларингита	22
Антибактериальная терапия острого эпиглоттита	23
Антибактериальная терапия тонзиллофарингита	24
Антибактериальная терапия острого риносинусита (ОРС)	26
Антибактериальная терапия острого среднего отита (ОСО)	26
Антибактериальная терапия острого бронхита у детей	31
Антибактериальная терапия пневмонии у детей	32
Рановый принцип назначения антибиотиков при заболеваниях респираторного тракта у детей	37
Список литературы	40

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	- антибиотики
АБТ	- антибактериальная терапия
БГСА	- β-гемолитическая стрептококковая группа А (<i>Streptococcus</i>)
ОБРС	- острый бактериальный риносинусит
ОСО	- острый средний отит
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ЧДБ	- часто и длительно болеющие дети
IgA	- иммуноглобулин А
IgG	- иммуноглобулин G

ВВЕДЕНИЕ

Острые заболевания органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости у детей и третье - в структуре младенческой смертности [2]. Результат лечения этих заболеваний зависит прежде всего от эффективности этиотропной терапии. Необходимое или нерациональное применение этих препаратов чаще встречается в первичных звеньях здравоохранения. Анализ первичной медицинской документации в различных лечебных учреждениях позволяет выявить следующие основные ошибки при назначении антибактериальных средств [3].

Наиболее частой ошибкой является назначение антибиотика при респираторной вирусной инфекции [2; 6], при этом зачастую в качестве стартового назначается антибиотик (АВ) широкого спектра действия (чаще - гентамицин в/м). Врачи не всегда умеют грамотно обосновать показания для антибиотикотерапии (АБТ). Нередко главными аргументами в пользу необходимого назначения этих препаратов являются наличие хрипов, ринит, возраст пациента и фоновые состояния.

Второй ошибкой является нерациональная антибиотикотерапия - назначение антибиотика без учета вида возбудителя [1; 2; 5]. Например, при односторонней острой неосложненной пневмонии ребенку старшего возраста сразу назначается гентамицин или цефалоспорины 3-го поколения, а пациенту первого полугодия жизни при аналогичном диагнозе - пенициллин.

Необходимость строго регламентированного использования этих средств у детей обусловлена следующими факторами:

1. Антибактериальные средства, кроме положительного эффекта, обладают и отрицательным действием (иммуносупрессия, токсичность, развитие дисбактериоза и т.д.), которые чаще развиваются при необоснованном их назначении (отсутствие субстрата для действия антибиотика, например, при вирусной инфекции).
2. Антибактериальные средства должны назначаться с учетом веротной или доказанной бактериологической этиологии заболевания. Нерациональное назначение антибиотика не даст положительного результата и чаще вызывает нежелательные эффекты.
3. Рациональная антибактериальная терапия имеет большое экономическое значение. Необоснованное, нерациональное назначение антибиотиков, их применение без учета преемственности

между различными звеньями здравоохранения ведет к значительному перерасходу финансовых средств.

Поэтому совершенствование антибактериальной терапии при заболеваниях дыхательного тракта у детей должно осуществляться по 3-м основным направлениям:

1. Четкое определение показаний для антибактериальной терапии при различных заболеваниях респираторного тракта.

2. Дифференцированный подход к назначению того или иного препарата в зависимости от этиологии заболевания.

3. Строгое соблюдение «рационального» принципа назначения антибактериальных препаратов в зависимости от уровня медицинского учреждения.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПАТОЛОГИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В настоящее время определены следующие показания для антибактериальной терапии [1, 2, 5].

1. Абсолютными показаниями для назначения антибактериальных препаратов при респираторной патологии являются локализация или генерализованная бактериальная инфекция.

- острый стрептококковый тонзиллит (тонзиллофарингит) и его осложнения;

- паратонзиллит;

- острый средний отит (обязательно — дети до 6 мес.);

- пневмония;

- острый гнойный/обострение хронического синусита;

- эмпиемита;

2. Относительными показаниями служат:

- оперативное вмешательство с высоким риском инфекционных осложнений;

- оперативное вмешательство больному с иммунодефицитным состоянием.

Не показано назначение антибактериальных средств в следующих случаях:

- вирусная инфекция;

- назначение их для уточнения диагноза;

- лихорадка в качестве главного аргумента;

- с профилактической целью.

Следует помнить, что антибиотики не являются жаропонижающими и противовоспалительными средствами, не обладают противовирусной активностью и могут вызывать нежелательные эффекты.

В настоящее время при определении показаний для антибактериальной терапии и выборе стартового антибактериального препарата при остром заболевании респираторного тракта используют в основном эмпирический подход. Оснований на известных сведениях об этиологии заболевания, при хронических — результаты бактериологического исследования [2, 5]. Доказано, что этиология острых заболеваний респираторного тракта зависит в первую очередь от нозологической формы. При этом можно выделить 2 основных группы заболеваний. В первую входят заболевания, в первичном возникновении которых имеет значение в современном аспекте в основном небактериальная флора (ринит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхит). Поэтому при постановке диагноза одного из этих заболеваний стартовая антибактериальная терапия чаще всего не показана. В этих случаях возможно лишь отсроченное назначение таких препаратов. Обычно это связано с вторичным бактериальным осложнением или наличием доказательств в пользу инфекции, вызванной вирусно-бактериальным возбудителем (хламидия, микоплазма). Клиническими признаками бактериального осложнения на течение вирусной инфекции являются:

- длительная, более 3 суток, фебрильная лихорадка;

- одышка без бронхообструкции;

- возмущенная хрипы;

- повышение гнойных выделений и гнояного или слизисто-гнойного отделяемого;

- наличие лейкопении, нейтрофилии со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, низкий уровень С-реактивного белка, повышенные уровни прокальцитонина;

- ОРЗ с сохранением кашли > 10-14 дней (о. бронхит — чаще всего вызывается В. респираторис (коклюш), М. респираторис или С. Респираторис);

- лихорадка > 39 °C у детей до 3 лет (> 38 °C — до 3 мес.) при невозможности обследования, тяжести состояния;

- наличие «второй волны» (ухудшение состояния после завершения более легкой фазы заболевания).

Назначение перечисленных препаратов может служить обоснованием для отсроченного назначения антибактериальных средств. В случае тяжести и бронхита показанием для антибактериальной терапии служат также клинические и лабораторные признаки инфекции, вызванной аутоинфекционным возбудителем.

Во вторую группу входят заболевания, первично обусловленные в абсолютном большинстве случаев бактериальной флорой (лакунарная или фолликулярная ангина, синусит, отит, энтероколит, пневмония). Установление диагноза одного из этих заболеваний является показанием для назначения антибактериальных средств сразу после осмотра врачом.

Среди наиболее часто встречающихся антибиотико-чувствительных возбудителей заболеваний респираторного тракта необходимо отметить следующие.

Стрептококк респираторий (пневмококк) является наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии у детей старше 6 месяцев, отита и синусита. В ряде случаев пневмококк по-прежнему сохраняет чувствительность к природным пенициллинам, однако наиболее эффективными в настоящее время противопневмококковым препаратом следует считать амиксациллин. При развитии в допищевом периоде менингита.

Стрептококк рудини (бета-гемолитический стрептококк А), *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В) могут вызывать пневмонию, синусит, отит, ветряную, наследуясь на течение вирусного бронхита. Они всегда чувствительны к природным и полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином.

Менингококк инфлюэнс (гемофильный палочка) особенно часто вызывает частые респираторные заболевания у детей старше 6 лет (отит, энтероколит, пневмония, синусит, тонзиллофарингит, вторичное бактериальное обострение при бронхите). Большинство штаммов этого возбудителя чувствительны к амиксациллину (прежде всего — пенициллотрассилину), цефалоспорином 2-4 поколения.

Moraxella catarrhalis (моракселла) является нередким возбудителем бактериальных бронхитов и пневмоний. Этот микроорганизм продуцирует бета-лактаму и поэтому обладает устойчивостью к естественным и полусинтетическим пенициллинам. Чувствительна к антибиототрассилину амиксациллину, макролидам и цефалоспорином.

Устойчивость может вызывать деструктивные формы пневмонии, синуситы, гнойные отиты, фарангиты. Этот

микроорганизм чувствителен к амиксациллину, защищенным клавулановой кислотой (амиксациллин/клавуланат и амиксациллин/клавуланат) оксациллину и амиксациллину, цефалоспорином, фторхинолоном, ванкомицину, линезолиду.

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* являются внутриклеточными возбудителями, этиологическая роль которых особенно актуальна в последнее время в развитии трахеобронхитов и «атипичных» пневмоний. Наиболее эффективными препаратами против этих возбудителей являются современные макролиды.

Нестероидные противовоспалительные препараты являются более редкими возбудителями в основном пневмонии, обладали чувствительностью преимущественно к антибиототрассилину амиксациллину, метронидазолу, карбапенемам.

Грамотрицательные микроорганизмы чаще играют роль в развитии внутрибольничных (нозокомиальных) заболеваний дыхательного тракта. Их чувствительность к антибиотикам зависит от эпидемиологической обстановки в стационаре и от характера предшествующей антибактериальной терапии. В ходу основных антибактериальных средств при этом входят цефалоспорины 3-4 поколения, амиксациллин, фторхинолоны, карбапенемы, монобактамы.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

ВВ: Применение у детей препаратов, имеющих возраст-ные ограничения — с разрешения. Локального этиологического ком-тета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет [6].

Пенициллины. Эти антибиотики обладают бактерицидными свойствами. В результате развившейся устойчивости основных возбудителей болезней респираторного тракта к природным пенициллинам основным препаратом для лечения пневмонии в настоящее время является амиксациллин. Хотя в ряде случаев при пневмокок-

хвой природы заоблачных природных пенициллины могут оказывать хороший эффект. При респираторной патологии амоксициллин имеет преимущество и перед ампициллином. Ингибиторы синтеза пенициллина (амоксициллин/клавулат) отличаются от амоксициллина способностью преодолевать проницаемую резистентность, вызванную продукцией бета-лактамазы, которая отмечается у гемофильной палочки, моракселлы, золотистого стафилококка, кишечной палочки и клебсиеллы. Амоксициллин клавулат удобен использовать для проведения ступенчатой терапии. Ампициллин/сульбактам обладает подобным действием. Основными противопоказаниями являются антибиотикозы этой группы, аллергия амоксициллина клавулат, оксалаты и токсидиллы, которые следует избегать при стафилококковой пневмонии в стационаре. Ингибиторы синтеза карбоксипенициллина (тикарциллин/клавулат) и урсидопенициллин (пиперидин/тазобактам) имеют значение как резервные противоскарлатинные и противострептококковые антибиотики.

Цефалоспорины. Это антибиотики с бактерицидным механизмом действия. Цефалоспорины 1-го поколения характеризуются сходством с пенициллинами антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадоксим), несколько уступают парентеральным (цефазолин). Эффективны в основном против кожной флоры (пневмококки, стафилококки, стрептококки). По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины 1-го поколения уступают ампициллину и большому количеству поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий. Цефалоспорины 2-го поколения расширяют свой спектр дополнительно на гемофильную палочку и грамотрицательную кишечную флору. Из цефалоспоринов 3-го поколения наиболее предпочтительными являются цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, которые превосходят по активности цефалоспорины 1-2-го поколения против основных кожных и гемофильной палочки, грамотрицательной микрофлоры. Цефтриаксон обладает меньшей антипневмококковой активностью, но имеет преимущество перед другими цефалоспорины 2-3-го поколения при сингустной инфекции. Цефепим — цефалоспорины 4-го поколения, сочетает в себе высокую активность против пневмококков и грамотрицательной микрофлоры, особенно — сингустной палочки и энтеробактер, поэтому не применяется при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфек-

циях. Недавно появившийся на фармацевтическом рынке цефалоспорины 5-го поколения цефтриаксон (Энтра) обладает спектром активности цефалоспоринов 4-го поколения и оказывает преимущественное, грамотрицательное, аэробное и анаэробное микроорганизмы. Необходимо отметить, что данный препарат, в отличие от своих предшественников, обладает активностью в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Ингибиторы синтеза пенициллина цефалоспорины цефоперазон/сульбактам (Сульперазон), по сравнению с цефоперазоном, обладает более широким спектром действия за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы широкого и расширенного спектров. Существует возможность перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспорином. Препараты этой группы могут оказывать нефротоксический эффект.

Карбапенемы. Эти препараты обладают мощным бактерицидным действием. По сравнению с другими бета-лактамами, карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий. Ими не имеют не имеющих доказанных принципиальных различий между собой. Поэтому их можно рассматривать как взаимозаменяемые. При поражении центральной нервной системы и судорожном синдроме следует отдавать предпочтение меропенему. Имипенем применяется у детей старше 3 месяцев, меропенем с 1-го месяца жизни. Эти антибиотики действуют преимущественно в резерве при оксиметрической инфекции.

Монобактамы (азтреонам). Свообразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко всем бета-лактамам, продуцируемым aerobic грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается бета-лактамазами стафилококков, бактероидов и БЛРС. Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (E.coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Serratia spp., Citrobacter spp.) и P.aeruginosa, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к ампициллину, урсидопенициллину и цефалоспорином. Азтреонам не действует на такие грамотрицательные бактерии, как Acinetobacter spp., B.pseudomonas, P.aeruginosa, а также на грамположительные кокки и анаэробы.

Ампиногликоцины. Это антибиотики с преимущественно бактерицидным действием. Их нельзя применять в качестве стартовой терапии заболеваний респираторного тракта, особенно — в амбулатории.

торных условиях. Эффективны при респираторных заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), а также внутрибольничными штаммами (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). В настоящее время следует отдавать предпочтение нетиמיцину и ванкомицину в комбинации с бета-лактамами. Особо грубой ошибкой следует считать использование гентамицина при доказавшемся респираторного тракта, включая пневмонию, в амбулаторных условиях, так как ванкомицин не активен в отношении *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. enteritidis*, *S. enteritidis*.

Фторхинолоны. Это антибактериальные средства с бактерицидным действием. Ципрофлоксацин не назначают детям до 12 лет из-за риска хондропатичности (нет доказательств *in vivo*). Его можно применять только в исключительных случаях при грамотрицательной и стафилококковой инфекции, резистентной к другим препаратам. Наибольшее значение фторхинолоны имеют у детей с *Neisseria meningitidis*, в таком случае фторхинолоны по клиническим показателям в отношении эффективности в качестве препаратов резерва. Это назначение должно быть коллективным, т.е. по решению консилиума.

Макролиды. Эти антибиотики в среднетерапевтических дозах обладают бактериостатическим, в больших – бактерицидным действием. Из макролидных антибиотиков при педиатрическом респираторном тракте предпочтительнее называть современные препараты из этой группы – эритромицин, спирамицин, кларитромицин, джозамицин и рокситромицин, отличающиеся от эритромицина лучшей фармакокинетикой, меньшей кратностью приема и т. редкими побочными эффектами. Достиганием последних лет является выпуск парентеральной формы эритромицина для в/в введения. Современные макролиды являются препаратами первого выбора при хламидийной и атипичной пневмонии (1; 5).

Гликопептиды (ванкомицин). Первые представители данного класса антибиотиков (ванкомицин и даптомицин) были выделены в 1950-х годах (источник был запрещен вскоре после начала клинического применения из-за высокой гематотоксичности). Однако в связи со сложностью очистки и применением антистафилококковых бета-лактамов ванкомицин в то время не получил широкого распространения. Только в 1980-е годы из-за повсеместного распро-

странения MRSA, MRSE и полнорезистентных энтерококков возродился интерес к этому препарату. Обладает бактерицидным эффектом и является препаратом выбора для лечения нозкомицидных инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка, а также прочувственные псевдомонады колита (антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* пероральным приемом).

Оксазолидиноны (линезолид) – основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полнорезистентными грамположительными кокками. Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов (в том числе MRSA и MRSE). Исходя из его спектра активности данный препарат применяется при инфекциях вызванных полнорезистентными грамположительными кокками (инфекции кожи, мягких тканей, нозомикозы пневмонии). При доказанной или предполагаемой сопутствующей пневмонии обязательной необходимостью является назначение антибактериальных препаратов активных в отношении грамотрицательной флоры.

Линкозамиды. Обладают бактериостатическим эффектом. В эту группу входят линкомицин и клиндамицин, обладающие узким спектром действия. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (препараты второго ряда) и нестероидными зущей анаэробной флорой, по этой причине они не должны рассматриваться как препараты выбора при стандартных условиях. Они могут быть применены как резервные препараты при отсутствии бета-лактамов у детей с предположительной пневмококковой, стафилококковой или анаэробной этимологией заболевания.

Ко-тримоксазол в тетрациклиновом не следует применять в амбулаторных условиях из-за резистентности к ним пневмококка, гемофильной палочки, а также высокого риска развития нежелательных реакций. Ко-тримоксазол в настоящее время является препаратом выбора при пневмоцистной пневмонии.

Метронидазол обладает активностью против анаэробов и простейших. В последнее время доказал его анисомбиотический эффект вследствие ингибирования клостридиозов. Он обычно назначается в качестве второго или третьего противомикробного средства при тяжелых случаях пневмонии в условиях отделения инфекционной терапии.

Группировка и дозы основных антибактериальных препаратов, используемых при заболеваниях респираторного тракта, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Режим дозирования наиболее часто используемых антибактериальных средств у детей в возрасте от 1 мес. до 12 лет

Препарат	Инфекции легкой и средней степени тяжести 1. Острые инфекционные заболевания	Тяжелые инфекции	Примечания
1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ			
Пенициллин (бензилпенициллин натриевая соль)			
Феноксиметилпенициллин	Внутрь: менее 1 года: 20-30 мг/кг в 4 приема; 1-6 лет: 15-30 мг/кг в 4 приема; 6-12 лет: 10-20 мг/кг в 4 приема (не более 1 г/сут.)	В/м, в/в: 250-500 тыс. ЕД/кг в 6 введений	Среднетяжелые тонзиллит и фарингит: менее 10 лет: 0,5 г/с в 2 приема; более 10 лет: 1 г/с в 2 приема
Вензатин феноксиметилпенициллин	Внутрь: менее 10 лет: 50-100 тыс. ЕД/кг в 3-4 приема; более 10 лет: 3 млн ЕД/сут. в 3-4 приема		Только для лечения стрептококкового тонзиллита и фарингита
Бензатин бензилпенициллин	В/м: менее 1 года: 30 тыс. ЕД/кг однократно; 1-10 лет: 600 тыс. ЕД однократно; более 10 лет: 1,2 млн ЕД однократно (не более 2,4 млн ЕД)		
Оксациллин		В/м, в/в: 200-300 мг/кг в 4-6 введений	

Продолжение табл. 1

Препарат	Инфекции легкой и средней степени тяжести	Тяжелые инфекции	Примечания
Полусинтетические бета-лактамные, разрушаемые к бета-лактамазе			
Ампицилин-натриевый	Внутрь: за 1 час до еды 100 мг/кг в 4-6 приемов; 7-14 лет 50 мг/кг в 4-6 приемов 6/м, в/в: менее 1 года 100-200 мг/кг в 3-4 введения; 7-14 лет 50 мг/кг в 3-4 введения		
Аминогликозиды, разрушаемые бета-лактамазой			
Амоксициллин	Внутрь: 40 мг/кг в 3 приема или 45 мг/кг в 2 приема		Острый средний отит (ОТО): 80-90 мг/кг в 2 приема
Ампицилин	В/м, в/в: 50-150 мг/кг в 4 введения (не более 4 г/с)	В/м, в/в: 250-400 мг/кг в 4 введения (не более 12 г/с)	
Уреидопенициллины - противосинептичные			
Пиперациллин		В/м: 150-300 мг/кг в 3-4 введения, каплями (не менее 30 мл)	С 12 лет
Клинолиндрозиды и производные тетрациклинов			
Азоксисолиндрозид	Внутрь: 20-40 мг/кг (по инструкции) или 45 мг/кг (по инструкции) в 2 приема	В/м: 120 мг/кг (по инструкции) в 4 введения	Средства для лечения для детей с 3 месяцев. Острый средний отит (ОТО): 80-90 мг/кг (по инструкции) в 2 приема

Продолжение табл. 1

Препарат	Минимумы зерноф и среднелет в среднем третьем	Техническое требование	Примечания
Аммонийно-амисульфаты	Внутрь, не более 2 мет - 0,125 г, 2-6 мет - 0,25 г, 6-12 мет - 0,5 г, не более 8 часов	Вкл, вкл: не более 2 мет - 40-60 мг/кг/кг (по массе); (или) в 2-3 недели; 2-6 мет - 0,25 г в 3 недели; 6-12 мет - 0,5 г в 3 недели; более 12 мет - 1 г в 2-3 раза	
Аммонийно-нитраты/аммоний	Внутрь: 50-150 кг/кг/кг (по влажности) в 2-3 приема	Вкл, вкл: 200-400 кг/кг/кг в 3-4 недели; в 2-3 приема 12 мет	
Триазол-амиды/амиды		Вкл, вкл: 200-300 кг/кг/кг в 4-6 недель	При сильном жжении после роста и пожелтения растений точечная обработка между обработками с интервалом 3-4 недели.
Триазол-амиды/амиды		Вкл, вкл: 2,25-4,5 г/кг/кг в 6-8 недель, каплями (по 30 мл)	С 12 мет
2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ			
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 50-100 мг/кг/кг в 2-3 приема (не более 4 г/кг)	Вкл, вкл: 100-150 мг/кг/кг в 2-3 недели	
Цефалоспорины	Внутрь: по 1 час до еды 2,5-50 мг/кг/кг в 3 приема		
Цефалоспорины	Внутрь: 30-50 мг/кг/кг в 1-2 приема (не более 2 г/кг) не более 12 часов от приема пищи		

Продолжение табл. 1

Препарат	Минимумы зерноф и среднелет в среднем третьем	Техническое требование	Примечания
3. пенициллины			
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 50-100 мг/кг/кг в 3 недели (не более 4 г/кг)	Вкл, вкл: 100-150 мг/кг/кг в 3 недели	
Цефалоспорины-амиды	Внутрь: по 1 час до еды 2,5-50 мг/кг/кг в 2 приема (не более 2 г/кг)		
Цефалоспорины	Внутрь: 20-40 мг/кг/кг в 2-3 приема (не более 1,5 г/кг) не более 12 часов от приема пищи		1 Не следует применять при среднем отите
III. тетрациклины			
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 50-100 мг/кг/кг в 3 недели (не более 4 г/кг)	Вкл, вкл: 100-200 мг/кг/кг в 4 недели (не более 8 г/кг)	
Цефалоспорины	Внутрь: 9 мг/кг/кг в 1-2 приема		С 6 недель
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 50-75 мг/кг/кг в 1-2 приема (не более 2 г/кг)	Вкл, вкл: 80-100 мг/кг/кг в 2 приема (не более 4 г/кг)	Осторожно у детей 1-го года жизни в связи с риском печеночной патологии
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 50-100 мг/кг/кг в 2-3 недели (не более 4 г/кг)	Вкл, вкл: 100-150 мг/кг/кг в 2-3 недели (не более 6 г/кг)	
Цефалоспорины-амиды	Вкл, вкл: 40-80 мг/кг/кг (по цефалоспоринолу) в 2-4 недели	Вкл, вкл: 100-150 мг/кг/кг (по цефалоспоринолу) в 2-4 недели	
Цефалоспорины	Вкл, вкл: 75-100 мг/кг/кг в 2-3 недели (не более 3 г/кг)	Вкл, вкл: 125-200 мг/кг/кг в 3 недели (не более 6 г/кг)	

Продолжение табл. 1

Препарат	Инфекции легкой и средней степени тяжести	Тяжелые инфекции	Примечания
IV. Пенициллины			
Цифран	Взр, взрос: 100 мг/кг в 2 приема (не более 2 г/с)	Взр, взрос: 150 мг/кг в 3 приема (не более 2 г/с)	Применяется у детей с 2 месяцев
V. Цефалоспорины (анти MRSA, цефалоспорины)			
Цифобидол	При инфицировании дыхательной системы: 500 мг каждые 8 ч в виде 120-минутных инфузий		С 18 лет
3. КАПАПЕНЕМЫ			
Минимен	Взр, взрос: 100 мг/кг в 4 приема	Применяется у детей с 3 месяцев	
Медрумен	Взр, взрос: 100 мг/кг в 4 приема	Применяется у детей с 1-3 месяцев	
4. МОНОБАКТАМЫ			
Азтрокам (азитро)	Взр: 120-150 мг/кг в 1-4 приема		
12. Макролиды			
14. Члены			
Эритромицин	Взр: 40-50 мг/кг в 4 приема (не более 2 г/с) в 1 час до еды	40-50 мг/кг постоянной инфузии или в 4 подтеки (не более 2 г/с)	
Рокситромицин	Взр: 5-8 мг/кг в 2 приема за 1 час до еды	5-8 мг/кг	
15. Члены			
Азитромицин	Взр: 10 мг/кг в 1-2 дня, 5 мг/кг в 2 по 5 дней, в 1 прием 10 мг/кг в течение 3 дней за 1 час до еды	10 мг/кг в 1 приеме	Средство выбора при токсикоинфекции, 12 ч/сут 1 р/с, 5 дней

Продолжение табл. 1

Препарат	Инфекции легкой и средней степени тяжести	Тяжелые инфекции	Примечания
16. Члены			
Спектрам	Взр: 150 мг/кг в 2 приема индивидуально от приема пищи		
Доксидин	Взр: 50-50 мг/кг в 3 приема индивидуально от приема пищи		
Мидекамидин азидат	Взр: 30-50 мг/кг в 2-3 приема снз за 1 час до еды		
18. Аминогликозиды			
Гентамицин	Взр, взрос: 2-5 мг/кг в 1-2 приема	Жесткий контроль мочевой функции	
Тобромицин	Взр, взрос: 3-5 мг/кг в 1-2 приема	Жесткий контроль мочевой функции	
Нетилмицин	Взр, взрос: 4-7,5 мг/кг в 1-2 приема	Жесткий контроль мочевой функции	
Амикацин (средство выбора, жесткий контроль, азидат)	Взр, взрос: 15-20 мг/кг в 1-2 приема	Жесткий контроль мочевой функции	
19. Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Взр: 10-15 мг/кг каждые 12 часов (не более 1 г/с)	Применяется с 18 лет. До 18 лет по показаниям	
V. Линкозамиды			
Линкомицин	Взр: 30-60 мг/кг в 3-4 приема снз за 1 час до еды	Взр, взрос: 10-20 мг/кг в 2 приема	
Клиндамицин	Взр: 13-25 мг/кг в 3-4 приема индивидуально от приема пищи	Взр, взрос: 25-40 мг/кг в 3-4 приема	

Антибактериальное средство	Другие средства	Нежелательный эффект
Хлорамфеникол	Сопли, жидкая, впитывающаяся, пролонгированная форма - пролонгированная сульфид	Увеличение эффекта В. тифицизм

Нормативные документы, регламентирующие назначение АБТ при респираторных инфекциях и заболеваниях ЛОР-органов у детей:

1. Приказы МЗ РФ от декабря 2012 г.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям (МЗ РФ, Совет Педиатров России, 2015 г. [6].
3. Методические рекомендации МЗ РФ и профессиональных сообществ:

- Дайхек, Н. А. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации МЗ РФ и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов / Н. А. Дайхек, Ю. К. Янов; под ред. С. В. Разлицева. – СПб.: Дольфорум Групп, 2015. – 44 с. [7].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ЛАРИНГИТА

Острый ларингит в абсолютном большинстве случаев вызывается вирусной инфекцией. Поэтому сразу при его диагностике антибактериальная терапия не назначается. Показанием для антибиотикотерапии при этом заболевании является гнойный ларингит (гнойная мокрота, фебрильная лихорадка более 3 дней, интоксикация, нейтрофильный лейкоцитоз, наличие слизистого гнойного экссудата при ларингоскопии), что встречается при запущенном течении заболевания и при проведении продленной интубации по поводу стеноза 3-4 степени.

Гнойный ларингит чаще вызывается госпитальной флорой (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, гемофильная палочка и другие грамотрицательная флора). Поэтому основными антибиотиками при бактериальном воспалении у ребенка с ларингитом являются цефалоспорины 2-3 поколения, амоксициллин/клавулат и ампициллин/сульбактам. Существенным считается проведение эмпирической терапии исследования при ларингоскопии с дальнейшей коррекцией антибактериальной терапии по результатам бактериотерапии. Недостаточная эффективность антибиотикотерапии при гнойном ларингите чаще связана с синегнойной инфекцией и требует назначения противосинегнойных препаратов (азлоциллин, цефоперазон, цефтазидим, амиксин, пемидацин) [5].

- Основные ошибки назначения антибиотиков при ларингите:
- необоснованное назначение антибиотика сразу после установления диагноза (особенно – без стеноза или при стенозе 1-2-й степени);
 - нерациональная антибиотикотерапия при гнойном ларингите (пенициллин, цефалоспорины 1-2 поколения, сульфаниламиды);
 - игнорирование значимости бактериологического исследования.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ЭПИГЛОТИТИСА

Острый эпиглоттит – быстро прогрессирующее воспаление надгортанника и окружающих тканей, которое может привести к редкой полной обструкции дыхательных путей. Эпиглоттит наиболее часто встречается у мальчиков 2-4 лет и сопровождается болью в гортани, повышенной температурой тела, дисфагией и дисфонией, но при этом практически отсутствуют видимые изменения при осмотре глотки.

Этиология

Основным возбудителем эпиглоттита является таксономическая палочка типа В, которая может быть выделена при бактериальном исследовании мазков с надгортанника и крови. У взрослых пациентов заболевание могут вызывать грамположительные возбудители (зеленый стрептококк, пневмококк, плотный стрептококк и золотистый стафилококк) и анаэробы.

Выбор противомикробных препаратов

Первоочередной задачей является поддержание проходности дыхательных путей с помощью интубации эндотрахеальной или назотрахеальной трубки или трахеостомии.

Противомикробная терапия должна быть направлена на эрадикацию гемолитической палочки, при выборе антибиотика следует учитывать возможную резистентность к ампициллину у *Haemophilus influenzae*. Поэтому препаратом выбора для терапии энгитрита являются цефалоспорины II, III или IV поколения, комбинация ампициллина с хлорамфениколом или ингибиторами бета-лактамазы. Учитывая тяжесть состояния и риск быстрого развития обструкции дыхательных путей, препараты назначают внутривенно.

Продолжительность противомикробной терапии составляет 7-10 дней. После достижения улучшения состояния и эстаблизации паритета переводят на введение антибактериальных препаратов внутримышечно или через рот.

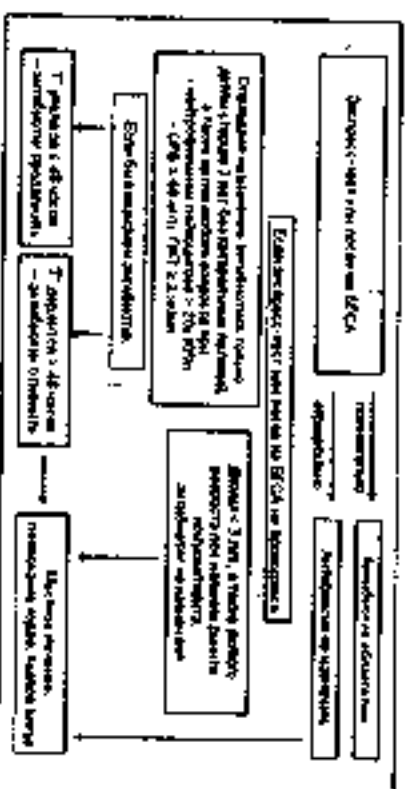
Антибиотикопрофилактика ринфарингитом в дозе 20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4 дней (но не более 0,6 г/сут) должна проводиться детям в возрасте до 4 лет, находящимися в тесном контакте с пациентом, болями энгитритом. Следует отметить, что внедрение комбинированной вакцины против гемолитической палочки типа D уменьшило заболеваемость у детей до 5 лет в 20 раз.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

Показания для назначения антибиотикотерапии

АБТ проводится только при остром стрептококковом тонзиллите (тонзиллофарингите) или обострении хронического тонзиллита (рисунк). Желательно начинать АБТ после получения результатов микробиологического исследования на БГСА или экспресс-теста на БГСА (основанные на латекс-агглютинации). Экспресс-тесты обладают высоким уровнем чувствительности и специфичности, а также высокой скоростью выполнения анализа, что позволяет поставить диагноз уже у пациента больного.

АБТ может быть начата до получения результатов микробиологического исследования при наличии клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию тонзиллита (рисунк). Для отбора детей, которым показана АБТ, рекомендуется использовать шкалу МакАйвкса (для детей старше 3-х лет) (табл. 3, 4):



Алгоритм лечения острого тонзиллита
(Федеральные клинические рекомендации
по оказанию медицинской помощи детям с острым тонзиллитом, 2015)

Шкала МакАйвкса

Таблица 3

Критерий	Балл
Температура более 38 °C	1
Отсутствие кашля	1
Болезненность, увеличение передне-задних лимфоузлов	1
Выступание или экзудат на миндалинах	1
Возраст 3-14 лет	1
Возраст 15-49 годов	0
Возраст более 45 лет	-1

Сумма баллов по шкале МакАйвкса
и показания к обследованию на БГСА
и лечению антибиотиками детей с острым тонзиллитом

Таблица 4

Сумма баллов	Риск БГСА-инфекции (%)	Тактика лечения
0	1-2,5	Не обследовать на БГСА
1	5-10	АБ не показана
2	11-17	Культуральное исследование, АБ назначаются при БГСА (+)
3	18-35	Культуральное исследование, АБ назначаются при БГСА (+)
4 и больше	51-53	Эмпирическое лечение АБ +/- культуральное исследование

Препараты выбора в терапии острого тонзиллита[6]

Феноксиметилпенициллин 50–100 тыс ЕД/кг/сут

Амоксициллин 45–50 мг/кг/сут. в 2 приема;

Амоксициллин/клавуланат, в том же дозе по амоксициллину (является препаратом выбора если ребенок в течение 1-х последних месяцев получал АБТ или ребенок поступил из закрытого органического коллектива).

Надлежащее антибактериальное лечение на пенициллинах цефалоспорины 1–II поколения цефалексин 50–70 мг/кг/сут., цефуроксим аксетил 40–60 мг/кг/сут.

Доказанная аллергическая реакция в анамнезе на все β-лактамы является показанием к назначению макролидов. При выборе альтернативных препаратов следует учитывать рост резистентности БГСА к макролидам, особенно к 14- (кларитромицин) и 15-членным (эритромицин), тогда как к 16-членному джозамицину резистентность практически нет. Длительность терапии β-лактамами 14- и 16-членными макролидами 10 дней, 15-членными – 5 дней.

Типичные ошибки при антибиотикотерапии фарингита и тонзиллита:

- пренебрежение микробиологическим исследованием, не применение экспресс-теста на БГСА;
- замена приема антибиотика внутрь на местное лечение (возлежание, ингаляции и др.);
- назначение сульфаниламидов, ко-тримоксазола, тетрациклинов, линколинкозидов;
- сокращение курса АБТ при клиническом улучшении.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНИУСИТА (ОБРС)

Этиология: основными возбудителями синусита являются.

При остром синусите: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, реже – *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы

При рецидивирующем и обострении хронического синусита спектр возбудителей принципиально не отличается от острого синусита.

При хроническом синусите возрастает значение анаэробов, также встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, реже – грам. (–) бактерии, иногда грибы.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* сохраняют высокую чувствительность к ампициллину и цефалоспорином.

Основной проблемой является высокая резистентность *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* к ко-тримоксазолу – 40 % и 22 % соответственно. Рекомендуются антибактериальные препараты для терапии ОБРС у детей представлены в табл. 5 (Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации МЗ РФ и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 2015 г.)

Длительность антибиотикотерапии

При остром синусите:

- при быстром уменьшении выраженности клинических симптомов в первые 3 дня терапии – 7–10 дней;
- при медленной динамике клинических симптомов – до полного клинического выздоровления и еще в течение 7 дней.

При рецидивирующем синусите и обострении хронического синусита – 3 недели.

Типичные ошибки при антибиотикотерапии синусита:

- назначение линкомицина и клиндамицина – не действуют на *M. influenzae*;
- назначение оксациллина, ампиокса — малоактивны против *S. pneumoniae*, не действуют на *M. influenzae*;
- назначение ампициллина внутрь – низкая биодоступность;
- назначение гентамицина – не действует на *S. pneumoniae*;
- назначение ко-тримоксазола – высокая резистентность у *S. pneumoniae* и *M. influenzae*, высокий риск развития тяжелых токсико-аллергических реакций (синдром Стивенса – Джонсона, Джексона);
- назначение доксициклина – высокая резистентность у *S. pneumoniae*, противопоказан до 8 лет;
- внутримышечное введение антибиотиков в амбулаторных условиях.

Антибактериальная терапия острого бактериального риносинусита (ОБРС)

Препарат	Препарат 1 в сутки	Препарат 2 в сутки
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутр. 40-60 мг/кг в сутки в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат внутр. 40-60 мг/кг в сутки в 3-х приемах или амоксициллин/сульбактам детей 2-4 лет – 250 мг 3 раза в сутки. детей 6-12 лет – 250-500 мг 3 раза в сутки Цифран 5 мг кг в сутки в 1-2 приема
Резистентность или неэффективность стартовой терапии	Амоксициллин внутр. 60 мг/кг в сутки в 3 приема Амокс/клава/сульбактам внутр. 40 мг/кг в сутки в 3 приема	
Тяжелое течение, прогр. или не прогрессирующая	Ампициллин/сульбактам внутр. 100-150 мг/кг в сутки в 4 приема или цефтриаксон внутр. 50 мг кг в сутки в 2 введения или цефотаксим внутр. 100-200 мг/кг в сутки в 4 введения	
Антифолат 185 мкг средствыми на базе данных	Препарат 3-4 приема Цефотаксим 40-50 мг/кг в сутки в 2-3 приема	

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Эпидемиология

Острый средний отит (ОСО) – одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. Возникает как осложнение вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, чаще встречается у детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет.

Этиология

Основными бактериями возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, реже *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*. В 8 % случаев при ОСО одновременно выделяется *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам

S. pneumoniae и *H. influenzae*: сохраняется высокая чувствительность к ампициллину/сульбактам и цефалоспоридам: 97 % штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к амоксициллину, 100 % – к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму; 98 % штаммов *H. influenzae* чувствительны к амоксициллину, 100 % – к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму.

Общей тенденцией является рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, макролидам и *H. influenzae* к ампициллину и амоксициллину. У детей, которые получали недавно курсы антибиотиков, амоксициллин или пенициллин, значительно выше вероятность выделения микробов, продуцирующих бета-лактамазы.

Основной проблемой является высокая резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к хо-тримоксазолу: 35 % и 18 % соответственно.

Показания для назначения антибиотикотерапии

При выявлении у ребенка ОСО в первую очередь необходимо ответить на основной тактический вопрос: «Необходимо ли начать АБТ или можно оставить ребенка под наблюдением?»

«Необходимо» (вызначительная тактика) предполагает назначение в течение первых 48–72 ч только симптоматической терапии (анальгетики, согревающие компрессы на нос, противовоспалительные и увлажняющие капли в уши, компрессы и т.д.) без приема антибиотиков. Такая тактика может быть выбрана только при обеспечении соответствующего ухода и постоянного наблюдения за ребенком, что позволяет при сохранении или ухудшении симптомов ОСО быстро начать АБТ.

Выбор тактики ведения детей с ОСО определяется:

1. Возраст

В 60 % случаев ОСО разрешается без применения антибиотиков, что особенно характерно для детей старше 2-х лет с благоприятным фоном, когда заболевание вызвано вирусом или *H. influenzae*.

2. Вероятность наличия ОСО

Диагноз ОСО ставится «точно установленным» только при наличии всех четырех критериев:

1. Острое, часто внезапное, появление симптомов ОСО.
2. Наличие жевательной боли в полости среднего уха (выбухание барабанной перепонки, окрашивание или отсутствие ее подвижности, изменение уровня жидкости в барабанной полости или оторе).

3. Симптомы воспаления среднего уха, (гиперемия барабанной перепонки или оталгии, приводящие к нарушению проводимой активности или слух).

4. Снижение или потеря слуха (у детей старшего возраста).

В остальных случаях диагноз ОСО ставится «исключительным».

3. Формой тяжести ОСО

Легкая и среднетяжелая формы болезни – незначительная оталгия и температура тела <39 °C.

Тяжелая форма болезни – умеренная или выраженная оталгия или температура тела >39 °C.

У детей в возрасте до 6 мес. – АБТ показана во всех случаях, независимо от точности диагноза и тяжести течения ОСО.

У детей от 6 мес. до 2-х лет – АБТ проводится у всех детей с «точно установленным» диагнозом; у детей с «сомнительным» диагнозом – только при тяжелой форме болезни. Дети с «сомнительным» диагнозом при легкой и среднетяжелой форме могут наблюдаться без назначения антибиотиков.

У детей старше 2-х лет – АБТ показана только при «точно установленном» диагнозе и тяжелой форме болезни. Во всех остальных случаях должна быть выбрана общая и местная симптоматическая терапия (анальгетики, ушные капли и т.д.).

Рекомендуемые антибактериальные препараты для терапии ОСО в амбулаторных условиях [7] представлены в табл. 6 (Этиопатогенетической терапией заболеваний верхних дыхательных путей и уха; методические рекомендации №3 РФ и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 2015 г.).

Таблица 6
Антибактериальная терапия острого среднего отита

Препарат	Дозы и режимы применения
Амоксициллин	<p><i>Препараты 1-й линии</i></p> <p>Внутрь 0,5–1,0 г 3 раза в сут. в течение 5–7 дней</p> <p><i>Препараты 2-й линии</i></p> <p>Внутрь 0,5–1,0 г 3 раза в сут. в течение 5–7 дней</p>
Амоксициллин/клавуланат	Внутрь 400 мг 1 раза в сут. в течение 5–7 дней
Цефалоспорины	Внутрь 400 мг 2 раза в сут. в течение 5–7 дней
Доксицилин	<p><i>Препараты 3-й линии</i></p> <p>Внутрь 100 мг 2 раза в сут. в течение 5–7 дней</p>

Примечание: 1-я линия: препарат, официально одобренный властями клиническую эффективность у большинства пациентов при назначении в полном соответствии с инструкцией.

рост резистентности основным резерваторам возбудителей при микробном приращении в полупустыне и минимально безопасной для пациента; 2-я линия: препарат выбора против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности устойчивых возбудителей, при невозможности применения препарата 1-й линии (непереносимость, высокая вероятность или подтвержденная «атипичная» инфекция); 3-я линия: антибиотик из 2-й линии.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

В большинстве случаев острые бронхиты этиологически связаны с вирусной инфекцией и поэтому при «тяжелом» течении не требуют антибактериальной терапии. У части детей с вирусными бронхитами происходит бактериальное наложение, что клинически характеризуется следующими признаками:

- длительный (более 3-х дней) фебрильный лихорадочный или вторичная волна;

- изменение характера мокроты (слизисто-гнойная или гнойная);

- затяжное течение бронхита;

- повышение нейтрофильного сдвига лейко в анализе крови.

Такие клинические симптомы могут быть обоснованным для отсроченного назначения антибиотика при этом заболевании. Наиболее часто в таких случаях вторичное бактериальное воспаление слизистой оболочки бронхов этиологически связано с различными серотипами стрептококка, гемофильной палочкой, коринебактерией, реже – другими возбудителями. Поэтому препаратом выбора при этом служат антибиотики в основном для орального применения – амоксициллин [1; 4]. При отсутствии эффекта от амоксициллина можно назначить амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сουλбактам, – цефалоспорины 2-3-го поколения.

При подтверждении на этиологическую роль вирусных возбудителей (никотиле или кламидии) назначают современные препараты. Характерными особенностями таких бронхитов являются:

- преобладание в клинике приступов беззвучного сухого кашля;
- отсутствие тяжелых дыхательных расстройств;
- розоватый или алая кровь (при хламидийных бронхитах).

Подтвердить этиологическую роль этих возбудителей можно путем определения уровня специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови или анализ мокроты методом РИФ.

При развитии бронхита, легочного гиперплазматического штатка-ми, у детей часто наблюдаются в стационаре детей, в том числе — пребывающих на управляемой вентиляции, получающих длительную интенсивную терапию, тактика антибактериальной терапии должна соответствовать при неокончательных пневмониях.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Рациональная АБТ является основой лечения этого заболевания. Выбор того или иного антибиотика определяется в первую очередь этиологией пневмонии (табл. 7). Последняя зависит от возраста ребенка и места возникновения заболевания (дома или в стационаре) [2, 4].

В этиологии внебольничной пневмонии у детей [4] 1–6 мес. не имеют значения следующие возбудители: «типичные» пневмококк (очаговые и слизистые на фоне фебрильной лихорадки) чаще выявляются в этом возрасте кишечной палочкой и др. грамотрицательной флорой, стафилококком, реже — микоплазмой и гемофильной палочкой. Основным возбудителем «атипичной» пневмонии в этом возрасте (диффузные изменения в легких при невысокой или нормальной температуре и протрузионной халите) является *C. Trachomatis*, инфицирование которой происходит в родах. Первая симптоматическая инфекция у этих детей проявляется в виде затяжной гнойной конъюнктивитом, а респираторные симптомы, среди которых ведущим является нарастающий сухой кашель, появляются через 4–5 недель.

У детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет внебольничная пневмония в половине случаев вызывается пневмококком, реже — гемофильной палочкой (до 10 %). «Атипичные» пневмонии в этой возрастной группе выявляются микоплазмой, реже *C. Pneumoniae*.

В этиологии типичных пневмоний, развивающихся в домашних условиях, у детей 7–15 лет ведущую роль играет также пневмококк. Более редкими возбудителями являются пневмококк стрептококк и гемофильная палочка. В этой возрастной группе усиливается роль микоплазмы и *C. Pneumoniae* в этиологии этого заболевания.

Таблица 7
Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей

Возраст, форма	Этиология	Антибиотики	
		Выбор	Альтернативные
1–6 мес., типичная	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>C. trachomatis</i> , вирусы	Парентерально: Цефотаксим в/в 150 мг/кг в 3 введения + эритромицин в/в 30 мг/кг в 3 введения (вместо эритромицина могут быть назначены другие макролиды)	Парентерально: Амoxicillin/клавуланат в/в 60–90 мг/кг (по амоксицилину/клавуланату) в 3 введения ± эритромицин в/в 30 мг/кг в 3 введения (вместо эритромицина могут быть назначены другие макролиды)
1–6 мес. атипичная	<i>C. trachomatis</i>	См. макролиды	Внутрь: эритромицин
6 мес. – 6 лет, типичная	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , Вирусы	Внутрь: амоксициллин 45 мг/кг в 3 приема Амоксициллин/клавуланат в/в 40 мг/кг (по амоксицилину) в 3 приема или в/в 120 мг/кг (по амоксицилину/клавуланату) в 4 введения	Цедораксим в/в 200 мг/кг в 3 введения Цефтриаксон в/в 50–75 мг/кг в 1 введение Азитромицин в/в 30 мг/кг в 1 приеме в 1 сут., затем 5 мг/кг в 3 приема
6–15 лет, атипичная	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Внутрь: амоксициллин 45 мг/кг в 3 приема или Азитромицин в/в 10 мг/кг в 1 приеме (макс 500 мг) в 1 сут., затем 5 мг/кг (макс 250 мг) в 1 приеме	Внутрь: амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг (по амоксицилину) и 3 приема Кларитромицин 15 мг/кг в 2 приема (макс 500 мг)
6 мес. – 15 лет, типичная, тяжелая, редкая	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.	Парентерально: амoxicillin/клавуланат 120 мг/кг (по амоксицилину/клавуланату) в 4 введения или амoxicillin/клавуланат в/в 50–100 мг/кг + эритромицин в/в 10 мг/кг в 1 приеме (макс 500 мг) в 1 сут., затем 5 мг/кг (макс 250 мг) в 1 приеме	Парентерально: (цефуроксим, цефотаксим в/в, в/в 50–100 мг/кг в 1 введение, цефтриаксон в/в, в/в 50–75 мг/кг в 1–2 введения, цефепим в/в 10 мг/кг в 1 приеме (макс 500 мг) в 1 сут., затем 5 мг/кг (макс 250 мг) в 1 приеме

В этиологии нозокомиальных (госпитальных) пневмоний имеет значение как большинство микробов, так и аутоагрегация пациента. При разных пневмониях (менее 5 дней), чаще других встречаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, энтеробактерии, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens*. При поздней пневмонии (более 5 дней) *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (*BLSC+*), *Acinetobacter spp.*, *L. pneumophila*, *MRSA*, *V. vulnificans*, иные пневмонии характеризуются множественной резистентностью возбудителей к антибиотикам, более тяжелым течением и более высокой летальностью. Нозокомиальной считается пневмония, развившаяся через 48-72 часа вдохновения ребенка в стационаре. Особенно часто нозокомиальные пневмонии развиваются у детей, которым проводились какие-либо лечебно-диагностические мероприятия (катетеризация сосудов, бронхоскопия, торакоскопия, отсасывание мокроты, управляемая вентиляция легких).

Как следует из табл. 7, выбор первичного антибактериального препарата и его замена при неэффективности практически всегда предшествует эмпирически, с учетом предположительной этиологии. Основными стартовыми антибиотиками в лечении «госпитальных» нозокомиальных пневмоний являются современные защищенные ампициллины. Переходя к переходу на ампициллины препараты делаются отсутствием клинического эффекта от препарата первого выбора в течение 48-72 часов при тяжелой и 3-6-48 часов — при тяжелой пневмонии, а также различия незначительных, легких свежих данных.

Длительность терапии должна быть достаточной для появления нижележащей возбудителя. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта для этого бывает достаточно 6-7 дней.

При тяжелых и осложненных формах лечение продолжается более длительно. Принято считать, что парентеральное лечение необходимо продолжать по крайней мере в течение 3 дней после наступления эффекта (главный критерий — нормализация температуры) от проводимой терапии. После этого можно переходить на пероральное введение препаратов (ступенчатая терапия).

Выбор антибактериального препарата при нозокомиальной пневмонии определяется характером преекстающей антибактериальной терапии, видом высеваемой микрофлоры в стационаре (табл. 8). Большое значение поэтому имеет мониторинг характера микрофлоры в стационаре. Как видно из табл. 8 в качестве стартовой терапии

в большинстве случаев при внутрибольничной пневмонии назначают цефалоспорины 2-3-го поколения, возможно — в сочетании с ацидолицизидами. В избранных случаях при инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой, и при отсутствии альтернатив могут быть использованы препараты из группы фторхинолонов (дифлоксацин, офлоксацин). При акцербном характере инфекции применяются нитроимидозолициллины ампициллины, метронидазол, линкозамиды, карбапенемы. При рывковой этиологии начинают противомикробные препараты. Особую группу риска по развитию пневмонии в стационаре составляют дети, находящиеся на управляемой вентиляции легких. При ранних вентиляционных пневмониях (без предшествующей антибиотикотерапии) назначают нитроимидозолициллины ампициллины или цефуроксим. Цефалоспорины 3-го поколения и ампициллины являются альтернативными препаратами. При выборе антибиотика учитывается предшествующая терапия. При поздних «вентиляционных» пневмониях назначают в основном антибактериальные препараты — цефалоспорины 3-4-го поколения в сочетании с ампициллином в метронидазолом. Альтернативными препаратами являются фторхинолоны и карбапенемы.

Особого подхода требуют пациенты с иммунодефицитом. Нередко такие нозокомиальные пневмонии развиваются у детей с онкогематологическими заболеваниями и получавших иммуносупрессивные препараты. В этих случаях мониторинг внутрибольничной флоры становится особо актуальным.

Таблица 8
Выбор антибиотика при нозокомиальной пневмонии

Препараты, применяемые в качестве	Рекомендуемые препараты
вентиляции	Ранняя пневмония (<5 дней) нет факторов риска повышенной смертности
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Энтеробактерии <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>S. marcescens</i>	И-даксамы без ампициллиновой активности (цефуроксим, цефотаксим, амоксициллин/клавулатовая соль, ампициллин/сульбактам, эртапенем) или фторхинолоны (цефалоспорины)

Осложнение табл. 8

Предположительное возбудитель	Рекомендуемые препараты
Подозрение пневмонии (>5 дней)	
Возбудитель	В-лактамы с ингибиторами лактаминазы (цефалоспорины, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, пиверидин/сульбактам, тикареллин/клавулат, тикареллин, меропенем) или карбапенемы (эстеразим)
Р. zeugliniae (БДРС +)*	
К. pneumoniae (БДРС +)*	
А. baumannii spp.*	
Л. pneumophila**	
M. abscessus	

Примечание: * - при выявлении БДРС-продуцирующего штамма (например, K. pneumoniae) или подозрении на Acinetobacter spp. оптимальным выбором является карбапенем. Может также быть назначен цефотриаксон/сульбактам; ** - при подозрении на L. pneumophila в качестве первого из компонентов терапии предпочтительнее следует отдавать фторхинолоны, а не амиклоциллин.

Для эмпирической терапии у лиц с бактериальной пневмонией используют цефалоспорины 3-4-го поколения или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами (нетилмицин, амикацин). При пневмоцистной этиологии пневмонии применяют ко-тримоксазол в высоких дозах, при грибковой инфекции - флуконазол, при аспергиллезе, аспергиллезной инфекции - итраконазол, при цитомегаловирусной инфекции - ганцикловир. Длительность этиотропной терапии при протозойной пневмонии составляет не менее 3 недель, при грибковой - 4-6 недель и более. Типичные ошибки при антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей представлены в табл. 9.

Типичные ошибки при антибактериальной терапии
инфекций нижних дыхательных путей

Наименование	Комментарий
По выбору препарата	
Терапия при амфибиотическом пневмоните	Амфибиотический пневмонит в отличие от пневмонии и атипичных возбудителей
Ампициллин внутр. при вне-бронхиальной пневмонии	Низкая биодоступность при приеме внутр.

Осложнение табл. 9

Наименование	Комментарий
К-тримоксазол при внебронхиальной пневмонии	Резистентность в России респираторных Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, частые случаи адгезивных респираторных инфекций более безвредных препаратов
Рутинное использование пиверидина	Отсутствие доказательств клинической эффективности инсталляций пиверидина без муколизиса, необходимость затрат
По срокам начала антибактериальной терапии	Назначение противомикробных препаратов позже 4 ч после установления диагноза внебронхиальной пневмонии ведет к уменьшению эффективности
По длительности терапии	Повышение для лечения противомикробных препаратов: - клиническая неэффективность, в котором можно судить через 48-72 ч терапии; - развитие нежелательных реакций, требующих отмены антибактериального средства; - высокая потенциальная токсичность противомикробного препарата (например, аминогликозидов), обуславливающая длительность применения
Продолжительная антибактериальная терапия при сохранении признаков респираторных инфекций и/или лабораторных изменений вплоть до не полного клинического	Основным критерием для отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отсроченных лабораторных и/или респираторных изменений не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Рациональная антибактериальная терапия предполагает «правильный» принцип назначения лекарственных веществ этой группы на этапах медицинского обеспечения [3].

В ЛПУ первого уровня (семейная врачебная амбулатория, амбулатория участковой больницы и детская консультация) центральная районная больница, городская поликлиника) определен следующий набор антибиотиков для применения детьми:

1. Антибиотики для орального применения

Нитрофураны и модифицированные пенициллины:

- феноксиметилпенициллин (пенициллин - V);
- феноксиметилпенициллин-бензоат (оспен);
- амоксициллин (флемоксин-солютаб);
- амoxicillin/клавуланат (аугментин, флемоклав солютаб, амоксиклав, курант);

- ампициллин/сульбактам (унизин).

Макролиды:

- эритромицин;
- эритромицин (сунамид);
- спирамицин (роаминин);
- мидекамицин (макропен).

Цефалоспорины:

- цефалорексил (дуроцеф);
- цефалексин (оспексин, факелсин, споридекс);
- цефаклор (цекар);
- цефуроксим-аксетил (зиннат, метасеф);
- цефтибутен (цеаке).

Препараты других групп:

- доксициклин (зонидокс-солютаб);
- противогрибковые - флуконазол (дифлюкан), итраконазол (орунгал).

2. Антибиотики для парентерального применения

Естественные и модифицированные пенициллины

- ампициллин;
- оксациллин;

Цефалоспорины:

- цефазолин (анцеф, кефзол).

Линкозамиды:

- линкомицин

3. Антибиотики местного действия:

- фузафужимин (биофарос).

В лечебно-профилактических учреждениях второго уровня (отделение инфекционных заболеваний районных больниц и соматические

отделения детских городских больниц) дополнительно к указанным выше назначаются следующие препараты для парентерального введения:

Естественные и модифицированные пенициллины:

- амоксициллин/клавуланат;
- ампициллин/сульбактам;
- ампициллин/оксациллин;
- оксациллин.

Макролиды:

- эритромицин (в/в);
- спирамицин (в/в);
- эритромицин (в/в).

Аминогликозиды:

- гентамицин;
- амикацин.

Цефалоспорины:

- цефуроксим (зинацеф);
- цефотаксим (кларфоран);
- цефтриаксон (роцефин, актиазин, цефазел, ЦЕФ III);
- цефоперазон (цефобид);
- цефтриаксон (форрум).

Препараты других групп:

- ванкомицин (ванцин);
- клиндамицин;
- метронидазол (триклол, метрогил);
- противогрибковые - флуконазол (дифлюкан).

В учреждениях третьего уровня (отделение пульмонологии и реанимации многопрофильных больниц), кроме перечисленных выше, применяются все остальные препараты:

- минисинтетические пенициллины (тикарциллин/клавуланат, линтерациллин/сульбактам);
- цефалоспорины 3-4-го поколения для парентерального введения (цефоперазон/сульбактам, цефепим, цефтриаксон);
- аминогликозиды (нетилмицин, тобрамицин, амикацин);
- карбапенемы (меропенем, эртапенем, дорипенем);
- фторхинолоны (эритрофлоксацин парентерально и внутрь);
- препараты других групп (азтреонам);
- противогрибковые (амфотерицин В, флуконазол, каспофунгин, икониолзол).

В учреждениях второго уровня резервные препараты могут назначаться только в исключительных случаях по согласованию со специалистами ЛПУ 3-го уровня.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // под ред. Л. С. Стрелюсского, Ю. В. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
2. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике : метод. рекомендации // Клиническая микробиология и эпидемиология химиотерапии / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Стрелюсского. 2007. – № 9(3). – С. 200–210.
3. Мещеряков, В. В. Фармако-экономическая эффективность внедрения шаблонных технологий лечения острых бронхолегочных заболеваний у детей в сельских лечебных учреждениях / В. В. Мещеряков // Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко. – 2003. – Вып. 12. – С. 99–103.
4. Научно-практическая программа Российского респираторного общества. Межрегиональной ассоциации клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии (МАКМАХ) «Внебюджетная пневмония у детей». – М., 2011. – 63 с.
5. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафаловского, Т. В. Спичак. – М. : Престо, 2014. – 121 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям (ФМЗ РФ, Союз Педиатров России). – 2015; URL: <http://www.rpdia.ru/ru/medhelp/medhelp.htm>.
7. Эпидемиологическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха : метод. рекомендации МЗ РФ в Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов / сост.: Н. А. Дайхес, Ю. К. Янов ; под ред. С. В. Рыжанцева. – СПб. : Полиформ Групп, 2015. – 44 с.

Учебное издание

АНТИБИОТИКИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Авторы-составители:

Телешова Андрей Александрович
Мещеряков Виталий Витальевич
Катыховцев Дарина Леопольдовна
Кузнецова Екатерина Сергеевна
Добрынина Ольга Дмитриевна
Терещак Ольга Александровна

Печатается в авторской редакции

Верстка О.Н. Мельниковой

Подписано в печать 04.05.2016 г. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 2. Уч.-изд. з. 1,6. Тираж 100. Заказ № 43.

Оригинал-макет подготовлен и оформлен
в издательском центре СГМУ
Тел. (3442) 76-40-00, 76-50-66.
434022, 76-30-67

БУ ВО «Смоленская областная универсальная библиотека»
628400, Россия, Смоленская обл., город Смоленск
Тел. (3443) 76-29-06, факс (3443) 76-39-06

**БУ ВО СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ХМАО-ЮГРА
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

**Учебно-методическое пособие для студентов, интернов, ординаторов,
аспирантов медицинских ВУЗов**

Сургут, 2015

Врожденные пороки сердца у детей: учеб.-метод. пособие/авт.-сост.: профессор кафедры детских болезней МИ СурГУ, д.м.н. Я.В. Гирш, ассистент кафедры детских болезней МИ СурГУ О.А. Герасимчик, доцент кафедры детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. А.А. Тепляков; зав. кафедрой детских болезней МИ СурГУ, д.м.н., проф. В.В. Мещеряков; зав. кафедрой детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. Г.Н. Куярова; старший преподаватель кафедры детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. Е.С. Кузнецова, ассистент кафедры детских болезней МИ СурГУ О.Д. Добрынина/Сургут. гос. ун-т ХМАО-Югры.-Сургут, 2015.- 40 с.

Врожденные пороки сердца являются одними из самых распространенных врожденных аномалий развития у детей. По частоте встречаемости они занимают третье место после пороков опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы. Среди заболеваний органов кровообращения у детей грудного возраста ВПС имеют первостепенное значение, так как они являются одной из основных причин младенческой и детской смертности.

Учебно-методическое пособие подготовлено с учетом образовательного стандарта послевузовской профессиональной подготовки специалистов по специальности «Педиатрия» для студентов медицинских вузов педиатрического и лечебного факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов, а также может быть использовано начинающими врачами всех специальностей.

Рецензент:

доцент кафедры детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. Л.Л. Катанасова;

Учебно-методическое пособие утверждено: на методическом совещании кафедры детских болезней (13 ноября 2015 год), протокол № 3

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
1. Кровообращение плода и новорожденного.....	5
1.1.Эмбриология и анатомия сердца плода.....	5
1.2. Кровообращение плода.....	6
1.3.Кровообращение новорожденного.....	7
2. Врожденные пороки сердца у детей.....	8
2.1. Частота и структура ВПС	8
2.2. Этиология ВПС	9
2.3. Пренатальная диагностика ВПС	9
2.4. Алгоритм диагностики ВПС у детей.....	10
2.5. Классификация ВПС	11
3. Характеристика отдельных врожденных пороков сердца у детей	14
3.1. Дефект межжелудочковой перегородки.....	14
3.2. Открытый артериальный проток.....	16
3.3. Дефект межпредсердной перегородки.....	18
3.4. Врожденный стеноз аорты.....	19
3.5. Коарктация аорты.....	21
3.6. Тетрада Фалло.....	23
3.7. Изолированный стеноз легочной артерии.....	25
3.8. Транспозиция магистральных сосудов.....	26
3.9. Аномальный дренаж легочных.....	27
4. Сердечная недостаточность у детей.....	29
4.1. Острая сердечная недостаточность.....	29
4.2. Хроническая сердечная недостаточность.....	31
4.3. Классификация хронической сердечной недостаточности.....	32
4.4. Лечение хронической сердечной недостаточности.....	34
5. Диспансериз.....	40
Приложения.....	41
Литература	43

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – атриовентрикулярная коммуникация
АД – артериальное давление
АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БКК – большой круг кровообращения
ВПС – врожденный порок сердца
ВСА – врожденный стеноз аорты
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИСЛА – изолированный стеноз легочной артерии
КА – коарктация аорты
КТИ – кардиоторакальный индекс
ЛЖ – левый желудочек
МПП – межпредсердная перегородка
НК – недостаточность кровообращения
ОАП – открытый артериальный проток
ОПСС – общее периферическое сопротивление
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПрЖ – правый желудочек
ПрП – правое предсердие
САД – систолическое артериальное давление
СН – сердечная недостаточность
ТМС – транспозиция магистральных сосудов
ТФ – тетрада Фалло
ФВ – фракция выброса
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭходКГ - эходоплеркардиография

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются одними из самых распространенных врожденных аномалий развития у детей. По частоте встречаемости они занимают третье место после пороков опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы. Ежегодно в развитых странах рождается 35 - 50 тыс. детей с пороками сердца. По статистическим данным в России не менее 30% из всех врожденных аномалий развития составляют ВПС и их удельный вес постоянно увеличивается. В 90-ые годы прошлого столетия ежегодно в Российской Федерации рождалось примерно 17,5 тыс. детей с ВПС (1,7% новорожденных), то в начале 21 века уже 30 тыс. детей (2,5% новорожденных детей).

Среди заболеваний органов кровообращения у детей грудного возраста ВПС имеют первостепенное значение, так как они являются одной из основных причин младенческой и детской смертности. Летальность при ВПС чрезвычайно высока при естественном течении порока. В России ВПС приводят к 11% младенческих смертей и до 50% всех смертей, связанных с пороками развития. Большинство детей с ВПС погибают в грудном возрасте, преимущественно в первые месяцы жизни (70%) от сердечной недостаточности и бактериальных инфекций.

В настоящее время значительно возрос уровень диагностики и эффективность лечения аномалий сердца. Повсеместное использование в лечебно-профилактических учреждениях ультразвуковых методов исследования плода в пренатальный период и после рождения ребенка позволяют выявлять ВПС и проводить их коррекцию в ранние сроки. Наряду с традиционным хирургическим лечением внедряются эндоваскулярные методы коррекции ВПС, с помощью которых можно проводить щадящие паллиативные или радикальные операции.

В клинической практике основная роль в первичном распознавании ВПС принадлежит врачам первичного звена, преимущественно неонатологам и педиатрам. Это послужило основанием для написания учебного пособия для студентов старших курсов с целью повышения качества их знаний по вопросам своевременной клинической диагностики ВПС.

1. КРОВООБРАЩЕНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

1.1. Эмбриология и анатомия сердца плода

Закладка сердца появляется у эмбриона в конце 2й недели развития из простой трубки (стадия трубчатого сердца), через которую кровь переходит одним сплошным потоком. В конце 3-й - начале 4-й недели у эмбриона неравномерный рост сердечной трубки приводит к изменению и усложнению формы. Образуется сигмовидное сердце, в котором различают венозный синус, следующий за ним венозный отдел, артериальный отдел (первичный желудочек) и затем артериальный ствол. В этот период сердце начинает сокращаться. В дальнейшие стадии развития венозный и артериальный отделы сердца разрастаются и между ними возникает глубокая перетяжка. Из венозного отдела образуются два больших выроста, представляющих собой первичные ушки сердца. Оба колена артериального отдела постепенно срастаются. Так формируется двухкамерное сердце эмбриона (4-я неделя развития). К концу 4-й недели в сердечной трубке различаются 3 отдела. Краниальная часть называется луковицей сердца и переходит в артериальный ствол, затем располагается желудочковый отдел, а каудальнее – предсердный. Еще каудальнее формируется четвертый отдел – венозная пазуха, в которую впадают первичные вены. На этой стадии существует лишь большой круг кровообращения; малый круг складывается позже в связи с развитием легких. Если развитие сердца останавливается на этой стадии, то ребенок рождается с двух камерным сердцем. Дальнейшим этапом развития является образование межпредсердной перегородки (стадия трехкамерного сердца), при этом предсердия сообщаются между собой посредством овального окна.

На 5-й неделе образуется **первичная межпредсердная перегородка (МПП)** в нижней части которой имеется **первичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)**. В процессе роста первичной МПП происходит закрытие первичного ДМПП, однако в верхней части образуется **вторичный ДМПП**. На 6-й неделе рядом с первичной перегородкой начинает вырастать **вторичная МПП**, закрывающая вторичный ДМПП, которая образует **овальное окно**. После рождения с ростом давления в левом предсердии плотно прижимает первичную МПП к вторичной, и они срастаются между собой, закрывая овальное отверстие и формируя окончательную межпредсердную перегородку.

Рост **межжелудочковой перегородки (МЖП)** начинается в конце 4-й недели. Она растет по направлению к общему предсердно-желудочковому каналу и срастается здесь с обоими эндокардиальными бугорками. МЖП сначала не является сплошной, так как в ее верхнем отделе сохраняется межжелудочковое отверстие, позднее зарастающее тканью, пролиферирующей из эндокардиальных бугорков. Затем на месте отверстия возникает соединительнотканная перепонка, или перепончатая часть МЖП. В эти же сроки в артериальном стволе образуются два валика утолщенного эндокарда. Они растут навстречу друг другу и сливаются в аортолегочную перегородку, формируя одновременно **стволы аорты и легочной артерии**. На 7-й неделе формируются **створки митрального и трикуспидального клапана**. К 8–10-й неделям заканчивается формирование всех отделов сердца, что совпадает с возникновением плацентарного кровообращения.

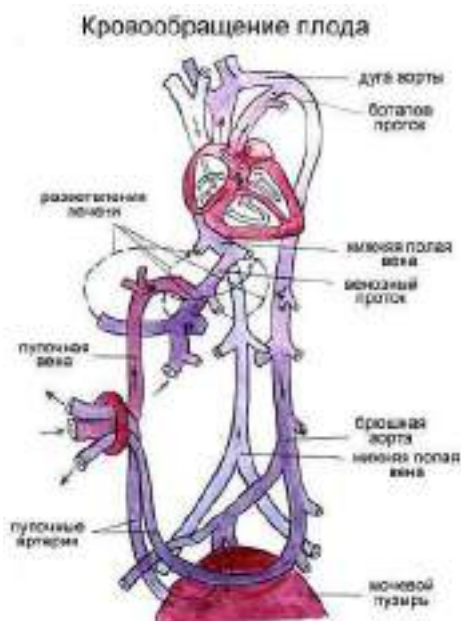
Макроскопически в сердце плода относительно толстые стенки миокарда и маленькая полость, большие относительные размеры предсердий по сравнению с другими возрастными периодами жизни. Это отражается на процессе наполнения сердца в диастолу и на особенностях систолической функции — большой зависимости сердечного выброса плода от частоты ритма, ограничением способности увеличивать сердечный выброс в условиях перегрузки или аритмии. Высокое легочное сосудистое сопротивление и низкое системное сосудистое сопротивление, а также значительный перевес минутного объема крови правого желудочка над левым (около 60% общего объема кровотока приходится на правый желудочек и только 30% — на левый) проявляется в преобладании массы миокарда правого желудочка над левым.

Гистологически фетальный миокард содержит меньше сократительных миофибрилл, чем эластических элементов, и эти миокардиальные структуры имеют в основном хаотичное расположение, что не наблюдается в более старшем возрасте. Миокард плода характеризуется незрелостью межклеточных связей, что отражается на уменьшении скорости распространения возбуждения и сокращения миокарда. Сердце плода в качестве основного источника энергии утилизирует глюкозу; использование миокардом жирных кислот практически отсутствует.

1.2. Кровообращение плода

Кровообращение в единой функциональной системе мать – плацента – плод является ведущим фактором, обеспечивающим нормальное течение беременности, рост и развитие плода. С конца второго месяца жизни у плода функционирует собственное кровообращение. Оксигенированная кровь из плаценты, через пупочную вену распределяется в двух направлениях: 50% поступает в воротную вену, остальная часть, продолжая пупочную вену в виде **аранциева (венозного) протока**, впадает в нижнюю полую вену, где плацентарная кровь смешивается с венозной, поступающей от органов таза, печени, кишечника и нижних конечностей плода. Кровь, поступающая по полым венам в правое предсердие, разделяется на два русла. Основная масса крови (60%) из нижней полой вены, благодаря наличию **клапанообразной складки в правом предсердии (евстахиевой заслонки)**, поступает через **открытое овальное окно** в левое предсердие, затем в левый желудочек и аорту. Оставшаяся кровь из нижней полой вены и кровь из верхней полой вены поступает через правое предсердие в правый желудочек и дальше в легочный ствол. Эта кровь через легочную артерию направляется в нефункционирующие легкие и **артериальный (боталлов) проток**,

поступая в нисходящую часть аорты ниже места отхождения сосудов, доставляющих кровь к мозгу. Кровь нисходящей аорты, отдавшая кислород, по подвздошным, а затем пупочным артериям возвращается в капиллярную сеть хориальных ворсинок плаценты. Таким образом функционирует система кровообращения, представляющая собой замкнутый круг, обособленный от системы кровообращения матери, и действующая исключительно за счет сократительной способности сердца плода.



1.3. Кровообращение новорожденного

Существенные изменения кровообращения происходят в первые часы и дни после рождения ребенка. С началом легочного дыхания кровоток через легкие возрастает почти в 5 раз и одновременно в 5–10 раз снижается сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения. Через легкие протекает весь объем сердечного выброса, в то время как во внутриутробном периоде через них проходило только 7–10% этого объема. Основную роль в уменьшении сосудистого сопротивления играет расширение мышечных артерий и артериол под влиянием увеличения pO_2 . Определенное значение придается освобождению в эпителии легких из клеток Кульчицкого под влиянием кислорода значительного количества брадикинина, который непосредственно расширяет легочные сосуды. Вследствие уменьшения сопротивления в легочном русле, увеличения притока крови в левое предсердие и уменьшения давления в нижней полой вене происходит перераспределение давления в предсердиях и открытое овальное окно (ООО) перестает функционировать. При легочной гипертензии левоправый сброс крови через ООО может сохраняться или возобновляться, что наблюдается при респираторном дистресс-синдроме, пневмонии, других патологических состояниях в легких.

Анатомическое закрытие овального отверстия происходит у 50% здоровых детей, однако возможно эпизодическое функционирование до одного года жизни. У остальных детей ООО сохраняется до 5 лет, у 25% из них всю жизнь. Сразу после первого вдоха под влиянием парциального давления кислорода, а также биологически активных веществ (простагландинов, ацетилхолина и брадикинина) наступает спазм артериального протока. ОАП может снова раскрыться, если эффективность дыхания нарушается. Анатомическое

закрытие артериального протока происходит позднее (у 90% детей – к 2 мес жизни). *Сохраняющиеся после рождения фетальные коммуникации могут становиться основой для ВПС, в частности открытого артериального протока и ДМПП.*

Макроскопически сердце новорожденных имеет овальную форму, с преобладанием поперечных размеров, желудочки примерно равны между собой. Предсердия и магистральные сосуды у новорожденного имеют большие размеры по отношению к желудочкам. Диаметр ЛА преобладает над диаметром аортой на 5 мм.

Гистологическая структура миокарда в неонатальном периоде состоит из тонких, плохо разделенных миофибрилл, которые содержат большое количество овальных ядер. Поперечная исчерченность отсутствует. Отмечается относительно низкая сократительная способность миокарда и отсутствие зависимости эффективности сокращения от величины преднагрузки или диастолического наполнения сердца кровью. Адаптацию сердечного выброса к повышенным потребностям в кислороде новорожденный обеспечивает преимущественно за счет увеличения числа сердечных сокращений. Наблюдается постепенное увеличение просвета, уменьшение и истончение мышечного и интимального слоев. Вены более узкие и емкость венозного русла равна артериальному.

2. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

2.1. Частота и структура ВПС

ВПС занимают первое место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех странах независимо от их географического положения и социального уровня населения. По зарубежным данным частота встречаемости ВПС в популяции варьирует от 2,4 до 14,15 на 1000 новорожденных детей. Известны более 40 ВПС и сосудов. Только 6 пороков встречаются относительно часто (табл. 1).

Таблица 1

Частота некоторых врожденных пороков сердца

ВПС	Относительная частота среди выкидышей и мертворожденных, (%)	Относительная частота среди новорожденных с ВПС, (%)
ДМЖП	35,7	28,0
ОАП	-	7,2
ТМС	4,3	6,4
ДМПП	8,2	6,3
Тетрада Фалло	6,2	6,1
Коарктация аорты	8,9	5,8
Стеноз легочной артерии	0,7	5,
Синдром гипоплазии левого желудочка	4,6	4,7
Атриовентрикулярная коммуникация	6,7	4,4
Стеноз аорты	0,5	3,7
Дренаж аномальных легочных вен	-	1,5

Вместе они составляют примерно 65% всех ВПС. Остальные пороки сердца регистрируются значительно реже. ВПС могут быть изолированными или чаще

комбинированными, в 64% случаев они сочетаются с другими сердечными дефектами. У 30% детей с аномалиями сердца имеются другие пороки органов и систем.

2.2. Этиология ВПС

Причины формирования ВПС: имеет место мультифакторное воздействие. Наиболее уязвимым периодом для действия неблагоприятных факторов является 2-8 неделя гестации, когда происходит закладка и формирование структур сердца. Этиологические факторы развития ВПС:

- Мутации единичных генов;
- Хромосомные и геномные мутации;
- Тератогенные факторы;
- Комплексное воздействие наследственных и средовых факторов.

Мутации единичных генов. В 14-17 % случаев ВПС возникают в результате мутаций единичных генов. Большинство пороков сердца, связанных с мутациями единичных генов, сочетаются с аномалиями развития других органов и систем. ВПС являются составной частью синдромов с аутосомно-доминантным (синдром Нунан, Марфана), аутосомно-рецессивным (синдром Картагенера) типами наследования или сцепленных с X-хромосомой (синдром Элерса—Данлоса). **Хромосомные и геномные мутации.** При различных хромосомных aberrациях возникают количественные (полиплоидия, трисомия, полисомия и др.) или структурные (транслокация, делеция и др.) перестройки хромосом, проявляющиеся хромосомными синдромами. Клинически хромосомные синдромы характеризуются множественными аномалиями развития, которые часто включают в себя ВПС (9-10%). **Тератогенные факторы.** На формирование ВПС в первом триместре беременности оказывают тератогенное влияние многочисленные факторы (2-5% всех ВПС). К ним относятся: воздействие ионизирующей радиации, инфекционные, прежде всего вирусные заболевания, прием лекарственных препаратов, алкоголя и других наркотиков, внутриутробные вирусные инфекции (краснуха, Коксаки, ветряная оспа). Тератогенный эффект оказывают протозойные инфекции (токсоплазмоз). Относительно высокая частота пороков сердца у детей, родившихся от матерей, употребляющих во время беременности противосудорожные и антигистаминные препараты, антагонистов фолиевой кислоты, большие дозы витамина А. **Комплексное воздействие наследственных и средовых факторов.** В настоящее время считается, что в большинстве случаев (40-65%) возникновение ВПС связано с сочетанным воздействием наследственных и средовых факторов.

2.3. Пренатальная диагностика ВПС

Пренатальная диагностика - комплекс врачебных мероприятий и диагностических методов, направленных на раннее выявление и предупреждение морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений внутриутробного развития человека. Своевременная эффективная помощь детям с ВПС может быть оказана только при ранней диагностике заболевания и в этом важную роль играет комплексное обследование беременных женщин.

Пренатальная диагностика включает скринирующий и селективный этапы. **Скринирующие методы пренатальной диагностики.** В скринирующие методы пренатальной диагностики входят лабораторные и инструментальные исследования. Лабораторные методы: определение в сыворотке крови беременной сывороточных маркеров патологии плода: концентрации α -фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), неконъюгированного эстриола, ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РААР-А - Pregnancy Associated Plasma Protein A), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) плода в период беременности. При необходимости проводят инвазивную пренатальную диагностику, доплерографию или электрофонокардиографию плода. Согласно приказу МЗ РФ от 28.12.2000 № 457 УЗ

скрининг в период беременности проводится трижды (10-14; 18-22; 30-32 недели беременности) и в зависимости от углубленности анализа может быть первого, второго и третьего уровня.

Ультразвуковой скрининг. В 10-14 недель беременности проводится определение жизнеспособности плода, уточняется срок беременности, исключаются грубые анатомические пороки развития головного мозга, сердца, передней брюшной стенки, позвоночника, верхних и нижних конечностей. **В 18-22 недели беременности** проводится детальная оценка анатомических структур плода для обнаружения у него пороков развития, маркеров хромосомной патологии, ранних форм задержки развития плода, патологии плаценты и пуповины, аномального количества околоплодных вод. При наличии отклонений в этих характеристиках беременная направляется на 2-й уровень УЗИ на УЗ аппаратах высокого разрешения, не только для диагностики анатомических пороков, но и с целью выявления функциональных нарушений. Во II триместре выявляется подавляющее большинство пороков развития. В отдельных случаях отмечаются патологические изменения плаценты. Для исключения эндогенных причин УЗИ должно быть дополнено исследованием кариотипа плода, наличие хромосомной патологии является показанием для пренатального кариотипирования при всех последующих беременностях супружеской пары. **В 32-34 недель беременности** проводится оценка темпов роста плода и выявляется ряд пороков с поздней манифестацией. УЗИ на этих сроках позволяет уточнить состояние систем жизнеобеспечения для решения вопроса о возможной оперативной коррекции некоторых врожденных пороков развития.

2.4. Алгоритм диагностики ВПС у детей

У новорожденных возможными симптомами ВПС являются:

- *изменение поведения* (беспокойство, отказ от еды, заторможенность);
- *центральный цианоз* с рождения или через некоторое время;
- *постоянная тахикардия и одышка* даже во сне;
- *олигоурия, задержка жидкости.*

Сочетание этих симптомов с выслушиванием органического шума в сердце (при исключении патологии органов дыхания и ЦНС), является веским основанием для предварительной диагностики ВПС. Достаточная техническая оснащенность лечебно-профилактических учреждений позволяет в большинстве случаев провести УЗ диагностику ВПС с последующим подтверждением диагноза кардиологом и кардиохирургом. Однако в 20-50% случаев в связи с особенностями ВПС, незначительными гемодинамическими сдвигами или отсутствием ультразвуковой аппаратуры первичный диагноз устанавливается в более поздние сроки.

У детей старшего возраста диагностическими критериями, позволяющими заподозрить у ребенка ВПС, являются:

- *наличие шума органического характера* над сердцем или сосудами;
- *бледность или цианоз* с рождения либо с первых месяцев жизни. Цианоз усиливается при физической нагрузке (кормление, гуляние, крик, натуживание);
- *сердечная недостаточность*: в покое, при физической нагрузке (одышка, тахикардия);
- *изменение АД и пульса*;
- *отставание ребенка в физическом развитии.*

Для подтверждения клинического диагноза при первичном обследовании проводится комплекс инструментальных исследований, который включает ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенографию органов грудной клетки. Инвазивные методы диагностики ВПС (катетеризация сердца, ангиокардиография) осуществляются по показаниям в специализированных кардиохирургических центрах для уточнения диагноза или при подготовке к хирургической коррекции порока.

Инструментальными критериями ВПС являются:

- **ЭКГ:** выявление признаков гипертрофии желудочков и предсердий, нарушений ритма и проводимости сердца, изменений процессов реполяризации;
- **ЭхоКГ:** обнаружение дефектов перегородок сердца (локализация и размеры), патологических потоков крови, расширение полостей сердца, утолщение миокарда, степень поражения клапанного аппарата и изменения крупных сосудов;
- **Рентгенография органов грудной клетки:** изменения контуров сердца и крупных сосудов, усиление или обеднение легочного рисунка.

2.5. Классификация ВПС

В педиатрической практике используется отечественная классификация ВПС (табл. 2). **ВПС с обогащением малого круга кровообращения** возникают при наличии патологических сообщений между магистральными артериями и камерами сердца при условии сброса артериальной крови в МКК, что связано с более высоким давлением в левых отделах сердца.

Таблица 2

Нарушение гемодинамики	Без цианоза	С цианозом
Обогащение МКК	ОАП, ДМЖП, ДМПП, АДЛВ, неполная АВК	Комплекс Эйзенменгера, ТМС, общий артериальный ствол
Обеднение МКК	Изолированный стеноз легочной артерии	Болезнь Фалло, трикуспидальная атрезия, ТМС со стенозом легочной артерии
Обеднение БКК	Изолированный стеноз аорты, коарктация аорты	
Без нарушений гемодинамики	Декстрокардия, болезнь Толочинова-Роже	

Гиперволемиа приводит к легочной гипертензии, если диаметр дефекта более 1/3-1/2 диаметра аорты (табл. 3). Гипертензия может привести к отеку легких, если гидростатическое давление в капиллярах превысит онко-осмотическое давление крови. Эта угроза компенсируется развитием органических изменений в артериолах. По мере уравнивания давления по обе стороны перегородок сердца сброс крови уменьшается. Объемная перегрузка сердца сменяется систолической. Когда легочно-сосудистое сопротивление становится выше системного, наступает реверсия шунта, венозная кровь примешивается к артериальной и у пациента возникает цианоз. Эта заключительная фаза легочной гипертензии - синдром Эйзенменгера.

Таблица 3

Фазы и стадии легочной гипертензии

Фазы легочной гипертензии	Стадии легочной гипертензии (давление в легочной артерии)
Гиперволемическая (несоответствия сосудистого русла объему протекающей крови)	1 стадия - 30-50 мм рт. ст.
Спастическая (гиперволемиа)	2 стадия - 50-70 мм рт. ст.

сочетается с повышением легочно-сосудистого сопротивления)	
Склеротическая (характеризуется необратимыми изменениями в сосудах легких)	3 стадия - 70-100 мм рт. ст.
	4 стадия > 100 мм рт. ст.

ВПС с обеднением малого круга кровообращения обусловлены сужением или атрезией тракта оттока крови в МКК в сочетании с патологическими сообщениями между левыми и правыми отделами сердца. Венозная кровь смешивается с артериальной, что приводит к артериальной гипоксемии, цианозу, полицитемии. При атрезии ЛА кровь из БКК поступает в МКК по коллатеральным сосудам. **ВПС с обеднением большого круга** приводят к развитию гипоксемии, гипоксии тканей.

Используется классификация ВПС (Mavroudis C, Backer CL, 2003).

Таблица 4

Патофизиологическая классификация ВПС

Ацианотические (бледные) ВПС	Частота встречаемости
<i>Пороки, связанные с шунтированием крови слева-направо</i>	
Дефект межжелудочковой перегородки	20%
Дефект межпредсердной перегородки	10%
Открытый артериальный проток	10%
Атриовентрикулярная коммуникация	2-5%
Дефект аорто-легочной перегородки	редко
<i>Обструктивные пороки «левого» сердца</i>	
Коарктация аорты	10%
Стеноз аорты	10%
Перерыв дуги аорты	1%
Митральный стеноз	Редко
Ацианотические (синие) ВПС	
<i>Пороки, связанные с шунтированием крови справа-налево</i>	
Тетрада Фалло	10%
Стеноз легочной артерии	10%
Атрезия легочной артерии -с интактной межжелудочковой перегородкой, -с дефектом межжелудочковой перегородки	5%
Атрезия трехстворчатого клапана	3%
Аномалия Эбштейна	0,5%
<i>Сложные ВПС</i>	
Транспозиция магистральных сосудов	5-8%

2.6. Естественное течение врожденных пороков и их осложнения

При естественном течении ВПС выделяют следующие фазы, продолжительность которых зависит от вида конкретного порока:

- Фаза адаптации;
- Фаза относительной компенсации.
- Фаза мнимого благополучия.
- Фаза декомпенсации

Фаза адаптации определяется временным приспособлением сердечно сосудистой системы и организма в целом к условиям неадекватной гемодинамики, за счет функциональных механизмов: увеличения силы и частоты сердечных сокращений. Сердечная деятельность в эту фазу характеризуется неустойчивым равновесием и на фоне нарастающих физических нагрузок в процессе роста ребенка, острых респираторных вирусных и других инфекций легко развивается недостаточность (декомпенсация) кровообращения.

Фаза относительной компенсации характеризуется подключением большого количества компенсаторных механизмов с целью обеспечения существования организма в условиях нарушенной гемодинамики. Выделяют кардиальные и экстракардиальные компенсаторные механизмы. К кардиальным механизмам относится увеличение активности ферментов цикла аэробного окисления (сукцинатде-гидрогеназы), вступление в действие анаэробного обмена, закон Франка-Старлинга, гипертрофия кардиомиоцитов. Экстракардиальным механизмом компенсации является активация симпатического звена ВНС, что приводит к увеличению ЧСС и централизации кровообращения, также повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что определяет повышение АД и сохраняется адекватное кровоснабжение жизненно важных органов.

Фаза мнимого благополучия обеспечивается компенсаторными возможностями организма. 2 и 3 фазы течения ВПС – оптимальное время для проведения оперативных вмешательств.

Фаза декомпенсации характеризуется истощением компенсаторных механизмов и развитием рефрактерной к лечению сердечной недостаточности, формированием необратимых изменений во внутренних органах.

Осложнения ВПС.

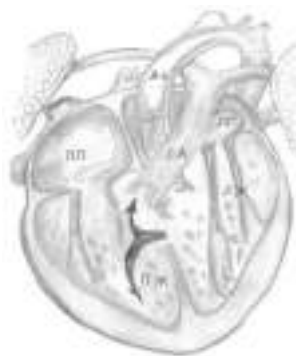
- **Сердечная недостаточность** (встречается практически при всех ВПС);
- **Инфекционный эндокардит** (чаще отмечается при цианотических ВПС);
- **Ранние затяжные пневмонии** на фоне застоя в малом круге кровообращения;
- **Высокая легочная гипертензия** или синдром Эйзенменгера (при ВПС с обогащением малого круга кровообращения);
- **Синкопэ** вследствие синдрома малого выброса до нарушения мозгового кровообращения;
- **Стенокардитический синдром и инфаркты миокарда** наиболее характерны для стенозов аорты, аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии;
- **Гипоксические кризы** (встречаются при тетраде Фалло с инфундибулярным стенозом легочной артерии, транспозиции магистральных артерий и др.);
- **Релятивная анемия** – при цианотических ВПС.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ

3.1. Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – ацианотический ВПС, характеризующийся врожденным сообщением между желудочками.

Дефект межжелудочковой перегородки является наиболее распространенным ВПС с частотой от 11 до 48% среди всех больших аномалий сердца. ДМЖП в 60% случаев сопутствуют ДМПП, ОАП, коарктация аорты, стеноз легочного или аортального клапана. Дефект расположен в области мембранозной (80%) или мышечной части (болезнь Толочинова-Роже).



Гемодинамика. Нарушение гемодинамики при ДМЖП возникает после рождения ребенка и определяется размерами дефекта, степенью сброса крови. В норме систолическое давление в ЛЖ составляет 110 мм рт. ст., а в ПрЖ - 25-30 мм рт. ст., что обуславливает сброс артериальной крови слева направо. Из ПрЖ кровь в большем объеме поступает в ЛА, а оттуда в МКК. Из легких избыточное количество крови возвращается в левые отделы сердца, вызывая их объемную перегрузку. При средних и больших дефектах межжелудочковой перегородки (>10 мм) быстро развивается дилатация и гипертрофия обоих желудочков и легочная гипертензия, протекающая в 3 фазы:

1. Гиперволемическая фаза обусловлена переполнением кровью сосудов легких при нормальном общелегочном сопротивлении;

2. **Спастическая фаза** характеризуется повышением давления в легочной артерии (30-50 мм рт. ст) и легочного сопротивления за счет спазма сосудов легких (защитный рефлекс Китаева) в ответ на гиперволемию;

3. **Склеротическая фаза** вызвана необратимыми изменениями в стенке сосудов из-за их спазма и связанным с ним ишемией. Давление в легочной артерии свыше 50-70 мм рт.ст. При тяжелой легочной гипертензии, значительном усилении легочного сопротивления и склерозе сосудов возникает **синдром Эйзенменгера**, характеризующийся повышением давления в правом желудочке и обратным направлением сброса крови в левый желудочек. **При малых дефектах межжелудочковой перегородки (<10 мм)** в связи с небольшим сбросом крови отчетливого нарушения гемодинамики и легочной гипертензии не возникает.

Клиника. Клинические проявления порока зависят от объема сброса крови и степени перегрузки малого круга кровообращения и левого желудочка. **При средних и больших дефектах мембранозной части межжелудочковой перегородки** с первых дней или месяцев жизни развивается выраженная сердечная недостаточность по малому кругу кровообращения: появление одышки с участием вспомогательной мускулатуры в покое или после физической нагрузки (крик, кормление, купание, гуляние на улице), потливости, тахикардии, увеличение печени, селезенки, застойных хрипов в легких. На фоне бледности кожных покровов при беспокойстве ребенка может возникать периферический цианоз, связанный с повышением легочного сопротивления и веноартериальным (право - левым) сбросом крови. Дети рождаются с нормальной массой тела, однако постепенно отстают в физическом развитии.

При осмотре: рано развивающийся сердечный горб, разлитой сердечный толчок, который значительно усилен, смещен влево и вниз. При пальпации грудной клетки часто определяется систолическое дрожание слева от грудины и в области мечевидного отростка. При аускультации I тон усилен над верхушкой, II тон резко акцентирован и расщеплен над ЛА. Над областью сердца выслушивается грубый пансистолический шум с максимальной интенсивностью в III-IV межреберье слева от грудины. Характерна широкая иррадиация шума влево и вправо от грудины, на спину. При развитии синдрома Эйзенменгера уравнивается давление в обоих желудочках, что приводит к снижению интенсивности шума или его исчезновению. При большом лево-правом сбросе над верхушкой можно выслушать мезодиастолический шум, обусловленный относительным митральным стенозом. В поздних стадиях течения порока над ЛА определяется диастолический шум в результате относительной недостаточности пульмонального клапана.

При малых дефектах мышечной части межжелудочковой перегородки единственным клиническим признаком порока является систолический шум средней интенсивности с максимумом в III-IV межреберье слева от грудины, признаки сердечной недостаточности отсутствуют, отставания в физическом развитии нет (много шума из ничего).

Инструментальная диагностика. ЭКГ: при небольших дефектах ЭКГ может быть нормальной или в левых грудных отведениях - умеренные признаки перегрузки ЛЖ, либо его гипертрофии. Гипертрофия миокарда ПРЖ возникает при нарастании легочной гипертензии (высокий зубец R правых отведений и глубокий зубец S в левых отведениях, смещение переходной зоны влево). При значительных размерах дефекта развивается комбинированная гипертрофия обоих желудочков и предсердий. Возможны блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоДКГ: определяются локализация дефекта, патологический поток крови через межжелудочковую перегородку, признаки объемной перегрузки и увеличения размера левого и правого желудочков и левого предсердия.

Рентгенография органов грудной клетки: при небольших размерах дефекта сердце нормальных размеров, или небольшое увеличение левого предсердия и желудочков. Талия сердца может быть сглажена, легочный рисунок не усилен. При больших дефектах легочный рисунок усилен за счет переполнения артериального русла. Сердце увеличено в размерах за счет обоих желудочков и предсердий, дуга легочного ствола выбухает по левому контуру, аорта не расширена.

Лечение. Консервативная терапия включает борьбу с СН.

Оперативная коррекция ДМЖП проводится эндоваскулярными и хирургическими методами. При дефекте мышечной части (до 10 мм) без нарушения гемодинамики и отсутствия легочной гипертензии операция может быть отложена, в связи с возможным спонтанным закрытием дефекта. Показаниями к хирургическому лечению являются: рефрактерная к медикаментозной терапии сердечная недостаточность, бессимптомное течение порока у детей старше 5 лет, а также более младшего возраста при условии увеличения размеров сердца.

Прогноз. При больших размерах дефекта рано развивается недостаточность кровообращения, которую не удастся ликвидировать с помощью консервативных методов лечения, и более 50% больных погибают на протяжении 1-го года жизни, из них 3/4 до 6 месяцев. Смерть наступает чаще всего от присоединения бактериальной пневмонии и легочной гипертензии.

3.2. Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП) – ацианотический ВПС, характеризующийся наличием фетального сосуда между легочной артерией и аортой, сохранивший нормальную для плода структуру после истечения нормального срока его закрытия. ОАП – один из наиболее часто встречающихся ВПС: 5-34% среди всех ВПС. ОАП необходимая анатомическая структура в системе кровообращения плода, обеспечивающая эмбриональный тип кровообращения. После рождения, с появлением легочного дыхания, необходимость в нем исчезает, и фетальный проток облитерируется. В норме процесс анатомического закрытия длится 2-8 недель. Артериальный проток считается ВПС, если он функционирует спустя 2 недели после рождения.



Гемодинамика. В период внутриутробного развития основное количество крови у плода из ПрЖ поступает через артериальный проток в аорту. С первым вдохом легочное сопротивление падает, и одновременно повышается давление в аорте, что способствует возникновению обратного сброса крови (из аорты в ЛА). Высокое насыщение крови кислородом после включения легочного дыхания вызывает спазм протока, его функциональное закрытие в течение 15-20 часов. При сохранении коммуникации возникает постоянный лево - правый сброс оксигенированной крови из аорты в ЛА, затем в легкие, что приводит к переполнению сосудистого русла. Венозный возврат крови в левые отделы сердца обуславливает их дилатацию и гипертрофию. При ОАП большого диаметра, с первых дней жизни возникает нарушение кровообращения с развитием легочной гипертензии. У больных с узким протоком нарушения могут проявиться в возрасте старше 5 лет.

Клиника. Клиническая симптоматика варьирует в зависимости от размеров протока и величины общелегочного сопротивления, поэтому течение ОАП может быть от бессимптомных до крайне тяжелых форм. При большом левоправом сбросе выражена СН: одышка с участием вспомогательной мускулатуры, тахикардия, головокружения, обмороки, увеличение печени и селезенки, отставание в физическом развитии. Кожные покровы бледные, при крике, натуживании может появляться цианоз, который отчетливо выражен на нижней половине туловища, особенно на нижних конечностях. Пульс частый, малого наполнения, высокий, быстрый, скачущий. Систolicеское артериальное давление повышено, диastolicеское снижено.

При осмотре можно выявить деформацию грудной клетки в виде сердечного горба. При пальпации в проекции основания сердца определяется систолодиastolicеское или систolicеское дрожание. Верхушечный толчок усилен, разлитой, смещен влево и вниз. Границы сердца расширены влево и вверх за счет гипертрофии левых отделов.

Аускультативно выявляется основной диагностический признак порока - грубый «машинный» систолодиастолический шум во II межреберье слева от грудины. Шум хорошо выслушивается в межлопаточном пространстве и на сосудах шеи. По мере уменьшения сброса, из-за развития легочной гипертензии, вначале снижается интенсивность шума, а в последующем может выслушиваться лишь короткий систолический шум. У больных с одинаковым давлением в большом и малом круге кровообращения порок практически «афоничен». Но в этой стадии возникает недостаточность клапанов ЛА, которая аускультативно проявляется характерным диастолическим шумом. II тон над легочной артерией усилен, что свидетельствует о наличии легочной гипертензии. При малом артериальном протоке диагностика порока в раннем возрасте затруднительна из-за отсутствия сердечной недостаточности и аускультативных данных.

Инструментальная диагностика. ЭКГ: электрическая ось сердца отклонена влево. Отмечается умеренная гипертрофия левого предсердия и ЛЖ. В дальнейшем по мере нарастания легочной гипертензии, ЭОС постепенно отклоняется вправо, увеличивается амплитуда зубцов R в правых отведениях и углубляются зубцы S в левых отведениях. В поздних стадиях выявляются признаки комбинированной гипертрофии обоих желудочков и предсердий, различные нарушения сердечного ритма и проводимости.

ЭхоДКГ: позволяет визуализировать ОАП в области нисходящей аорты и бифуркации легочной артерии, сброс крови из аорты в ЛА, расширение легочной артерии, признаки объемной перегрузки и увеличением левых отделов сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: отмечается усиление легочного сосудистого рисунка, увеличение сердца в поперечнике за счет левого желудочка (КТИ>55-60%), сглаженность талии за счет увеличения левого предсердия. В поздних стадиях, при формировании легочной гипертензии, выявляется обеднение периферического рисунка, одновременно расширяются центральные стволы, расширяется и выбухает ствол ЛА, расширяется восходящая аорта.

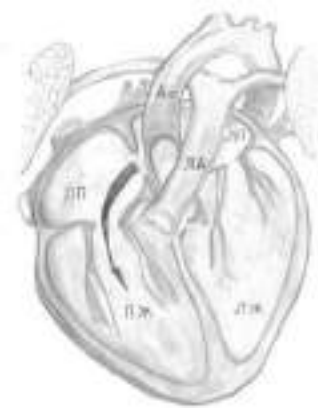
Лечение. Терапевтическая облитерация протока у недоношенных проводится ингибиторами простагландинов E2 и I2, или с использованием индометацина или бруфена. Наличие ОАП является абсолютным показанием к его закрытию с применением эндоваскулярных или хирургических методов лечения. Эндоваскулярная коррекция проводится при диаметре протока <3 мм с помощью специальных спиральных устройств. В случаях гемодинамически значимого ОАП хирургическое закрытие осуществляется в любом возрасте (перевязка или его пересечение с ушиванием аортального и легочного концов протока).

Прогноз. При естественном течении порока средняя продолжительность жизни больных составляет 20-25 лет. Наибольшая смертность отмечается в фазу первичной адаптации. Основными причинами: СН, легочная гипертензия или осложнения ОАП: инфекционный эндокардит, аневризма аорты, легочной артерии.

3.3. Дефект межпредсердной перегородки

Дефект межпредсердной перегородки (ДМЖП) – ацианотический ВПС, характеризующийся врожденным сообщением между предсердиями. Дефект межпредсердной перегородки отмечается в 8-11% случаев среди всех ВПС. Чаще болеют девочки. В 30-50% случаев ДМПП является компонентом других пороков.

Дефект определяется в области овальной ямки (вторичный) или коронарного синуса, либо устья верхней полой вены (первичный). Необходимо отличать ДМПП от открытого овального окна (ООО),



при котором естественное отверстие между предсердиями. При диаметре свыше 6 мм ООО обозначается как ДМПП.

Гемодинамика определяется градиентом давления между предсердиями, растяжимостью правого желудочка и в меньшей степени размерами и локализацией дефекта. Через сообщение происходит умеренный лево-правый сброс крови, приводящий постепенно к диастолической перегрузке ПЖ и гиперволемии МКК. Легочная гипертензия развивается медленно, склеротическая фаза формируется редко. При длительном течении порока происходит гипертрофия правого желудочка.

Клиника. ДМПП относится к длительно компенсированным и маломанифестным порокам. При небольшом вторичном дефекте недостаточность кровообращения у детей раннего возраста не выявляется, нет отставания в физическом развитии. При среднем и большом дефекте первые признаки порока могут появиться на 1-ом году жизни в виде бледности кожного покрова, умеренной задержки в физическом развитии, склонностью к рецидивирующим бронхитам и повторным пневмониям, утомляемости, слабости, одышки при нагрузке, болей в области сердца.

При обследовании границы относительной сердечной тупости нормальные или расширены вправо и вверх. Аускультативно отмечается расщепление II тона над ЛА. Выслушивается систолический шум слабой или средней интенсивности, не очень грубый, без выраженной проводимости, с локализацией во II-III межреберье слева от грудины, лучше в положении лежа. Шум является результатом относительного стеноза ЛА и быстрого тока крови через клапан легочной артерии.

Инструментальная диагностика. ЭКГ: ЭОС часто отклонена вправо. Определяются признаки перегрузки правого желудочка, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса (rsR или RS в V₁). По мере повышения давления в ЛА и гипертрофии ПЖ увеличивается амплитуда зубца R в правых отведениях и глубокий зубец S в левых отведениях. В 1/4 случаев возникают признаки перегрузки правого предсердия. У детей старшего возраста возможны нарушение ритма и проводимости сердца, пароксизмальная тахикардия.

ЭхоДКГ: определяется перерыв изображения межпредсердной перегородки, левоправый сброс крови и дилатация правых отделов сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: отмечается усиление легочного рисунка и расширение ствола ЛА. Тень сердца увеличена в поперечнике за счет правого желудочка.

Лечение. Консервативная терапия проводится при некорригированном пороке кардиотрофическими препаратами, при СН – сердечными гликозидами и мочегонными средствами. Для оперативной коррекции используются эндоваскулярные (80%) и хирургические методы (ушивание или пластика дефекта).

Прогноз. Дети с вторичным ДМПП и малым сбросом крови развиваются нормально, многие годы у них сохраняется хорошая толерантность к физической нагрузке, а первые симптомы неблагополучия выявляются лишь в третьем десятилетии жизни. Большая часть пациентов умирают в возрасте до 40 лет от тяжелых вирусных инфекций, рецидивирующих пневмоний.

3.4. Врожденный стеноз аорты

Врожденный стеноз аорты (ВСА) – ацианотический ВПС, характеризующийся деформацией створок клапана и сужением клапанного кольца (клапанный стеноз), локализованным или диффузным сужением восходящей аорты (надклапанный стеноз) либо наличием фиброзно-мышечного кольца в выводном тракте левого желудочка (подклапанный стеноз). Врожденный стеноз аорты относится к распространенным порокам сердца. Его частота составляет 3%-8% среди всех ВПС. ВСА в 2-3 раза чаще встречается у лиц мужского пола.

Гемодинамика. Нарушение гемодинамики обусловлено затруднением поступления крови в аорту, что приводит к систолической перегрузке ЛЖ и его гипертрофии. Усиленная работа ЛЖ длительно компенсирует анатомический дефект и только при снижении сократительной



способности миокарда возникает СН. Постепенно повышается давление в левом предсердии, легочных венах и ЛА. Развивается постстенотическое расширение аорты, а из-за деформации клапанов - аортальная недостаточность.

Клинические проявления При незначительном стенозе порок протекает бессимптомно и проявляется только систолическим шумом. При умеренном стенозе в клинической картине преобладают повышенная утомляемость, беспокойство, снижение толерантности к физической нагрузке. При критическом стенозе (градиент >60 мм рт.ст.) нарастают признаки СН (одышка, тахикардия), присоединяются обморочные состояния, жалобы на боли в сердце, приступы сердцебиения. Нередко дети с надклапанным стенозом аорты имеют своеобразную внешность - лицо «эльфа» (синдром Уильямса-Байрена), кожные складки над верхними веками, эпикант, косоглазие, вывернутые крылья носа, толстые губы, полуоткрытый рот.

Сердечный горб развивается редко. Характерен приподнимающийся верхушечный толчок. Определяется систолическое дрожание во II межреберье справа от грудины и в III-IV межреберье при подклапанном варианте стеноза. При аускультации громкий I тон. Выслушивается грубый систолический шум, связанный с I тоном справа во II-III-IV межреберье, особенностью которого является хорошее проведение на сосуды шеи справа. При недостаточности аортального клапана слева во II-III межреберье выслушивается короткий протодиастолический шум.

Инструментальная диагностика. ЭКГ: при легком и умеренном стенозе аорты ЭКГ в норме. При выраженном стенозе - признаки гипертрофии и систолической перегрузки ЛЖ.

ЭхоДКГ: в зависимости от вида порока регистрируются деформация, сращение или уменьшение количества створок аортального клапана, ограничение их подвижности, уменьшение выходного отверстия клапана в систолу, появление систолического турбулентного потока в восходящем отделе аорты.

Рентгенография органов грудной клетки: аортальная конфигурация с подчеркнутой талией сердца, закругленной и приподнятой над диафрагмой верхушкой сердца. При клапанном стенозе - расширение восходящей части дуги аорты.

Лечение. При отсутствии показаний к оперативной коррекции порока проводится консервативное лечение кардиотрофическими препаратами. При СН используют мочегонные препараты. Сердечные гликозиды показаны в малых дозах только при НК III из-за возможности усиления стеноза. Противопоказаны ингибиторы АПФ, так как увеличивают градиент давления между левым желудочком и аортой, и усиливают стенозирование аортального клапана. У новорожденных с критическим стенозом с «дуктус-зависимым» кровообращением проводят инфузию простагландинов группы E.

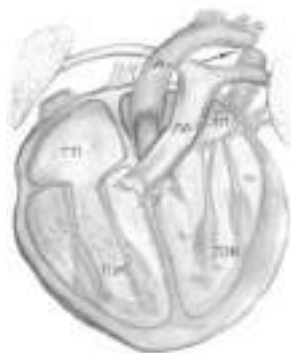
Показаниями к оперативному лечению являются выраженный стеноз аортального клапана с градиентом давления между левым желудочком и аортой >50 мм рт. ст. и СН при любом градиенте. Оперативно иссекается стеноз, по показаниям - имплантация искусственного клапана.

Прогноз. Внезапная смерть при ВСА связана с нарушением сердечного ритма и асистолией. Предвестниками внезапной смерти при ВСА являются синкопе и боли в сердце. При естественном течении порока на 1-ом году умирает 8,5-20%, 60% пациентов умирает до 40 лет.

3.5. Коарктация аорты

Коарктация аорты (КА) - ацианотический ВПС, характеризующийся врожденным сужением в области перешейка аорты проксимально (преддуктальный, «детский» тип) или дистально (постдуктальный, «взрослый» тип) от впадения в нее ОАП. Частота встречаемости коарктации аорты составляет 7,5-15% всех ВПС. Мальчики страдают в 2-2,5 раза чаще девочек. Выделяют изолированную КА, в сочетании с ОАП или в сочетании с другими ВПС.

Гемодинамика. При *постдуктальной КА* через ОАП под высоким давлением кровь сбрасывается в ЛА, что ведет к развитию легочной гипертензии. При *преддуктальном* варианте направление сброса крови через ОАП определяется разницей в давлении между ЛА и нисходящей аортой. Сброс может быть артериовенозный или веноартериальный. Для постдуктального типа характерно развитие коллатерального кровообращения. В возрасте старше 20 лет могут возникнуть аневризмы коллатеральных сосудов. При преддуктальном варианте коллатерали не развиваются. Для новорожденных характерна преддуктальная КАа. В старшем возрасте формируется повышенное давление и усиление кровотока в верхней половине туловища, снижение кровоснабжения в нижней.



Клиническая картина зависит от анатомии порока, возраста ребенка и от сочетания с другими ВПС. Клинические симптомы могут длительно отсутствовать или появляться с первых дней жизни ребенка. У детей первого года жизни КА протекает тяжело в сочетании с ОАП или фиброэластозом. Рано развивается застойная СН и высокая легочная гипертензия. Изменения сердечно-сосудистой системы определяются наличием других ВПС. При сопутствующем ДМЖП, характерно расширение границ вправо за счет гипертрофии ПЖ. При сочетании с ОАП возникает систоло-диастолический шум на основании сердца. У детей старше года проявления КА слабо выражены. СН развивается у 5% детей. Характерна быстрая утомляемость, головные боли, носовые кровотечения, ухудшение зрения, пульсация сосудов шеи, наличие давящих болей в сердце, усиливающихся при физической нагрузке. При осмотре отмечается хорошее физическое развитие верхней половины туловища при относительной гипотрофии мышц таза и нижних конечностей. На руках пульс хорошего наполнения и высокого напряжения, АД на 20 и более мм рт.ст. выше, чем на ногах. В нижней половине туловища из-за гипотензии холодные ноги, зябкость, боли в икроножных мышцах при нагрузке, отмечается низкое АД на ногах, ослабление или отсутствие пульса на бедренных артериях. Помимо систолического шума, определяется разлитой и усиленный верхушечный толчок, систолическое дрожание над грудиной в яремной ямке. Границы сердца расширены влево за счет гипертрофии ЛЖ. Аускультативно выслушивается усиление II тона на аорте, систолический шум средней интенсивности во II межреберье справа от грудины и межлопаточной области слева.

Инструментальная диагностика. ЭКГ: у детей раннего возраста ЭОС отклонена вправо, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, смещением интервала S-T ниже изолинии, ПБПН пучка Гиса. У детей старшего возраста - гипертрофия левого.

ЭхоДКГ: определяется сужение в области перешейка, турбулентный ускоренный поток крови за суженным участком, наличие градиента давления над местом сужения и после него, постстенотическое расширение аорты, а также гипертрофия и дилатация желудочков.

Рентгенография органов грудной клетки: при постдуктальной КА в сочетании с ОАП усилен легочный рисунок. Форма сердца шаровидная с приподнятой верхушкой, восходящая аорта расширена. У детей старшего возраста определяется узурация нижних краев ребер из-за давления резко расширенных и извитых межреберных артерий. Диагноз подтверждается аортографией, катетеризацией полостей.

Лечение. До оперативного вмешательства назначаются кардиометаболические препараты, при повышении АД – гипотензивные средства, проводится лечение НК. Эндоваскулярная коррекция КА выполняется детям старше 1 месяца с помощью баллонной ангиопластики. Показаниями к хирургическому лечению являются: СН, устойчивая к медикаментозной терапии (абсолютное показание), стабильная АГ, уменьшение диаметра аорты более чем на 50% на уровне коарктации, градиент 20-30 мм рт.ст. в области сужения при невозможности оценки диаметра аорты, а также неудачная баллонная ангиопластика.

У детей раннего возраста операцией выбора считается истмопластика аорты из левой подключичной артерией с сопутствующим устранением стенозирующей мембраны в просвете аорты. У старших детей чаще выполняют операцию иссечения стенотического участка аорты с наложением анастомоза «конец в конец», «конец в бок» или наложения сосудистого протеза между концами аорты. Протезирование аорты возможно детям в возрасте старше 5 лет.

Прогноз. В грудном возрасте порок имеет крайне тяжелое течение, лишь 44% больных переносят период первичной адаптации на первом году жизни. Средняя продолжительность жизни больных составляет 30-35 лет, а при детском типе коарктации она не превышает 2 лет. Причиной летального исхода у грудных детей являются рефрактерная СН и тяжелые пневмонии (особенно при сочетании с ОАП или фиброэластозом). У детей старшего возраста – расслаивающаяся аневризма и разрыв аорты, нарушения мозгового кровообращения, инфекционный эндокардит.

3.6. Тетрада Фалло

Тетрада Фалло – цианотический ВПС, включающий 4 признака: обструкцию выходного отдела правого желудочка (стеноз легочной артерии), ДМЖП, декстрапозицию аорты и гипертрофию правого желудочка. Тетрада Фалло (ТФ) является наиболее распространенным из цианотических пороков сердца (50-75%). Частота из всех ВПС составляет 12-14%.

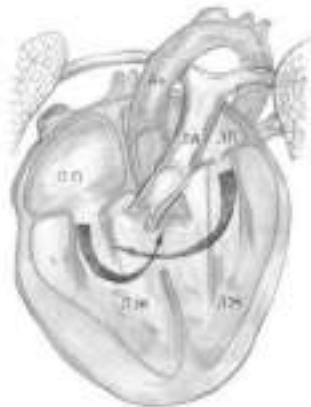
Гемодинамика. Нарушение кровообращения зависит от степени стеноза выходного отдела (инфундибулярного) ПрЖ. При выраженном стенозе в связи с препятствием току крови, происходит гипертрофия ПрЖ, давление в котором становится выше, чем в левом. Расположение аорты «верхом» на межжелудочковой перегородке, способствует беспрепятственному сбросу венозной крови через большой ДМЖП в ЛЖ, затем в большой круг кровообращения, что приводит к гипоксемии и цианозу.

Компенсаторно для усиления кровообращения в МКК развивается сеть коллатеральных сосудов, по которым кровь из БКК поступает в легкие.

Клиника. Тяжесть клинических проявлений определяется степенью обструкции выходного отдела ПрЖ. В связи с этим выделяют крайнюю форму при атрезии устья ЛА, классическую и бледную формы ТФ. При крайне тяжелой форме с первых дней жизни отмечается резкий цианоз, одышка и тахикардия, связанные с гипоксемией, развитие к 1-2 годам деформации ногтевых пластинок по типу “часовых стекол”, концевых фаланг в виде “барабанных палочек”; гипотрофии 2-3 степени и малоподвижности. Ребенок часто садится на корточки или лежит в постели с приведенными к животу ногами. Классическая форма тетрады Фалло характеризуется постепенным нарастанием цианоза и других клинических признаков по мере повышения активности ребенка. При бледной форме стеноз выходного тракта правого желудочка незначителен, поэтому цианоз длительно отсутствует. В крови при ТФ определяется выраженная анемия, развивается полицитемия и вторичное иммунодефицитное состояние.

Ярким проявлением ТФ являются *гипоксические кризы* (одышно-цианотические приступы), возникающие в возрасте от 6 до 24 месяцев. Развитие приступов связано со спазмом инфундибулярного отдела правого желудочка, ведущего к увеличению венозного сброса в аорту и усилению гипоксии ЦНС. У ребенка внезапно появляется резкое беспокойство, усиливается цианоз и одышка, возможна потеря сознания, судороги, гемипарез.

При осмотре сердечный горб отсутствует, при пальпации во II-III межреберье слева от грудины определяется систолическое дрожание. При аускультации II тон на ЛА резко ослаблен, I тон на верхушке не изменен, иногда усилен. Аускультативно регистрируется



грубый систолический шум во II - III межреберье слева от грудины, скребущего характера, хорошо проводящийся на сосуды шеи, иногда на спину, обусловленный стенозом легочной артерии. Систолический шум ДМЖП чаще отсутствует, так как давление в желудочках равное.

Инструментальная диагностика.

ЭКГ: ЭОС отклонена вправо, отмечается гипертрофия правого желудочка, замедление внутрижелудочковой проводимости.

ЭхоДКГ: определяется широкая аорта, которая смещена вправо и расположена над высоким ДМЖП, признаки стеноза легочной артерии, гипертрофия правого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: сердце в форме «деревянного башмака», гипертрофия правого желудочка, обеднение легочного рисунка, западение дуги ЛА.

Лечение. При естественном течении порока обеспечивается рациональное питание, адекватный питьевой режим, для улучшения реологии крови и микроциркуляции назначаются дезагреганты (курантил, трентал), лечение железодефицитной анемии. С целью профилактики гипоксических кризов рекомендуются β -адреноблокаторы (пропранолон) в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки постоянно, кардиотрофические и ноотропные препараты. Противопоказаны сердечные гликозиды из-за возможного увеличения правого сброса и усиления цианоза, а также диуретики в связи с ухудшением реологических свойств крови.

Неотложная терапия при гипоксическом кризе

1. Перевести ребенка в коленно-грудное положение или поджать ноги к животу для уменьшения венозного возврата крови и снижения периферического сосудистого сопротивления. Обеспечить доступ свежего воздуха;

2. Оксигенотерапия;

3. Для снятия спазма введение спазмолитиков (дротаверин, папаверин);

4. С седативной целью введение анальгетиков;

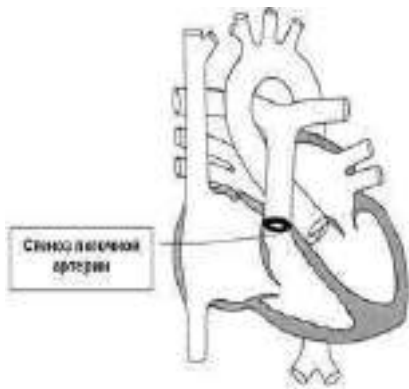
5. Госпитализация в реанимационное отделение.

Всем детям с ТФ показана оперативная коррекция порока. Используются паллиативные и радикальные оперативные вмешательства. Паллиативные операции проводятся в экстренных случаях и заключаются в создании аортолегочного анастомоза или баллонной дилатации стеноза ЛА, либо искусственного артериального протока для улучшения легочного кровотока. Оптимальный возраст для первичной радикальной коррекции 3-6 месяцев. Радикальные операции заключаются в ликвидации стеноза ЛА, закрытии ДМЖП, устранении декстропозиции аорты.

Прогноз. Без оперативного лечения прогноз в значительной степени определяется выраженностью стеноза выходного отдела правого желудочка. 25% детей с ТФ умирают в течение первого года жизни, из них большинство на первом месяце (имеющие тяжелую обструкцию выходного отдела правого желудочка и атрезию легочной артерии). При естественном течении порока 40% детей погибают к трехлетнему возрасту, 70% - к десяти, и 95% - к сорока годам.

3.7. Изолированный стеноз легочной артерии

Изолированный стеноз легочной артерии – цианотический ВПС, характеризующийся врожденным сужением в области клапана легочной артерии. Стеноз легочной артерии (СЛА) наблюдается в 8-12% среди всех ВПС. Изолированный СЛА – второй по частоте ВПС с гиповолемией малого круга кровообращения. В сочетании с другими пороками сердца составляет более 50% всех ВПС. Среди пороков ЛА стеноз клапана ЛА регистрируется в 90% случаев за счет сращения по комиссурам, утолщения или деформации створок.



Гемодинамика. При умеренном стенозе изменения гемодинамики развиваются постепенно. При выраженной обструкции нарушение кровообращения наблюдается сразу после рождения. В результате стеноза ПрЖ испытывает повышенную систолическую нагрузку, что приводит к его гипертрофии. При критическом стенозе повышается давление в ПРП, расширяется овальное окно и возникает веноартериальный сброс.

Клиника. Проявления ВПС зависят от степени стеноза ЛА. При минимальной обструкции у ребенка отсутствуют жалобы, нет цианоза, физическое развитие соответствует возрасту.

Единственным признаком порока является систолический шум в сочетании с ослабленным II тоном. При среднем стенозе (градиент 40-70 мм рт.ст.) появляется утомляемость и одышка при физической нагрузке. Критический стеноз (градиент >70 мм рт.ст.) сопровождается выраженной, рефрактерной к медикаментозному лечению, сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу (одышка в покое, тахикардия, увеличение печени, отечный синдром) и цианозом, интенсивность которого определяется право-левым сбросом крови. Формируется центральный сердечный горб, усиленный сердечный толчок, при пальпации, может определяться систолическое дрожание. Легочный компонент II тона резко ослаблен. Выслушивается грубый продолжительный систолический шум вдоль верхней половины левого края грудины с максимумом во 2-ом межреберье слева. Выраженному клапанному стенозу ЛА может сопутствовать относительная недостаточность трикуспидального клапана.

Инструментальная диагностика. **ЭКГ:** резкое отклонение ЭОС вправо, отмечается выраженная гипертрофия правого желудочка (высокий зубец R в правых отведениях и глубокий зубец S в левых отведениях, смещение переходной зоны влево), нарушения ритма сердца, метаболические изменения в миокарде.

ЭхоДКГ: регистрируются увеличение толщины стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки, деформация, утолщение и выбухание створок клапана легочной артерии в расширенный легочный ствол, турбулентный поток на клапане.

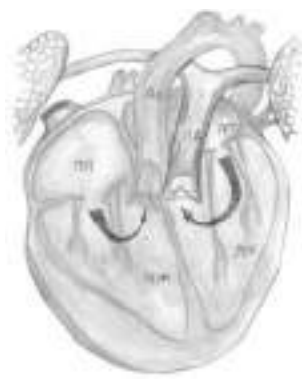
Рентгенография органов грудной клетки: определяется выступающая дуга ЛА, признаки гипертрофии ПрЖ. При выраженном стенозе определяется обеднение легочного рисунка.

Лечение. При минимальном стенозе дети не нуждаются в медикаментозной коррекции. Данной группе пациентов противопоказано назначение дигоксина. Эндоваскулярные методы лечения используются в основном при изолированном СЛА (баллонная вальвулопластика). Хирургическая коррекция проводится по экстренным показаниям при критической обструкции (открытая комиссуротомия, наложение системно-легочного шунта). Оптимальным сроком для проведения операции является ранний школьный возраст, хуже результаты в возрасте до 3 лет и после 15 лет. Показаниями к хирургической коррекции порока являются: неэффективная баллонная ангиопластика, градиент давления более 50 мм рт.ст.

Прогноз. При легком и умеренном стенозе дети развиваются нормально за счет компенсаторной гипертрофии правого желудочка. Ухудшение их состояния возникает во второй декаде жизни. При критическом стенозе большая часть больных умирает в течение 1-го года жизни. Средняя продолжительность жизни при естественном течении порока 25 лет.

3.8. Транспозиция магистральных сосудов

Транспозиция магистральных сосудов – сложный ВПС, характеризующийся противоположным впадением аорты и легочной артерии относительно желудочков сердца: аорта отходит от правого



желудочка, ЛА от левого желудочка при анатомически неизмененных предсердиях, желудочков и клапанов. Удельный вес транспозиции магистральных сосудов (ТМС) у новорожденных составляет 7-15% от всех ВПС. У мальчиков порок встречается в 2-3 раза чаще, чем у девочек. ВПС может сочетаться с ДМЖП и/или стенозом ЛА.

Гемодинамика. ТМС представляет собой два разобщенных круга кровообращения, что на развитии плода это не сказывается, но после рождения жизнь возможна лишь при наличии сообщения между предсердиями или желудочками, либо на уровне ОАП. От размеров коммуникаций, соотношения сопротивления в обоих кругах кровообращения зависит величина перекрестного сброса и степень гипоксемии. ПрЖ работает в условиях повышенной систолической нагрузки, в связи с этим развивается его резкая гипертрофия. Увеличение ЛЖ незначительно, но развитие легочной гипертензии постепенно приводит к его гипертрофии.

Клиника. Вскоре после рождения отмечается выраженный общий цианоз, при крике кожа становится фиолетовой, с первых месяцев развивается бивентрикулярная СН, кардиомегалия, рано сердечный горб, появляется деформация концевых фаланг, отставание в физическом и моторном развитии. Компенсирующие коммуникации определяют особенности изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и степень легочной гипертензии. При аускультации при отсутствии других ВПС шум отсутствует. При наличии ДМЖП выслушивается систолический шум средней интенсивности вдоль нижней половины левого края грудины. При стенозе ЛА на основании сердца определяется мягкий шум, занимающий среднюю часть систолы. Клиника нередко схожа с крайне тяжелой формой тетрады Фалло.

Инструментальная диагностика. ЭКГ: Наиболее характерно отклонение ЭОС вправо и признаки гипертрофии миокарда правого желудочка (высокий зубец R в правых отведениях и глубокий зубец S в левых отведениях, смещение переходной зоны влево), часто правого предсердия (высокие заостренные зубцы P в правых отведениях). При большом ДМЖП или ОАП могут быть нормальное положение ЭОС и признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков.

ЭхоДКГ: характерен параллельный ход выводных отделов желудочков и обоих магистральных сосудов в проекции длинной оси левого желудочка. При этом определяется отхождение легочной артерии от ЛЖ и аорты от ПрЖ. Регистрируется ЭхоКГ признаки коммуникаций (ООО, ДМЖП, ДМПП и др.).

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок может быть нормальным (при небольших коммуникациях), усиленным (при ДМЖП и ОАП), или обедненным (при сочетании со стенозом легочной артерии). Характерна кардиомегалия, сердечная тень имеет типичную конфигурацию - "яйцо, лежащее на боку" и напоминает при тетраде Фалло, но с более вытянутым левым желудочком.

Лечение. До хирургической коррекции ТМС проводится лечение декомпенсации сердечной недостаточности с использованием сердечных гликозидов, ингибиторов АПФ, их сочетаний, мочегонных средств, препаратов, улучшающих метаболизм в миокарде. Хирургическое лечение - единственный способ спасения больных. Радикальная операция проводится по абсолютным показаниям по установлению диагноза (артериальное переключение, суживание легочной артерии, создание системно-легочного шунта или атриосептотомия) в один или два этапа. В случаях невозможности немедленной радикальной коррекции порока, выполняют паллиативные операции эндоваскулярным методом, которые позволяют продлить жизнь больных до годовалого возраста (расширение овального окна с помощью баллона).

Прогноз. При естественном течении ТМС прогноз неблагоприятный, так как большая часть детей умирают в первые 3-6 месяцев жизни, до 2 лет доживают не более 10% больных. Основными причинами смерти являются СН, тяжелая гипоксия и ацидоз, часто наслаивающиеся застойные бактериальные пневмонии.

3.9. Аномальный дренаж легочных вен

Аномальный дренаж легочных вен – цианотический сложный ВПС, характеризующийся врожденным полным (тотальный АДЛВ) или частичным (частичный АДЛВ) впадением легочных вен в правое предсердие или в венозную систему большого круга кровообращения. Тотальный аномальный дренаж легочных вен (АДЛВ) составляет 1,5-2 % всех ВПС и относится к критическим сложным порокам сердца. Частота неполного АДЛВ составляет менее 1%. При этом пороке легочные вены могут впадать в верхнюю или нижнюю полые вены, либо в коронарный синус. Частый компонент АДЛВ – межпредсердное сообщение (ДМПП, ООС).

Гемодинамика. При тотальном АДЛВ все легочные вены вместо ЛЖ впадают в правое предсердие или венозную систему большого круга кровообращения, что приводит к смешиванию артериальной и венозной крови. Необходимый компонент порока - ДМПП, через который часть крови поступает в левое предсердие и далее в большой круг кровообращения. При небольшом ДМПП большой объем крови поступает в систему МКК, что ведет к быстрому развитию легочной гипертензии. Порок сопровождается перегрузкой правых отделов сердца.



При частичном АДЛВ нарушение кровообращения и легочная гипертензия зависят от количества аномальных легочных вен, впадающих в правое предсердие и от наличия и размера ДМПП. Поступающий дополнительный объем оксигенированной крови из МКК увеличивает

объемную нагрузку на правые отделы сердца. Правое предсердие и ПрЖ гипертрофируются, легочный кровоток увеличивается, развивается умеренная легочная гипертензия.

Клиника. При тотальном АДЛВ с первых недель жизни регистрируется СН по правожелудочному типу: выраженная одышка, тахикардия, увеличение печени, кашель, хрипы в легких, умеренный цианоз, усиливающийся при нагрузке. С возрастом происходит расширение границ сердца в поперечнике, определяется усиленный разлитой сердечный толчок, правосторонний сердечный горб. Аускультативная картина напоминает ДМПП - II тон над легочной артерией расщеплен с усилением легочного компонента. Здесь же выслушивается средней интенсивности систолический шум (не всегда). Дети отстают в физическом развитии, АД снижено.

При частичном АДЛВ клиники нет, сердечная недостаточность и умеренная легочная гипертензия развивается постепенно. Со стороны сердца регистрируются изменения, характерные для небольшого ДМПП.

Инструментальная диагностика

ЭКГ: при тотальной АДЛВ отмечается значительное отклонение ЭОС вправо, признаки гипертрофии правого предсердия (высокие заостренные зубцы Р в правых отведениях) и правого желудочка (высокий зубец R в правых отведениях и глубокий зубец S в левых отведениях, смещение переходной зоны влево), инверсия интервала ST и отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях. При частичном АДЛВ изменений на ЭКГ незначительные (полная или неполная блокада правой ножки Гиса) или характерны для ДМПП.

ЭхоДКГ: характеризуется дилатацией правых отделов сердца, уменьшенным левым желудочком, расширением легочной артерии. У 70% детей имеется небольшое открытое овальное окно и у 30% - ДМПП.

Рентгенография органов грудной клетки: при тотальном АДЛВ усилен легочный рисунок за счет переполнения артериального русла, умеренная или значительная кардиомегалия, расширение правых отделов. При дренировании в верхнюю полую вену может

быть видна тень венозного коллектора, в результате чего силуэт сердца похож на «снеговика» или цифру «8».

Лечение. Консервативное лечение при естественном течении направлено на уменьшение явлений сердечной недостаточности и гипоксии. С этой целью используются мочегонные средства, ингибиторы АПФ (капотен), сердечные гликозиды, препараты калия. Детям с тотальным АДЛВ необходимо проведение оперативной коррекции в возрасте 2-6 месяцев. При частичной АДЛВ, при отсутствии клинических симптомов, операция должна быть проведена в возрасте 3-4 лет. Радикальное вмешательство состоит в создании широкого анастомоза легочных вен с левым предсердием, закрытие ДМПП.

Прогноз. При тотальном АДЛВ половина детей погибает в первые месяцы жизни, 80% - в течение первого года. Средняя продолжительность жизни 2 года.

4. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

В настоящее время Российским обществом по сердечной недостаточности термины «недостаточность кровообращения» и «сердечная недостаточность» (СН) условно объединены в один термин с целью унификации классификаций.

Выделяют **систолическую и диастолическую СН**, которые часто сочетаются. Возникновение систолической СН связано с уменьшением скорости нарастания внутрижелудочкового давления и сердечного выброса (<45-50%) в результате снижения сократительной способности миокарда. Под нарушением диастолической функции понимают невозможность желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без повышения давления в ЛПр.

Выделяют **правожелудочковую, левожелудочковую (80%) и тотальную СН**. Правожелудочковая СН возникает при застойных явлениях в большом круге кровообращения, а левожелудочковая - в малом круге кровообращения.

Сердечная недостаточность в зависимости от быстроты развития клинических симптомов подразделяется на **острую и хроническую**.

4.1. Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность – внезапное развитие гемодинамических нарушений, вследствие циркуляторных перегрузок сердца или острого повреждения миокарда. К наиболее жизненно опасным проявлениям острой сердечной недостаточности (ОСН) относится левожелудочковая СН, которые проявляется кардиогенным отеком легких и шоком.

Отек легких. Причинами развития отека легких являются: заболевания мышцы сердца (миокардит, кардиомиопатии), ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения (ДМЖП, ОАП, ДМПП), с систолической перегрузкой левых отделов сердца (стеноз аорты, коарктация, митральный стеноз), обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии, артериальная гипертензия, тахикардия, инфаркт миокарда.

Основной патогенетический механизм развития острой левожелудочковой недостаточности (ОЛН) - повышение гидростатического давления в сосудах МКК, и вследствие этого, увеличение притока крови к сердцу или затруднение ее оттока из МКК. Увеличение диастолического объема левого желудочка приводит к повышению давления в левом предсердии и сосудах МКК, в результате чего начинается активное пропотевание плазмы в ткани легких, что резко ухудшает условия газообмена между вдыхаемым воздухом и кровью. Это I стадия отека легких – **интерстициальная**, соответствующая клинике сердечной астмы. Приступ обычно развивается внезапно, чаще в ранние предутренние часы. Ребенок беспокоен, жалуется на нехватку воздуха, испуган, занимает вынужденное сидячее положение. Лицо бледное, покрыто испариной, губы цианотичны, отмечается сухой кашель, тахипноэ. Дыхание жесткое, выслушиваются сухие хрипы. В отсутствие адекватной помощи происходит проникновение жидкости в просвет альвеол, где образуется «белковая пена», это стадия **альвеолярного отека легких**. Клинически она сопровождается ухудшением состояния

больного, нарастанием бледности и цианоза, влажным кашлем с обильной пенистой мокротой. Дыхание частое, поверхностное, с большим количеством влажных хрипов разного калибра по всем полям легких. Частый, нитевидный пульс. АД снижается. Тоны сердца приглушены, ритм «галопа».

Неотложная помощь на догоспитальном этапе: придать ребенку полусидячее положение с опущенными ногами; венозные жгуты на бедра на 15-20 минут; аспирация слизи из верхних дыхательных путей; вызвать реанимационную бригаду.

Кардиогенный шок является частым осложнением инфаркта миокарда (ИМ). ИМ – острое заболевание, обусловленное возникновением одного или нескольких очагов ишемического некроза в сердечной мышце в связи с абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровотока. Наиболее частые причины у детей: воспалительные заболевания коронарных артерий (коронарииты) и аномалии их развития, в том числе синдром Бланда-Уайта-Гарленда (отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола).

Клинические проявления ИМ: приступ внезапного беспокойства в раннем возрасте и типичный ангинозный статус у старших детей. При осмотре: бледность кожи, похолодание конечностей, потливость, одышка, снижение АД. Возможны диспепсические расстройства рефлекторного характера, развитие отека, недостаточности кровообращения, возникновение нарушений ритма сердца.

В неотложной помощи проводится обезболивание с помощью наркотических анальгетиков (промедол), назначаются прессорные амины (допамин, добутамин, норадреналин, мезатон); периферические вазодилататоры (нитраты). Для предупреждения тромботических осложнений используются гепарин, пентоксифиллин, курантил, ацетилсалициловая кислота. Для разгрузки миокарда – β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. Показаны оксигенотерапия; плазмозамещающие растворы (реополиглюкин) и нормализация кислотно-основного состояния.

4.2. Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватным метаболическим потребностям организма, что сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими сдвигами, структурной перестройкой сердца, нарушениями нейрогуморальной регуляции сердца, застойными явлениями в большом и/или малом кругу кровообращения.

ХСН в детском возрасте встречается значительно чаще, чем острая СН и является следствием ВПС или длительно текущих приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний. Декомпенсацию ХСН следует расценивать как самостоятельный синдром, а не переход в острую сердечную недостаточность.

Этиология кардиальные причины: врожденные пороки сердца, фиброэластоз, инфекционные эндокардиты, приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты, сложные нарушения сердечного ритма.

Экстракардиальные: патология бронхо-легочной системы, заболевания печени, заболевания почек, эндокринная патология (ДТЗ, ожирение), экзогенные отравления

Патогенез формирования ХСН включает систему компенсаторных гемодинамических и нейрогуморальных механизмов, направленных на поддержание минутного объема крови в условиях сниженного кровотока в органах и тканях.

Гемодинамические механизмы направлены на компенсацию нарушенной функции ЛЖ, которые заключаются в увеличении преднагрузки и ЧСС, повышение общего сосудистого периферического сопротивления (ОСПС) и гипертрофии миокарда. Увеличение преднагрузки и тахикардия способствует поддержанию минутного объема крови. Повышение

ОСПС направлено на стабилизацию уровня системного АД. Компенсаторная гипертрофия миокарда увеличивает сократимость сердечной мышцы. Компенсаторные механизмы имеют негативные последствия, проявляющиеся в увеличении потребности миокарда в кислороде, диастолической дисфункцией, повреждением эндотелия сосудов.

Нейрогуморальные механизмы связаны с активацией локальных и тканевых нейрогормонов, способствующие увеличению сердечного выброса. Активация **симптоадреналовой системы** (САС) приводит к увеличению сократимости сердца, повышению ЧСС, ОСПС и преднагрузки за счет констрикции. **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система** (РААС) увеличивает ОСПС, вызывает гипертрофию миокарда и поддерживает клубочковую фильтрацию. Основным действующим фактором РААС является ангиотензин II, который взаимодействует с двумя подтипами рецепторами. Ангиотензивные рецепторы первого типа активируют вазоконстрикцию, синтез и секрецию альдостерона, реабсорбцию натрия в почечных канальцах, гипертрофию кардиомиоцитов и другие эффекты. Ангиотензивные рецепторы второго типа стимулируют апоптоз, регенерацию клеток, вазодилатацию. Альдостерон увеличивает преднагрузку за счет увеличения объема циркулирующей крови. Важную роль играет **предсердный натрийуретический пептид** (ПНП), который активируется при растяжении предсердий и повышении давления в правом желудочке, вызывая натрийдиуретический и диуретический эффекты. При недостаточности по правожелудочковому типу происходит увеличение **антидиуретического гормона**, эффект от которого сходен с действием альдостерона. В результате компенсаторные механизмы переходят в патологические, что ведет к развитию декомпенсации сердечной деятельности.

Иммунологические механизмы обусловлены избыточным образованием противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлекин-1, -6) в ответ на гипоксию, что ведет к энергетическому дефициту, усилению апоптоза кардиомиоцитов и разрушению коллагенового матрикса. Возникает дилатация желудочков и гипертрофия кардиомиоцитов.

Эндотелиальная дисфункция развивается в результате гемодинамической перегрузки артерий, гиперактивации РААС и САС и нарушение рецепторного аппарата эндотелия.

Нарушения клеточного энергообмена при ХПН возникают в исходе адаптационного процесса и характеризуются энергетическим голоданием клеток и их гибелью. Снижение энергообеспечения клеток происходит из-за нарушения образования АТФ, транспортировки и утилизации энергии в клетке в результате их гипоксии. Потеря кардиомиоцитов происходит путем некроза и апоптоза. Погибшие участки миокарда замещаются соединительной тканью, что ведет к дилатации камер сердца, снижению сократительной способности сердца.

4.3. Классификация хронической сердечной недостаточности

В детской практике наиболее удобной для систематизации стадий ХСН является классификация, предложенная Н.А.Белоконь (1987).

Таблица 5

Классификация ХСН (Н.А Белоконь, 1987)

Стадия	Левожелудочковая недостаточность	Правожелудочковая недостаточность
I	Сердечная недостаточность отсутствует в покое и появляется после нагрузки в виде одышки и тахикардии	
II А	Число сердечных сокращений увеличено на 15-30% в мин. Число дыханий на 30-50%	Печень выступает на 2-3 см из-под края реберной дуги
II Б	Число сердечных сокращений увеличено на 30-50% в мин. Число дыханий на 50-70% Возможен акроцианоз, навязчивый кашель, мелкопузырчатые хрипы	Печень выступает на 3-5 см из-под края реберной дуги, возможно пастозность, набухание шейных вен
III	Число сердечных сокращений увеличено на	Гепатомегалия, отечный синдром,

	50-60% в мин. Число дыханий на 70-100% Клиническая картина предотека легких	гидроперикард, асцит
--	--	----------------------

У детей школьного возраста и подростков следует шире использовать национальную классификацию ХСН (2002), принятую Всероссийским научным обществом кардиологов.

Клиника. Диагноз ХСН основывается на клинических симптомах и результатах инструментальных и лабораторных исследований. Клинические проявления могут возникать в покое или появляться только при физической нагрузке. Признаки СН зависят от преимущественного поражения левого или правого желудочка.

Таблица 6

Национальная классификация ХСН (2002)

Класс	Стадия ХСН	ФК	Функциональные классы ХСН
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность	I	Ограничение физической активности отсутствует: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II А	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушение гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно.	II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют. привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
II Б	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения, выраженные умеренно.	III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками, сопровождается появлением симптомов.
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики тяжелые (необструктивные) структурные изменения органов-мишеней.	IV	Невозможность выполнять какую-либо нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической

			активности.
--	--	--	-------------

Левожелудочковая недостаточность характеризуется клиническими симптомами застойных явлений в МКК и признаками гипертрофии левых отделов, в основном ЛЖ. Жалобы на ранних стадиях могут отсутствовать. Затем появляются быстрая утомляемость, потливость, одышка сначала в покое, потом при физической нагрузке, сердцебиение, сухой или влажный кашель. Объективно возникают ортопноэ, раздувание крыльев носа, втяжение податливых мест грудной клетки, тахикардия, влажные разнокалиберные хрипы в легких. При исследовании сердца определяется сердечный горб, расширение границ влево, глухость сердечных тонов и появление III протодиастолического тона и IV пресистолического тона. В терминальной стадии регистрируется выраженная ДН, цианоз.

Правожелудочковая недостаточность проявляется застоем в большом круге кровообращения и гипертрофией правых отделов, преимущественно правого желудочка. Жалобы на ранних стадиях неспецифичны или отсутствуют. При развитии СН возникает быстрая утомляемость, слабость, одышка, никтурия, олигоурия. При осмотре отмечаются набухание шейных вен, пульсация в эпигастрии, увеличение печени и селезенки. При выраженной СН появляются сначала периферические отеки, затем гидроторакс, асцит и цианоз. Со стороны сердца: сердечный горб, расширение границ вправо, систолический шум трикуспидальной регургитации, расщепление, а в дальнейшем акцент II тона слева при легочной гипертензии.

Инструментальная диагностика. Инструментальные методы исследования в диагностике СН играют вспомогательную роль. Объективное подтверждение ХСН возможно проводится с помощью ЭКГ, эходоплеркардиографии (ЭхоДГ) и рентгенографии органов грудной клетки. Наиболее информативным исследованием является **ЭхоДГ**: ударный объем и ударный индекс, систолический выброс или минутный объем кровообращения, сердечный индекс, фракция выброса левого желудочка (ФВ) и фракция укорочения миокарда. **Главным показателем снижения систолической функции является ФВ левого желудочка ниже 55%.** Для диагностики диастолической дисфункции используется **комбинированная оценка трансмитрального диастолического потока**, которая включает время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР), время замедленного потока раннего наполнения и скорости наполнения желудочка в раннюю и позднюю диастолу и их соотношение. **Для общей оценки систолической и диастолической дисфункции миокарда желудочков применяется Тей-индекс.** Этот показатель определяется по доплеровскому спектру кровотока наполнения и изгнания, как отношение времени изоволюмического сокращения и ВИР к времени изгнания. Нормальные значения Тей-индекса для ЛЖ 0,36–0,50, для ПрЖ 0,24–0,04.

ЭКГ свидетельствует об изменениях в миокарде, способствующих ХСН. Определяются перегрузки, гипертрофии отделов сердца, нарушения ритма сердца и процессов реполяризации.

Рентгенография органов грудной клетки малоинформативна в диагностике ХСН. На объемную перегрузку сердца указывает кардиомегалия, для оценки которой используется кардиоторакальный индекс (верхняя норма в грудном возрасте 0,55, для старших детей 0,50). Признаки венозного легочного застоя, альвеолярный и интерстициальный отек на рентгенограмме говорят о левожелудочковой недостаточности. Катетеризация сердца и ангиография имеют ограниченное диагностическое значение. Исследования с дозированной физической нагрузкой (велоэргометр, тредмил) применяются для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы по динамике ЭКГ, АД и потреблении кислорода.

Лабораторная диагностика. Для диагностики ХСН и ведения больных, имеет значение определение уровня натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид (НУП), его предшественник, N-концевой НУП).

4.4. Лечение хронической сердечной недостаточности

Строгий постельный режим назначается при СН II Б-III стадии: все движения в постели ребенок осуществляет с помощью медицинского персонала или родителей. Расширенный постельный режим, предполагающий самостоятельные движения ребенка в постели. Облегченно-постельный режим, разрешающий ребенку ходить в туалет, в игровую комнату, посещать столовую, назначают при IIА стадии СН. При тенденции к положительной динамике и практически при отсутствии признаков СН в покое, назначается комнатный режим. Регулярная физическая дозированная нагрузка стимулирует периферическое кровообращение, способствует уменьшению дозы и количества лекарственных препаратов. Ребенку необходим индивидуальный уход, создание окружающей обстановки, максимально щадящую его психику.

Питание при СН кроме возрастных особенностей набора продуктов предполагает предпочтительно паровую обработку блюд. Пища должна содержать достаточное количество витаминов и микроэлементов, обеспечивающие возросшие метаболические потребности миокарда. Целесообразно назначение кисломолочных продуктов. Число приемов пищи увеличивается на 1-2 кормления с уменьшением объема всех порций. Последний прием пищи за 2-3 часа до сна.

Рекомендуется использовать продукты с высоким содержанием калия и кальция: абрикосы, курага, чернослив, творог, молоко. Исключаются продукты, усиливающие сердечную деятельность: пряности, концентрированные мясные и рыбные бульоны, крепкий чай, кофе, копчености, жирные сорта мяса и рыбы. Ограничиваются продукты, способствующие возникновению метеоризма: фасоль, горох, капуста, черный хлеб.

Фармакотерапия. Основными принципами медикаментозных подходов к современной терапии ХСН являются «от стимуляции сердца – к его разгрузке» и «от физической разгрузки сердца – к физической стимуляции периферического кровообращения».

Препараты, используемые при ХСН в педиатрической кардиологии:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- диуретики;
- β -адреноблокаторы;
- инотропные препараты
- антикоагулянты;
- кардиометаболические препараты.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются одними из основных лекарственных препаратов, используемых при ХСН, эффективность действия которых доказано многочисленными рандомизированными исследованиями. Препараты этой группы блокируют активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к нарушению образования ангиотензина-II – мощного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации клеток в тканях. Вазодилатирующий эффект иАПФ связан с блокадой разрушителя брадикинина. Брадикинин блокирует процессы ремоделирования сердца и возникновение необратимых изменений в миокарде, почках и гладкой мускулатуре сосудов. иАПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антитахикардическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

иАПФ имеют два уровня действия: немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов и отсроченный, обусловленный постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов. Положительным свойством применения этих препаратов является возможность снижения дозы диуретиков, потенцирование эффектов нитратов и пролонгирование действия сердечных гликозидов. **Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии при ХСН!**

Эффекты иАПФ начинают проявляться с 3-4 недели лечения. Под их действием возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сосудистое сопротивление и АД, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах и толерантность к физической нагрузке. Под влиянием иАПФ снижается ЧСС, уменьшается электрическая

нестабильность и степень гипертрофии миокарда, систолический и диастолический объем ЛЖ, увеличивается ударный объем и сердечный выброс. иАПФ способствуют уменьшению пред- и постнагрузки; при этом длительный прием препаратов не ведет к развитию толерантности в отношении вазодилатирующего эффекта. **Показанием к назначению** иАПФ у детей является сердечная недостаточность I - III стадии, в том числе у больных с ХСН при сохранной сократительной функции миокарда.

Принципы назначения ингибиторов АПФ. Подбор дозы иАПФ строго индивидуален и у детей проводится с обязательным мониторингом АД в течение 2 часов (каждые 30 минут) после каждого увеличения дозы в период лечения. Считается допустимым снижение АД не более, чем на 10% от исходного. Начало терапии с малой дозы с медленным ее титрованием до терапевтической. Важно учитывать, что ингибиторы АПФ предназначены для длительного лечения, так как клинический эффект наиболее отчетливо проявляется не ранее 3-4-й недель от начала приема препарата.

Таблица 7

Средние дозы иАПФ у детей при ХСН			
Препарат	Группы	Стартовая доза	Терапевтическая доза
каптоприл	Дети	0,2 мг/ кг/24ч в 3 приема	1,0мг/кг/24ч3 приема
	подростки	0,1 мг/кг/24ч в 3 приема	1,0мг/кг/24ч в 3 приема
эналаприл	Подростки с 14 лет	1,25мг/24ч2 приема	10-20мг/24ч в 2 приема

Побочные реакции иАПФ:

- **кашель**, связанный с блокадой разрушения брадикинина и других нейромедиаторов в слизистой оболочке бронхов;
- **азотемия**, возможная при снижении клубочковой фильтрации менее 30 мл/ч;
- **гиперкалиемия** за счет калийсберегающего эффекта;
- **гипотония** вследствие вазодилатации за счет быстрого воздействия на циркулирующие нейrogормоны;
- **ангионевротический отек, нейтропения и тромбоцитопения** (редко).

Диуретики являются необходимым компонентом комплексного лечения ХСН при наличии признаков задержки жидкости в организме. Способствуют улучшению работы ослабленного и патологически измененного миокарда в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Диуретики обеспечивают объемную разгрузку сердца, вызывая усиление выведения натрия и жидкости почками и уменьшение количества внеклеточной жидкости, что приводит к устранению периферических отеков. Под влиянием диуретиков снижается давление в МКК, улучшается вентиляция легких, что влечет к уменьшению одышки и гипоксии.

Показания к назначению диуретиков определяются прежде всего тяжестью нарушения кровообращения и степенью водно-электролитных расстройств. Детям с I стадией НК диуретики, не назначаются.

Принципы назначения диуретиков: применяются в сочетании с иАПФ; доза с учетом возраста ребенка, стадии СН, выраженности отеочного синдрома; используются минимальные дозы, позволяющие добиться положительного диуреза; подбор диуретика зависит от отдела нефрона, на который влияет конкретный препарат.

Рекомендуется назначать 1/4 - 1/2 от средней суточной дозы. При отсутствии ожидаемого эффекта дозу препарата можно увеличить до средней терапевтической. Следует помнить, что мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне иАПФ. Период

поддерживающей терапии диуретиками может быть различным: от 1-2 недель до месяцев и лет.

Петлевые диуретики (фуросемид) являются наиболее эффективными из мочегонных препаратов, так как они действуют на всем протяжении петли Генле, в которой происходит основная реабсорбция натрия. Наиболее часто в детской практике используется **фуросемид** (лазикс), который вызывает быстрый мощный, но непродолжительный диуретический эффект. Препарат назначается из расчета 1 -3 мг/ кг/сут. К побочным действиям фуросемида относятся: гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемии и гиперхлоремический алкалоз. Эти расстройства обычно не возникают при дозе до 2 мг/кг/сут. При назначении фуросемида рекомендуется диета богатая калием, препараты, содержащие калий (панангин). Эффективна для профилактики гипокалиемии комбинация фуросемида с калийсберегающими мочегонными: верошпироном и/или с ингибиторами АПФ.

Тиазидовые диуретики (гидрохлортиазид) вызывают менее выражен эффект, так как они оказывают действие лишь в кортикальном сегменте петли Генле. **Гидрохлортиазид** (гипотиазид) может применяться при НК ПА изолировано или в сочетании с верошпироном. Начинают с 12,5-25 мг 1-2 раза в день, максимальная доза 2,5 мг/кг/сут, поддерживающая доза 12,5 мг в сутки однократно для детей школьного возраста. Эффект через 1-2 часа, продолжается 6-12 часов.

Калийсберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен) обладают слабой диуретической активностью; при хронической СН они относятся к препаратам второй линии и назначаются обычно лишь в дополнение к препаратам первой линии (петлевые и тиазидные диуретики). **Верошпирон** (спиронолактон) является конкурентным антагонистом альдостероновых рецепторов, располагающихся в миокарде, артериальной стенки и почках. Блокируя рецепторы альдостерона, спиронолактон предотвращает задержку натрия и воды и развитие отеков, а также повышенную экскрецию калия и магния, профилактируя возникновение аритмий. Веришпирон назначается после того как диуретический эффект более активных диуретиков ослабевает (через 1-2 недели лечения). Препарат начинает действовать через 24-48 часов, пик действия наступает на 2-3 день приема, длительность последействия 4-6 дней. Назначать в утренние часы, во время максимального циркадного подъема уровня альдостерона. Целесообразно использовать малые дозы верошпилона (0,5-1 мг/кг массы), что в комбинации с ингибиторами АПФ предотвращает или уменьшает развитие ремоделирование сердца.

Побочными эффектами калийсберегающих диуретиков являются электролитный дисбаланс в виде гиперкалиемии, гипонатриемии, ацидоза, а также скелетно-мышечные нарушения, кожные аллергические реакции, гирсутизм, гинекомастия. Противопоказанием к назначению препарата является хроническая почечная недостаточность.

Комбинированные диуретики (триампур) включают сочетание петлевых и калийсберегающих препаратов, что более эффективно для предотвращения развития или устранения гипокалиемии, чем включение в терапию препаратов калия. Наиболее часто в детской практике применяется комбинированный калийсберегающий мочегонный препарат **триампур**, в одной таблетке которого содержится 25 мг триамтерена и 12,5 мг гипотиазида. Препарат назначается для детей до 6 лет расчета 1/2таблетки 2 раза в день, старше 10 лет 1 таблетка 2 раза в день.

Группировка и дозы диуретиков

Препарат	Суточные дозы
Петлевые диуретики	
Фуросемид	1-3 мг/кг (макс. 6-12 мг/кг)
Буметанид	0,05 мг/кг (макс. 0,3 мг/кг)
Тиазидные диуретики	

Гидрохлортиазид	1 мг/кг (макс. 3 мг/кг)
Метоплазон	0,1 мг/кг
Калийсберегающие диуретики	
Амилорид	2,5-5 мг
Триамтерен	2 мг/кг
Спиронолактон	1 мг/кг (макс. 3 мг/кг)

β-адреноблокаторы (БАБ) улучшают функцию сердца, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают ЧСС, удлиняют диастолу и оказывают антиаритмический эффект. Они способны предотвращать ремоделирование сердца и диастолическую дисфункцию ЛЖ. Многоцентровыми исследованиями доказана целесообразность использования β-адреноблокаторов в терапии ХСН дополнительно к иАПФ.

Принципы назначения β-адреноблокаторов: на фоне постоянных доз ранее назначенной терапии (ИАПФ + диуретики, возможно + дигоксин); при стабильном состоянии больного (без инотропной поддержки, без выраженных застойных явлений); тщательный контроль диуреза и динамики массы больного в первые 2 недели лечения; увеличение дозы БАБ должно производиться очень медленно, гораздо медленнее, чем иАПФ (принцип - удвоение дозировок не ранее чем 1 раз в 2 недели при полностью стабильном состоянии больного, отсутствии угрожающей гипотонии и брадикардии).

В кардиологической практике с доказанной эффективностью и безопасностью используются кардиоселективные (**бисопролол и метопролол суццинат**) и некардиоселективный β1 и β2 блокатор - **карведилол**. К побочным реакциям β-адреноблокаторов относятся: брадикардия, бронхоспазм, снижение АД.

Инотропные препараты улучшают сократительную способность сердца. Выделяют следующие группы инотропных препаратов: сердечные гликозиды (дигоксин и др), симпатомиметики (катехоламины, β-адренергические агонисты) и ингибиторы фосфодиэстеразы (амрион, милринон, эноксимон, адибендан); в педиатрической практике наибольшее применение имеет дигоксин.

Дигоксин является патогенетически обоснованным средством у больных с ХСН, вызванной систолической дисфункцией левого желудочка, в сочетании с диуретиками, ингибиторами АПФ и БАБ. Дигоксин обладает положительным инотропным эффектом (увеличение силы сердечных сокращений и скорости кровотока, укорочение систолы), отрицательным хронотропным эффектом (удлинение диастолы), отрицательным дромотропным эффектом (замедление проведения импульсов) и положительным батмотропным эффект (повышение чувствительности миокарда, возбудимости, автоматизма).

Положительное влияние дигоксина на течение ХСН объясняется не инотропным действием непосредственно на сердце, а экстракардиальными, нейромодулирующими эффектами: снижением уровня катехоламинов и активности РААС, нормализацией барорефлекторных механизмов регуляции сердечной деятельности.

Показания к назначению сердечных гликозидов: ВПС без цианоза с обогащением МКК в фазу гиперволемии; синусовая тахикардия.; снижение фракции выброса; пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; мерцание предсердий.

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов: ВПС с цианозом и сбросом справа налево; брадикардия; АВ-блокады, СССУ; острый инфаркт миокарда; стеноз аорты, обструктивная форма ГКМП; легочная гипертензия; желудочковые тахиаритмии; диастолическая дисфункция миокарда; воспалительный заболевания миокарда в остром периоде; гипокалиемия; острая гипоксия, ишемия.

Доза насыщения дигоксина (**грудные дети: 40-50 мкг/кг; старше года: 30-40 мкг/кг**) вводится в 2-3 дня, кратность приема 3 раза в сутки. Поддерживающая суточная доза равна 1/4-1/5 дозы насыщения. При некоторых состояниях (хроническое легочное сердце) лечение начинают с использования поддерживающих доз. Клинический эффект развивается обычно к

7-10-му дню лечения. Серьезной побочной реакцией терапии дигиталисом является гликозидная интоксикация: возникновение (или усугубление) нарушений сердечного ритма, проводимости, появление тошноты и рвоты..

Побочные реакции сердечных гликозидов: брадикардия; непароксизмальная тахикардия из атриовентрикулярного узла; экстрасистолия; удлинение атриовентрикулярной проводимости; корытообразное смещение сегмента ST ниже изолинии; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота); нарушения со стороны нервной системы (бессонница, головокружение).

Золотой стандарт терапии ХСН – комбинация иАПФ + ДИУРЕТИК + БАБ + ДИГОКСИН.

Препараты, улучшающие трофику и метаболизм, а также энергетический потенциал клетки.. Препаратами выбора в остром периоде ХСН являются **неотон** в/в капельно, медленно 1-2 г в сутки в 50-100 мл 5% раствора глюкозы 1-2 раза в сутки в течение 10 дней (курсовая доза детям от 5 до 10 лет -10г, старше 10 лет - 20 г) или **милдронат** в/м 2-5 мл 1 раз в сутки или внутрь по 0,125-0,25 г 3-4 раза в сутки в течение 3-6 недель или **цитохром С** в/в капельно по 8,0 мл (30 м). 1 раз в сутки № 5.

Поддерживающая терапия проводится **L-карнитином** 20% раствор внутрь 10 мг/кг в сутки 1 раз в течение 3 месяцев или **коэнзим Q** 10 60-120 мг в сутки в течение 3 месяцев. Для коррекции электролитного обмена используют препараты калия и магния: **панангин** или **аспаркам** по 1/3-1 таблетки 2-3 раза в день в течение 2-4 недель. **Антиоксидантная** терапия включает применение поливитаминных препаратов с высоким содержанием витаминов (А, С, Е) и микроэлементов (селен): **оксигард, витамин плюс, олигогал-Se.**

5. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Диспансерное наблюдение за детьми с ВПС осуществляется детскими кардиологами и кардиохирургами.

При естественном течении ВПС при отсутствии показаний для хирургической коррекции дети первого месяца жизни наблюдаются детским кардиологом еженедельно, в первом полугодии- 2 раза в месяц, во втором – ежемесячно. На втором году жизни, при стойкой компенсации - раз в полгода, при нестабильном состоянии – по показаниям чаще. ЭКГ 1 раз в 3 месяца, ЭхоДКГ – 1 раз в 6 месяцев, рентгенография грудной клетки 1 раз в год. Один раз в 6 месяцев плановая госпитализация в кардиологическое отделение для проведения углубленного инструментального обследования, определения динамики течения ВПС и проведения медикаментозной терапии по показаниям.

Больным с цианотическими пороками сердца для профилактики тромботических осложнений необходимо употреблять достаточное количество жидкости, а также принимать антикоагулянты и дезагреганты в малых дозах. Весной и осенью проводится осмотр лор-врача и стоматолога с целью возможной санация очагов хронической инфекции. Профилактические прививки противопоказаны при НК IIБ и III стадиях, при наличии признаков инфекционного эндокардита. С учетом особенностей ВПС необходимы занятия ЛФК, массажа, закаливающие процедуры.

После хирургической коррекции ВПС в послеоперационном периоде возможно развитие таких осложнений, как реканализация дефекта, нарушение ритма сердца, инфекционный эндокардит. Общий анализ крови и мочи проводится в течение первого месяца 1 раз в 10 дней, в течение первого полугодия 1 раз в две недели, в течение второго полугодия 1 раз в месяц. ЭКГ и ЭхоДКГ проводится в первое полугодие 1 раз в три месяца, затем 1 раз в полгода, рентгенография органов грудной клетки -1 раз в год. Консультация стоматолога и оториноларинголога – 1 раз в полгода.

При наложении интеркурентных заболеваний (ОРВИ, ангина) необходимо проведение антибактериальной терапии (пенициллины, макролиды) в течение 10-14 дней. Обязательна санация хронических очагов инфекции. Малые хирургические операции и манипуляции (тонзилэктомия, аденэктомия, экстракция зубов, установка венозных катетеров) проводятся под прикрытием антибиотиков, которые назначаются за 1-2 дня до операции, и в течение 3 дней после.

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в условиях местных кардиоревматологических санаториев. Противопоказания к пребыванию детей в санатории являются выраженные нарушения кровообращения и проявления подострого эндокардита.

Профилактические прививки противопоказаны при сложных цианотических пороках, при ВПС «бледного типа» и при ВПС с СН III – IV функциональных классов, при наличии подострого ревматического или бактериального эндокардита. Вопрос о снятии с диспансерного учета решается совместно кардиологом и кардиохирургом. Однако ребенок с оперированным сердцем, даже при отличном исходе операции, не может быть приравнен к здоровому ребенку.

Показатели частоты сердечных сокращений у детей
(Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. – М., 1997)

Возраст	Брадикардия			Норма	Тахикардия		
	резка я	умере н.	легка я		легк ая	умере н.	резка я
Новор.	<100	<110	<115	120-140	>160	>175	>190
6 мес	<90	<115	<125	130-135	>155	>170	>185
1 год	<90	<100	<115	120-125	>130	>145	>160
2 года	<90	<100	<105	110-115	>120	>135	>150
3 года	<85	<95	<100	105-110	>115	>125	>140
4 года	<75	<85	<95	100-105	>110	>120	>135
5 лет	<70	<85	<95	98-100	>105	>110	>120
6 лет	<70	<80	<85	90-95	>100	>105	>115
7 лет	<65	<70	<80	85-90	>95	>100	>110
8-9 лет	<60	<70	<75	80-85	>90	>96	>105
10-11 лет	<58	<68	<73	78-84	>90	>95	>104
12 лет	<55	<65	<70	75-82	>88	>92	>102
13-14 лет	<52	<62	<67	72-80	>84	>90	>100

Средние показатели частоты дыхания у детей разного возраста

Возраст ребенка	Частота дыхания в 1 мин
Недоношенный (маловесный) ребенок	40–60
Новорожденный	30–40
5 лет	25
10 лет	20
15 лет	16
Взрослый	12

Сроки и характер оперативного лечения при врожденных пороках сердца
(Воробьев А.С., Бутаев Т.Д, 1999)

Название порока	Клинико-гемодинамический вариант	Возраст проведения операции
Открытый артериальный проток	Небольшой без клинических проявлений Большой с НК	По установлению диагноза до 5-6 лет. Срочно.
Дефект межпредсердной перегородки	Небольшой (рестриктивный) Средний с нетяжелым НК Большой с НК Большие и средние без НК Трансформация во вторичную тетраду Фалло Трансформация в комплекс Эйзенменгера	Операция не показана. В 6-18 месяцев. В 3-12 месяцев. В 5- 10 лет. По установлению диагноза. Операция не показана.
Дефект межжелудочковой перегородки	Малые Большие и средние С право-левым сбросом	Операция не показана. В 5-10 лет. Закрытие дефекта не показано.
Тетрада Фалло	Малосимптомный Умеренный цианоз без приступов Выраженный цианоз с приступами	Радикальная операция в 2-3 года. Радикальная операция до 3 лет. Сразу аорто - легочный анастомоз, через 1,5-2 г радикальная операция.
Стеноз аорты	С наличием жалоб и клиники Малосимптомный	Срочно. При градиенте более 50 мм.рт.ст.
Транспозиция магистральных сосудов	Без стеноза легочной артерии Со стенозом легочной артерии	Радикальная операция до 2 нед (Жатане). У новорожденных пособие Рашкида, затем коррекция (операция Матарда,Растелли) в 6-9 мес.
Тотальный аномальный дренаж легочных	С обструкцией легочного венозного возврата	Новорожденным пособия Рашкинда или Парка, затем радикальная операция в первые месяцы жизни.

вен		В 1-ые мес. анастомоз между коллектором легочных вен и ЛПр.
Коарктация аорты	С НК и жалобами Малосимптомная	По установлению диагноза. До 5-7 лет.
Атриовентрикулярная коммуникация	Полная Неполная, с умеренной недостаточностью МК Неполная, с выраженной недостаточностью МК	До 9 месяцев. После 1 года (в 4-6 лет). До 1 года.
Стеноз легочной артерии	С наличием клиники Малосимптомный	Срочно. До 3-4 лет, при градиенте > 60 мм.рт.ст. - баллонная дилатация или операция.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Дифференциальный диагноз важнейших поражений сердца у новорожденных

Диагноз	Время первых проявлений заболевания от рождения	Первый симптом	Одышка	Цианоз	Пульс	ЭКГ	Увеличение сердца	Недостаточность кровообращения	Усиление легочного рисунка	Примечание
Гипоплазия левой половины сердца	48 часов - 7 дней	Внезапная одышка	+++	+	Не пальпируется	Правограмма	+++	+++	+++	Встречается у мальчиков в 2 раза чаще, 75% погибает в первую неделю жизни
Атрезия клапанов легочной артерии	С рождения	Цианоз	+→++	++	Обычный	Перегрузка левых отделов	+→+++	+++	-	
Поддиафрагмальный аномальный дренаж легочных вен	24 часа - 7 дней	Цианоз	++	++	Слабый	Правограмма	-	+→+++	+++	
Транспозиция сосудов	С рождения	Цианоз	+	+++	Обычный	Правограмма	+→+++	+→+++	-или++	Силуэт сердца в виде "яйца на боку". У мальчиков встречается в 2,5 раза чаще
Коарктация аорты	Любое	Одышка	++	-	Усилен на руках	Правограмма	++	++	-или+	
Атрезия трехстворчатого клапана	С рождения	Цианоз	+-	++	Общий	Левogramма	+	-	-или+	
Общий артериальный ствол	1-4 недели	Одышка	++	+-	Скорый, полный	Комбинированная типертрофия	+	+-	++или-	
Тетрада Фалло с атрезией легочной артерии	1-4 недели	Цианоз	+-	+	Общий	Правограмма	+	-	-	

Открытый артериальный (боталлов) проток	Любое	Одышка	++	-	Скорый, полный	Комбинирова нная перегрузка	+→++	+→++	++	
Болезнь Эбштейна	Любое	Цианоз (при ООО)	+	++	Обычны й	См. примечание	+++	++	-	Характерны низковольтн ые, расщепленны е комплексы QRSvI-v6

Обозначения: - отсутствие симптома; +- непостоянный симптом; + умеренно выраженный симптом; ++ значительно выраженный симптом; +++ резко выраженный симптом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология - М.: «МЕДпресс-информ», 2004. - 600 с.
2. Белозеров Ю.М., Бодбиков В.В. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. – М.: Медпресс, 2001. – 172 с.
3. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей в двух томах. - Москва: «Медицина», 1987 г.
4. Врожденные пороки сердца /Под ред. Е.В.Кровощкова, И.А.Ковалева. – Томск, 2009.
5. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации. Москва, 2010.
6. Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А.Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. – М.: Медпрактика. – 2004. – 744 с.
7. Некрасова Е.С. Ультразвуковой скрининг/ В кн.: «Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней». – М., 2007. – С.172-192.
8. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии.- М.: Медпрактика-М, 2004.- 395 с.
9. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров. М., 2005. – 238 с.
10. Школьников М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. Заболеваемость, смертность и структура сердечно – сосудистой патологии у детей в Российской Федерации// Росс. мед. журн. – 2003. - №6. – с.3-6.

**Департамент образования и молодежной политики ХМАО-Югры
БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа - Югры
Сургутский государственный университет
Медицинский институт
Кафедра детских болезней**

АРТРИТЫ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

**Сургут
2015**

Артриты у детей: Учебное-методическое пособие /Я.В. Гирш, А.А. В.В. Мещеряков, Тепляков, О.Д. Добрынина, Е.С. Кузнецова, О.А. Герасимчик. Авторы / Сургут, гос. ун-т. – Сургут: 2015. – 52 с.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности «Педиатрия».

В настоящем издании представлены вопросы этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины артритов в детском возрасте. Рассмотрены современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний, а также оптимальные возможности современной терапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для клинических ординаторов и аспирантов медицинских ВУЗов.

Авторы-составители:

профессор каф. детских болезней МИ СурГУ, д.м.н. Я.В. Гирш;
зав. каф. детских болезней МИ СурГУ, д.м.н. проф. В.В. Мещеряков;
доцент каф. детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. А.А. Тепляков;
старший преподаватель каф. детских болезней МИ СурГУ, к.м.н. Е.С. Кузнецова;
ассистент каф. детских болезней МИ СурГУ, О.А. Герасимчик;
ассистент каф. детских болезней МИ СурГУ, О.Д. Добрынина.

Рецензент:

Доцент кафедры педиатрии, к.м.н. Л.Л. Катанасова

Учебно-методическое пособие утверждено:- на методическом совещании кафедры детских болезней (13 ноября 2015 год), протокол № 3

© Гирш Я.В., 2015

© Сургутский государственный университет, 2015 г.

Содержание

1. Инфекционные артриты	4
1.1. Туберкулезный артрит	
1.2. Болезнь Лайма	
1.3. Болезнь Уиппла	
1.4. Артриты, возникающие вследствие Микоплазменной инфекции	
1.5. Вирусные артриты	8
1.5.1. Артриты при гепатите В	8
1.5.2. Артриты при краснухе	9
1.5.3. Артриты при парвовирусной инфекции	9
1.5.4. Артриты, вызванные другими вирусами	10
1.5.5. Артрит тазобедренного сустава	10
1.6. Нагрузочная артропатия - артрит на фоне дисплазии соединительной ткани (Болезнь Брюэра).....	11
2. Реактивные артриты	14
История	12
Этиология	12
Патогенез	12
Патоморфология	14
Клиническая картина	15
Диагностика	17
Лечение	20
3. Хронические артриты	21
Ювенильный артрит	21
Этиопатогенез	22
Классификация	22
Клиническая картина	24
Диагностика	31
Примеры диагнозов	33
Лечение	34
Обследования пациентов за время госпитализации	33
Терапия в амбулаторных условиях пациентов, получающих биологические препараты (ГИБП)	44
Профилактика	48
Исходы и прогноз	48
Список литературы	49

1. Инфекционные артриты

Инфекционные артриты возникают вследствие прямого проникновения живого микробного агента или вируса в полость сустава. Это, как правило, остро протекающие артриты. Тяжелое течение заболевания характерно для септического артрита.

Чаще всего инфекционные артриты вызывают следующие возбудители:

- Staphylococcus Aureus - 61%
- β-гемолитический стрептококк - 15%
- Грамм-отрицательная флора - 17%
- Streptococcus pneumoniae - 3%
- Полимикробные ассоциации - 4%

Пути проникновения микробов, вызывающих бактериальный артрит:

- гематогенный - из различных очагов инфекции
- диссеминация бактерий из расположенных рядом с суставом очагов остеомиелита (такой путь инфицирования суставов особенно характерен для детей младшего возраста)
- лимфогенное распространение из близлежащих к суставу очагов инфекции
- ятрогенное инфицирование при проведении артропункции, артроцентеза или артроскопии
- проникающая травма сустава

Риск инфицирования сустава значительно повышается при артропункции, артроскопии у детей, длительно принимавших иммунодепрессанты (глюкокортикоиды, цитостатики).

В типичных случаях артриты бактериальной природы развиваются внезапно. Появляются боль, отечность пораженного сустава, гипертермия кожи над суставом, лихорадка. У пациентов с бактериемией наблюдаются сильные ознобы, интоксикация. При бактериальном артрите чаще всего поражается один сустав.

Частота поражения отдельных суставов при бактериальном артрите.

Сустав	Частота поражения, %
Коленный	55
Тазобедренный	11
Голеностопный	8
Плечевой	8
Лучезапястный	7
Локтевой	6
Другие суставы	5
Полиартикулярное поражение	12

Окончательно диагноз септического артрита устанавливается при обнаружении бактерий в синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава (при микроскопии или посеве).

Для диагностики наиболее важен посев синовиальной жидкости, окрашивание по Граму и подсчет числа лейкоцитов в синовиальной жидкости. При исследовании СЖ уровень цитоза часто превышает тот, который может наблюдаться при других воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ЮРА, ЮСА) и составляет более 50000/мм³, часто более 100000/мм³, из них более 85% составляют нейтрофильные лейкоциты. Ценность для диагностики представляют посевы крови.

У большинства детей в клиническом анализе крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ.

Рентгеновское исследование необходимо провести в первую очередь для исключения сопутствующего остеомиелита. Однако появление отчетливых

рентгенологических признаков при бактериальном артрите отмечается в среднем через 2 недели от начала заболевания. Первым признаком, как правило, является наличие выпота в полости сустава. На компьютерной томографии изменения костной ткани выявляются значительно раньше, чем на обзорных рентгенограммах. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить уже на ранних стадиях отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также признаки остеомиелита. Данные исследования особенно важны для диагностики поражений тазобедренного сустава. Кроме того, именно в раннем возрасте (до 3 лет) бактериальный артрит нередко возникает на фоне текущего остеомиелита.

1.1. Туберкулезный артрит

Поражение костей и суставов микобактериями также возможно в детском возрасте. В настоящее время заболеваемость туберкулезом растет во всем мире, а также в Российской Федерации. В Северо-Западном регионе отмечается экстенсивный рост заболеваемости туберкулезом в последние годы. Увеличивается количество детей с внелегочными формами туберкулеза. Высокую группу риска по заболеванию туберкулезом составляют дети, не привитые от туберкулеза, и дети, которым по тем или иным причинам не проводится тестирование на тубинфицированность (постановка реакции Манту), дети из социально неблагополучных семей, дети, страдающие хроническим алиментарным голоданием.

Согласно последним данным мировой литературы до 3% больных туберкулезом имеют поражение костей (остеомиелит) и суставов (артрит).

Хотя инфицирование суставов может развиваться в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации возбудителя, также не исключается контактное распространение из близлежащего очага (кости) при остеомиелите. Туберкулезный артрит представляет собой сочетанное поражение костной ткани и суставных поверхностей.

Чаще всего при костно-суставных формах туберкулеза наблюдается поражение позвоночника - спондилоартрит (болезнь Потта). При туберкулезном спондилите грудной и поясничный отделы поражаются чаще, чем шейный отдел. Поражение крестцово-подвздошных сочленений наблюдается редко и в большинстве случаев бывает односторонним. При поражении позвоночника, как правило, в процесс вовлекаются передние отделы тел позвонков и межпозвоночные диски, что приводит к прогрессирующему сужению межпозвоноковых щелей, уплощению тел позвонков, и в конечном итоге к развитию кифоза.

Клинически туберкулезный спондилит характеризуется болями в спине, локальной болезненностью при пальпации остистых отростков позвонков, спазмом мышц спины, кифозом, неврологической симптоматикой вследствие сдавления нервных корешков и спинного мозга.

При локализации специфического процесса в костях конечностей у детей старшего возраста (подростки) чаще поражаются метафизы длинных костей, а у детей младшего возраста - пястные кости и фаланги. При туберкулезном остеомиелите у детей фаланги пальцев кистей рук чаще всего поражаются избирательно с клиническими признаками дактилита (или без), но разрушение самой костной ткани можно выявить только рентгенологически.

Периферический артрит туберкулезной природы, как правило, характерен для тех суставов, которые несут механическую осевую нагрузку - тазобедренных, коленных, голеностопных. Клинически обычно отмечается моноартрит. При этом сначала формируется очаг воспаления в субхондральных слоях костной ткани, затем процесс распространяется на хрящ, разрушая его. Поэтому при рентгенологическом исследовании сужение суставной щели выявляется на поздних стадиях туберкулезного артрита. Часто можно выявить туберкулезные очаги деструкции в эпифизах костей.

При туберкулезном гоните характерно постепенное нарастание болей, припухлость в области сустава, хромота, уменьшение объема движений в суставе. При поражении запястья отмечается клиника "туннельного синдрома" (сдавление сосудисто-нервного пучка в запястном канале), припухлость, боль. При поражении тазобедренного сустава отмечается боль в бедре, паховой области или колене ("отраженные боли"), атрофия мышц. Хромота особенно характерна для детей при туберкулезном коксите.

Диагноз туберкулезного артрита считается окончательно установленным только если в тканях или СЖ пациента выявляются *Mycobacterium Tuberculosis* (MT). Диагностическая ценность мазков СЖ на MT составляет около 20%. Посев СЖ и биопсия синовиальной оболочки существенно увеличивают достоверность результатов исследования (до 80-90%).

При исследовании СЖ практически у всех больных туберкулезным артритом выявляется повышенное содержание белка, а у 70% - снижение уровня глюкозы. Уровень цитоза в СЖ колеблется от 1000 до 20000 /мм³, с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов. При проведении биопсии синовиальной оболочки можно обнаружить гранулемы с казеозным распадом. Туберкулезный остеомиелит диагностируют с помощью пункционной биопсии. При этом выявляют гранулематозное воспаление, которое может и не приводить к развитию казеозного некроза.

Особую ценность для диагностики костно-суставного туберкулеза представляет туберкулинодиагностика (постановка реакции Манту - РМ). РМ положительна практически у всех детей с туберкулезным поражением, за исключением случаев анергии.

Рентгенологические признаки туберкулезного поражения при поражении позвоночника:

1. сужение межпозвонковых дисков, уплощение тел позвонка;
2. очаги деструкции в передних отделах тел позвонков;
3. выраженное разрушение позвонков с относительной сохранностью дискового пространства;
4. при поражении периферических суставов:
5. очаги деструкции костной ткани вблизи суставных поверхностей со слабо выраженной периостальной реакцией;
6. отечность мягких тканей и остеопороз;
7. эрозии костной ткани вблизи суставных поверхностей (субхондральные);
8. разрушение суставных поверхностей на поздних стадиях заболевания.

В отличие от костно-суставных форм туберкулеза при легочных и висцеральных формах туберкулеза может развиваться острый полиартрит, видимо реактивный (артрит Понсе). При этой форме артрита из СЖ пораженных суставов микобактерии туберкулеза не высеваются.

1.2. Болезнь Лайма

Данное заболевание было впервые описано как отдельная форма в г. Олд Лайм (США) в 1975 г., где наблюдалась вспышка хронических артритов у детей в сельской местности. При изучении данного поражения была выявлена инфекционная этиология заболевания и трансмиссивный механизм передачи возбудителя членистоногими. В 1982 г. был выделен возбудитель - *Borrelia burgdorferi*; переносчиками боррелий являются иксодовые клещи. Заражение происходит при укусе клеща, инкубационный период составляет 3-32 дня.

Пик заболевания в эндемичных районах приходится на апрель-июнь.

В течение заболевания выделяют три стадии:

локализованная (очаговая) - поражение кожи в месте внедрения боррелии

1. диссеминация возбудителя - поражение нервной системы и сердца, кожи и костно-мышечной системы

2. персистенция возбудителя - поражение костно-мышечной и нервной системы.

Заболевание может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.

В первую стадию на месте укуса возникает эритема, лимфаденит, требующий дифференциальной диагностики с туляремией. Появляются гриппоподобные симптомы (головные боли, слабость, лихорадка) и очаговая мигрирующая эритема. Эта стадия длится от нескольких дней до нескольких недель.

1. Вторая стадия (диссеминация возбудителя) возникает после первой через несколько дней или недель и свидетельствует о гематогенном распространении возбудителя. Для нее характерны лихорадка и поражение ЦНС (головная боль, невриты черепных нервов, менингиты, радикулоневриты, энцефалит или множественный полиневрит), также нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы (миокардит или панкардит, нарушение АВ-проведения различной степени). На второй стадии отмечаются кожные сыпи, артралгии, бурситы, тендовагиниты, но эти изменения имеют транзиторный характер.

2. Третья стадия заболевания протекает на фоне персистирующей инфекции и характеризуется эпизодическими атаками асимметричного олигоартрита крупных суставов, особенно коленных. Длительность суставного синдрома - от нескольких недель до нескольких месяцев, течение артрита приобретает персистирующий характер. Обострения заболевания часто сопровождаются слабостью, но ни лихорадки, ни других общих симптомов, как правило, не наблюдается. В эту стадию развивается выраженная энцефалопатия - нарушение памяти, сна, эмоциональной сферы, периферическая сенсорная нейропатия. Третья стадия заболевания развивается в среднем через 6 месяцев от начала заболевания, но может наблюдаться и позднее (через 1-2 года от начала заболевания). Высокий риск развития артрита с последующей его хронизацией отмечен у детей - носителей HLA-DR 4 и DR 2 антигенов. Лабораторная диагностика боррелиоза основана на выявлении антител к боррелиям методом иммуноферментного анализа, но более надежным является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При исследовании СЖ в период обострения артрита цитоз составляет от 1000 до 100000/мм³ с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов. В сыворотке крови у детей с болезнью Лайма не обнаруживается РФ и АНФ.

Если пациент с боррелиозом не получает своевременную и адекватную антибактериальную терапию, то риск развития стойких системных проявлений болезни составляет: кардиальных - 10%, неврологических - 15%, и артрита - 60%.

1.3. Болезнь Уиппла

В 1907 году врач Джордж Хойт Уиппл описал "доселе неизвестное заболевание" и выделил микроорганизм в форме палочки в срезах лимфатических узлов, окрашенных серебрением. Значительно позднее было доказано, что этот микроорганизм относится к грамположительным актиномицетам и ему дали название *Tropheryma Whipplei*. С помощью электронной микроскопии при окраске реактивом Шиффа эти бациллы находят в самых разных тканях больного: лимфатических узлах, перикарде, миокарде, печени, селезенке, почках, синовиальной оболочке суставов и мозге. Их можно обнаружить как внутри макрофагов, так и свободно лежащими в тканях.

Болезнь Уиппла является редким системным заболеванием, которое развивается преимущественно у лиц мужского пола. Заболевание начинается с лихорадки и увеличения периферических лимфатических узлов. Позднее появляются схваткообразные

боли в животе, диарея, стеаторея, снижение массы тела, поражаются другие органы и системы, включая сердце, почки, цнс. Развиваются пульмонит, плеврит, эндокардит. Возникают также высыпания на коже, воспаления глаз. С самого начала заболевания отмечаются интермиттирующие полиартралгии с постепенным развитием серонегативного мигрирующего олиго- или полиартрита.

Артрит также может появляться за несколько лет до развития системных признаков болезни, что существенно затрудняет его нозологическую трактовку. Многие авторы отмечают преимущественное вовлечение средних и крупных суставов нижних конечностей. Примерно у 7% пациентов развивается сакроилеит, и у 4% анкилозирующий спондилит.

При болезни Уиппла повышена частота выявления HLA-B27 антигена(около 30%), что наряду со сходством клинической картины суставного синдрома затрудняет дифференциальный диагноз данного заболевания и спондилоартропатии.

На стандартных рентгенограммах грубых изменений не выявляется. В суставной жидкости обнаруживают признаки воспаления: лейкоцитоз- 2000-30000 мм³, полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты составляют более 50%. При биопсии синовиальной оболочки выявляются признаки воспаления, в том числе очаговая гиперплазия слоя синовиальных клеток и умеренный периваскулярный лимфоцитоз. Очень важным признаком является обнаружение в синовиальной оболочке ШИК - положительных гранул в макрофагах, в которых содержатся бациллы. С 1964 года болезнь Уиппла успешно лечится антибиотиками.

1.4. Артриты, возникающие вследствие Микоплазменной инфекции

Mycoplasma pneumoniae является инфекционным агентом, вызывающим ряд достаточно тяжелых внелегочных поражений, таких, как гемолитическая анемия, макулопапулезная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона и артрит. По описаниям ряда авторов, у детей развивается поли/олигоартрит или мигрирующий артрит после пневмонии с подтвержденной микоплазменной этиологией. Недавно также описано, что после инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, возможно возникновение артрита.

1.5. Вирусные артриты

Вирусные артриты в детском возрасте могут развиваться в продромальном периоде или в период разгара вирусного заболевания. Вирусные артриты ограничиваются вовлечением только мягкотканых суставных структур. Во всех случаях артрит, возникающий на фоне вирусной инфекции, не сопровождается разрушением суставов и не приводит к развитию хронического заболевания суставов.

Нередко вирусные артриты возникают на фоне текущего гепатита В, краснухи, ветряной оспы, парвовирусной инфекции и некоторых других вирусных заболеваний.

1.5.1. Артриты при гепатите В

При гепатите В артралгии и /или артриты наблюдаются в 10-25% случаев. Путь передачи HBV в основном парентеральный, однако доказано существование естественных путей передачи вируса вследствие семейного, полового контактов. Заболевание после инфицирования может протекать бессимптомно, клинические проявления поражения суставов возникают в результате иммунокомплексного повреждения синовиальной оболочки, как правило, в продромальном периоде заболевания, за несколько дней или недель до появления желтухи. Суставной синдром характеризуется внезапным началом, протекает либо по типу симметричного поражения, захватывающего все суставы, либо носит мигрирующий характер с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей рук, коленных суставов. В течении 1-3 недель могут отмечаться боли и утренняя скованность в суставах. При остром гепатите В артрит проходит самостоятельно. Приблизительно у 10% больных гепатит В переходит в хроническую

форму, при которой артралгии и артриты могут наблюдаться постоянно или возникать через длительные промежутки времени.

Диагностика данных артритов основывается на обнаружении в сыворотке крови антигенов гепатита В или антител к различным вирусным антигенам. При остром гепатите это HBs-Ag, при хроническом течении в сыворотке появляются HBeAg и антитела к HBcAg и HBsAg. При клинически выраженном артрите в сыворотке крови, как правило, присутствует HBs-Ag. С появлением клинических признаков гепатита и исчезновением суставного синдрома титр австралийского антигена уменьшается, а содержание антител к нему увеличивается. Лабораторные маркеры функции печени изменяются соответственно стадии гепатита, при иммунологическом исследовании отмечается гипокомplementия, при исследовании СЖ - повышенное содержание белка, цитоз.

1.5.2. Артриты при краснухе

Вирус краснухи способен к репликации и персистенции в синовиальной оболочке, что может вызывать суставной синдром. В последние годы появились сообщения о выделении вируса краснухи из лимфоцитов пациентов, перенесших артрит на фоне краснухи. Предполагается, что персистирующий в лимфоцитах вирус также может служить источником прямого инфицирования суставов. Клинические признаки артрита при краснухе появляются за несколько дней до или через несколько дней после появления сыпи.

Артрит характеризуется острым началом, симметричным поражением суставов, в первую очередь мелких суставов кистей рук, коленных, лучезапястных, голеностопных, локтевых суставов. Часто при краснушных артритах отмечается "туннельный синдром" - сдавление сосудисто-нервного пучка в запястном канале вследствие периаартрита и теносиновита. Суставной синдром, как правило, разрешается самостоятельно, однако имеются сообщения о хроническом течении артрита без деструктивных изменений.

Нозологическая принадлежность артрита окончательно подтверждается при непосредственном выделении вируса краснухи из смывов носоглотки или синовиальной жидкости либо с помощью серологических методов (РТГА, РСК). В синовиальной жидкости отмечается умеренное повышение белка и лейкоцитов (преобладают мононуклеарные клетки).

1.5.3. Артриты при парвовирусной инфекции

Заболевание, вызываемое парвовирусом человека (HPV B19) у детей получило название инфекционной эритемы (ранее существовал термин "пятая болезнь" в связи с присвоением порядковых номеров детским инфекциям с экзантемой). Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой, катаральными явлениями со стороны носоглотки, появлением сыпи. У детей на щеках возникают ярко-красные сливающиеся элементы, придающие лицу "пылающий вид". Появление артритов совпадает с началом высыпаний на коже. Заболевание может протекать у детей и без катаральных явлений.

При данной инфекции возможно также развитие транзиторных апластических кризов, характеризующихся отсутствием в периферической крови ретикулоцитов, нейтропенией, лимфопенией и тромбоцитопенией. Клинические проявления инфекции, вызываемой HPV B19, очень схожи с клиническими проявлениями ювенильного ревматоидного полиартрита, что затрудняет дифференциальную диагностику особенно в тех случаях, когда нет классических высыпаний, характерных для инфекционной эритемы, а продолжительность заболевания составляет более 2 месяцев. Правильная постановки диагноза в данном случае позволяет избежать длительной ненужной противоревматической терапии. Диагноз текущей или недавно перенесенной инфекции,

вызванной HPV B19, устанавливается на основании обнаружения в сыворотке крови анти HPV-антител класса IgM. Дифференциальным отличием от ЮРА является отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке и других характерных иммунологических сдвигов. Артрит, вызванный данным вирусом, после выздоровления ребенка не оставляет признаков повреждения суставных структур и нарушения функции сустава.

1.5.4. Артриты, вызванные другими вирусами

В Европейской части России может быть распространен один из пяти известных альфа-вирусов (вирус Синдбис), для которого также характерно поражение суставов. На фоне лихорадки, сыпи могут развиваться тяжелые артриты с поражением мелких суставов кистей (пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных). В большинстве случаев развивается симметричный полиартрит, исчезающий через неделю. Описаны случаи сохранения артрита в течение года. Крайне редко артрит у детей развивается при эпидемическом паротите. Заболевание характеризуется мигрирующим полиартритом с поражением только крупных суставов, продолжительностью не более 2 недель с полным выздоровлением без остаточных явлений со стороны суставов.

При инфицировании вирусами Коксаки и ЕСНО описаны случаи развития артритов как крупных, так и мелких суставов, проходящие без лечения.

Вирусы семейства Herpetoviridae, включающие вирусы простого герпеса, ветряной оспы, опоясывающего герпеса, цитомегаловирус и вирус Эпштейн-Барр, редко вызывают поражения суставов.

1.5.5. Артрит тазобедренного сустава

Своеобразную эпидемиологическую загадку представляют вирусные кокситы. В странах Скандинавии, Европы, Америки это наиболее частая форма инфекционных артритов у детей. В Петербурге такие случаи составляют не более 3% от всех основных групп артритов. Возможно, эти формы инфекционных артритов не попадают в поле зрения педиатров-ревматологов, а в основном концентрируются в хирургических клиниках, что связано с остротой и непродолжительностью течения артрита.

В 2/3 случаев начинается остро, в основном заболевают дети от 2 до 8 лет. Пик заболеваемости в Санкт-Петербурге приходится на 3-х летний возраст. Началу заболевания предшествует носоглоточная инфекция в течение 5-8 дней, отмечается кратковременная субфебрильная или фебрильная лихорадка; на фоне клинических признаков вирусной инфекции или при ее затухании появляется основной признак инфекционно-токсического коксита - хромота, которая обусловлена болевым синдромом. Часть детей из-за резких болей не может передвигаться, при этом отмечается вынужденное положение бедра на стороне пораженного тазобедренного сустава (бедро в положении сгибания и наружной ротации). Активные движения в тазобедренном суставе значительно ограничены в первые 3-5 суток, особенно разгибание и отведение, а у некоторых больных они не возможны вообще. Наружная ротация возможна, несмотря на боль в суставе, внутренняя ротация резко ограничена из-за болей. Описанные симптомы связаны с синовитом тазобедренного сустава и резким увеличением внутрисуставного давления за счет выпота и отека. Синовиальный выпот в тазобедренном суставе может быть выявлен с помощью ультразвукового исследования или магнитнорезонансной томографии (МРТ). При рентгеновском исследовании примерно у половины детей отмечается четкое расширение суставной щели.

В результате внутрисуставного выпота возникает децентрация и латеропозиция головки бедра. Остро протекающий синовит тазобедренного сустава с наличием экссудации приводит к внутрисуставной компрессии, а последняя ведет к нарушению

кровообращения в головке бедра и развитию в последствии отдаленных дистрофических изменений, увеличивающих риск болезни Пертеса в препубертатном возрасте.

В анализе крови при инфекционно-токсическом коксите может наблюдаться повышение СОЭ, лейкоцитоз, лимфоцитоз или лимфопения.

Основные клинические особенности вирусных артритов.

Вирусные артриты часто развиваются в продромальном периоде вирусного заболевания и во время появления типичной для данной инфекции кожной сыпи.

Наиболее часто вирусные артриты проявляются симметричным поражением мелких суставов, хотя для каждого возбудителя характерна своя клиническая картина поражения суставов и околосуставных мягких тканей.

Во всех случаях артрит, возникающий на фоне вирусной инфекции, не сопровождается разрушением сустава и редко приводит к развитию хронического суставного воспалительного процесса.

1.6. Нагрузочная артропатия - артрит на фоне дисплазии соединительной ткани (Болезнь Брюэра).

Отдельной группой артропатий и артритов являются острые или подострые рецидивирующие синовиты /артриты, возникающие при механической нагрузке (болезнь Брюэра [Brewer]).

При определенной степени механической перегрузки на фоне сниженной резистентности хряща и других соединительно-тканых структур могут возникать участки микронекрозов и воспалительная реакция вокруг них с выпотом в синовиальной оболочке, т.е. артрит с экссудативным синовитом или бурситом. Это, по существу, нагрузочная артропатия (overuse-синдром) на фоне врожденной или приобретенной дисплазии-дистрофии костно-хрящевого аппарата. Хронизация и прогрессирование этой формы идут по пути остеоартритов или деформирующих артрозов.

Характерные признаки болезни Брюэра:

- Семейный анамнез ранних или тяжелых форм деформирующего остеоартроза или остеохондроза.

- Наличие в анамнезе врожденного вывиха бедра, повторных растяжений, подвывихов и вывихов, разрыва связок, болей в суставах или костях.

- Связь болевого синдрома или выпота с физической нагрузкой, особенно бегом, прыжками или переноской тяжестей (для крупных суставов нижних конечностей), с повышенной нагрузкой на суставы верхних конечностей в ходе каких-либо видов деятельности (игра в волейбол, игра на музыкальных инструментах и т.д.).

- Наличие неблагоприятного фонового состояния - системный остеопороз, недостаточность питания в сочетании с интенсивным вытягиванием, гипермобильность суставов ли другие признаки дисплазии соединительной ткани

- Поражение одного или двух суставов по оси

- Ограниченность выпота и его неравномерность

- Наличие локальной болезненности сустава при пальпации

- Относительно невысокая параклиническая активность и ее быстрое убывание по мере стихания болевых ощущений и восстановления движений.

- Ошибочное включение этих артритов в группу хронических приводит к необоснованно агрессивному лечению, существенно ухудшающему прогноз заболевания.

2. Реактивные артриты

Реактивный артрит (РеА) — иммуновоспалительное заболевание суставов, которое возникает одновременно с кишечным или мочеполовым инфекционным процессом или вскоре после него, ассоциированное с антигенами гистосовместимости HLA B-27, и являющееся системным клиническим проявлением этой инфекции.

Свыше 85% больных РеА являются носителями HLA-B27 антигена.

Понятие «реактивный артрит» иногда используют для определения артритов, развитие которых связано со стрептококковой, вирусной и другими видами инфекций. Однако в данных случаях, как правило, нет связи с HLA-B27 или проявлениями спондилоартропатии.

История.

В 1965 г. А.И. Нестеровым был предложен термин «инфекционно-аллергический полиартрит» для обозначения острых артритов, развитие которых связывалось с перенесенным инфекционным процессом.

Термин «реактивный артрит» как нозологическая форма впервые был предложен в 1969 году финскими исследователями P. Ahvonen, K. Sievers и K. Aho, описавшими артрит при энтероколите иерсиниозной этиологии. При этом подразумевалось, что РеА — это «стерильные» воспалительные заболевания суставов, при которых в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке больных отсутствуют инфекционные агенты и их антигены. Однако в дальнейшем с помощью современных методов диагностики было показано, что у ряда больных РеА обнаруживаются не только бактериальные антигены, но и микроорганизмы, способные к размножению. Так, в синовиоцитах у некоторых больных при помощи иммунологического анализа и молекулярных технологий удается определить бактериальную ДНК, что позволяет расценивать такой артрит как «инфекционный». Тем не менее термин «реактивный артрит» в настоящее время является общепринятым и используется в классификациях большинства стран.

Этиология.

В отличие от большинства других артритов при РеА существует связь с экзогенным провоцирующим фактором, известны генетические маркеры и хорошо изучены клеточный и гуморальный иммунный ответ, развивающийся в суставах на причинный антиген.

Патогенез.

Патогенез РеА до конца не изучен. В частности, нет объяснения артрогенности лишь определенных серотипов внутри одного и того же вида различных микробов. Любопытно, что различные микробы обуславливают по существу однотипную картину артрита. Продолжает изучаться артритогенность и перекрестная реактивность антигенных компонентов клеточных оболочек кишечных агентов, в частности протеина теплового шока микробов и тканей макроорганизма. Липополисахариды иерсиний, сальмонелл и даже хламидий способны к перекрестным реакциям. Измененные антигенные компоненты триггерных микробов, но не живые микробы, обнаруживают в синовиальной жидкости. Лимфоциты синовиальной жидкости, но не циркулирующей крови, отвечают реакцией пролиферации на антигены предполагаемых возбудителей. Поскольку этот ответ синовиальных лимфоцитов достаточно специфичен, некоторые авторы предлагают использовать его для уточнения этиологической природы артрита. С этой целью можно определять микробные антитела в сыворотке крови и синовиальной жидкости, хотя большинство теоретиков не придают большого значения гуморальным иммунным реакциям в патогенезе РеА. Гуморальные иммунные реакции, могут длительное время сохраняться у HLA B27-положительных больных с тенденцией к хронизации артрита, свидетельствуя о длительной антигенной стимуляции лимфатической системы.

Постэнтероколитические РеА. Современная точка зрения на патогенез энтерогенных артритов базируется на предположении о том, что индуктором

воспалительных изменений в суставах при этих заболеваниях являются патологические иммунные процессы, которые возникают под влиянием микробов в стенке самого кишечника. При эндоскопии и гистоморфологическом исследовании патологические изменения слизистой оболочки кишечника выявляют у 60-70% больных даже при отсутствии клинических симптомов. Попадая в полость сустава, активированные лимфоциты и микробные антигены вызывают иммунное воспаление, в котором участвуют многочисленные факторы воспаления, в том числе цитокины. Природа факторов, осуществляющих перемещение Т-клеток из кишечника в сустав, до конца не выяснена. Эти факторы получили название хоминг-рецепторов (факторы перемещения лимфоцитов в «среду обитания»). Исследователи пытаются их расшифровать, что может быть полезным для разработки совершенно новых подходов к лечению. Изложенная концепция взаимодействия между кишечником и синовией получила название «gut-joint pathology», или «оси кишечник-суставы».

Помимо суставов при постэнтероколитическом РеА поражаются глаза, сухожилия, аорта, сердце и др. Одним из объяснений может служить особенность кровообращения в этих тканях, где наряду с высоковаскуляризованными областями встречаются места, богатые макрофагами, питание которых осуществляется за счет перфузии из близлежащих сосудов. В таких участках могут задерживаться различные частицы и антигенный материал, которые с трудом поддаются элиминации и вызывают местное воспаление.

Урогенный артрит (болезнь Рейтера). В патогенезе этого варианта РеА основная роль отводится нарушению клеточного и гуморального звеньев иммунитета с развитием гипериммунного ответа организма на прямую инвазию микроорганизма в полость сустава или на инфекцию, имеющуюся вне сустава. При этом внутриклеточные микроорганизмы могут вызывать повреждение тканей либо путем прямого токсического воздействия на клетку-хозяина (цитопатический эффект), либо инициацией антибактериального иммунного ответа, который при своей неэффективности относительно причинного микроорганизма сам индуцирует повреждение тканей (нецитопатический эффект).

Образующиеся в большом количестве иммунные комплексы фиксируются в суставных тканях, вызывая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (простагландина E₂, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α и др.), что приводит к индукции и поддержанию иммуновоспалительного процесса.

О значении генетических факторов в патогенезе РеА свидетельствует тесная ассоциация их с антигеном HLA-B27, который выявляется при урогенитальных РеА в 80—90% случаев и в 70% — при постэнтероколитических артритах. Согласно гипотезе антигенной мимикрии, рецепторное сходство между антигеном HLA-B27 и микробным антигеном способствует его длительной персистенции в организме пациента и стимулирует развитие аутоиммунного процесса. Одним из механизмов инициации урогенного РеА может быть поступление антигенного материала в кровяное русло с его последующим транспортом в суставные ткани.

Более предпочтительной является теория «артритогенного пептида», согласно которой HLA-B27 является единственной из молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, способной представлять артрит-индуцирующий пептид или пептиды цитотоксическим Т-лимфоцитам (популяция C08+) (схема 1).

Артритогенный пептид - компонент клеточной стенки причинных бактерий, а для аутоиммунных процессов характерно образование антител, реагирующих как с антигенами микроорганизмов, так и перекрестно с поврежденными собственными тканями. На сегодняшний день известно около 60 хламидийных пептидов, которые могут связываться с HLA-B27. Более того, один из таких пептидов (хит-шоковый протеин 70) оказался способным активировать цитотоксические Т-лимфоциты больных РеА.

В случае хронического РеА по-прежнему сохраняется разделение между HLA-B27+ и HLA-B27- пациентами, но у HLA-B27+ больных большая вероятность развития рецидивирующих форм заболевания.

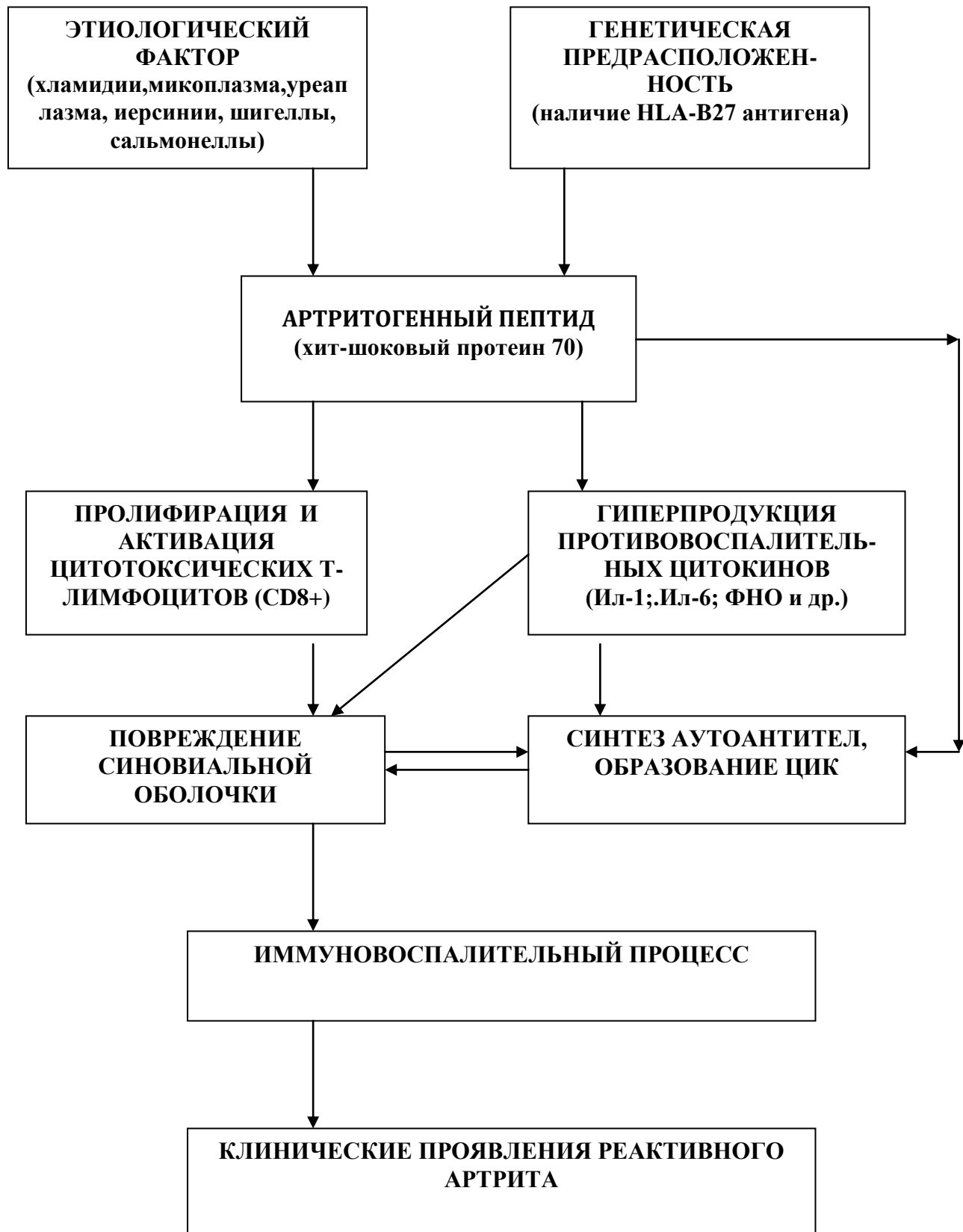


Схема 1. Патогенез реактивного артрита

Патоморфология

Морфологические изменения в синовиальной мембране в острой стадии напоминают инфекционный артрит: отек, гиперемия, инфильтрация нейтрофильными лимфоцитами. В хронических случаях имеется картина неспецифического синовита с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Синовиальная жидкость содержит от 10000 до 50000 клеток в 1 мл, среди них преобладают нейтрофильные лейкоциты, встречаются цитофагоцитирующие макрофаги, не обладающие какой-либо специфичностью, но названные в свое время «клетками Рейтера».

Формулировка диагноза

Примерная формулировка диагноза:

- 1) реактивный артрит, постэнтероколитический, с поражением голеностопных суставов, II степень активности, ФНС I;
- 2) реактивный артрит хламидийной этиологии с поражением мелких суставов стоп и правого голеностопного сустава, II степень активности, ФНС II;
- 3) реактивный артрит хламидийной этиологии с системными проявлениями (лихорадка, анемия, лимфаденопатия, снижение массы тела), III степень активности, ФНС II.

Клиническая картина.

Ведущим в клинической картине РеА является поражение опорно-двигательного аппарата, однако существуют некоторые особенности течения в зависимости от этиологического фактора.

Развитие **постэнтероколитических РеА** связано, как правило, с эпидемическими вспышками кишечных инфекций. Проявления острой кишечной инфекции продолжаются не более 1-2 нед и могут купироваться самостоятельно без применения антибактериальной терапии. Артрит развивается через 1-3 нед после энтероколита и крайне редко одновременно с ним. Начало острое, с типичной локализацией в суставах нижних конечностей, но в процесс могут вовлекаться мелкие суставы кистей, лучезапястные и локтевые суставы. Нередко развивается конъюнктивит, кожные изменения по типу узловой эритемы, тендовагиниты и бурситы. В большинстве случаев наблюдается полное обратное развитие артрита, но иногда заболевание приобретает черты хронического РеА.

Иерсиниозный артрит наиболее распространенный вариант постэнтероколитического РеА в ревматологических стационарах нашей страны. Различают эпидемические и спорадические случаи иерсиниозного артрита. Первые возникают в коллективах, находящихся в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях (временные трудовые и военные лагеря, студенческие отряды, туристические группы и др.), особенно связанных со сменой мест постоянного проживания. Пик заболеваемости приходится на начало осеннего периода. Началу артрита предшествует иерсиниозный колит. Хотя последний может быть очень тяжелым и по клинической картине иногда напоминает холерный алгид, у больных РеА иерсиниозный колит обычно слабо выражен. Он проявляется кашицеобразным стулом (несколько раз в день) и может самопроизвольно прекращаться в течение 1-2 недель. Многие больные не придают значения этому расстройству, не обращаются к врачу и не принимают никаких лекарств. Иногда поражение кишечника проявляется только болями в животе – псевдоаппендикулярной коликой, обусловленной не воспалением червеобразного отростка, а скорее терминальным илеитом или локальным мезаденитом. Артрит возникает остро через 1-2 недели после кишечных расстройств, а иногда одновременно с колитом и крайне редко за 1-2 дня до него. Типично асимметричное поражение крупных и средних суставов ног и суставов отдельных пальцев (сосискообразная деформация, псевдоподагрический артрит больших пальцев стоп), но могут вовлекаться и руки. Характерно развитие тендовагинитов, бурситов. Длительность артрита варьирует от 2

недель до 1,5 лет (в среднем составляет 4,5 месяца). У большинства больных происходит полное обратное развитие артрита, но часто сохраняются артралгии. Рецидивы редки и, вероятно, обусловлены реинфекцией. Хронический артрит встречается примерно у 30% больных, остается серонегативным, асимметричным, не сопровождается появлением эрозий суставов. В единичных случаях наблюдается клинико-рентгенологическая картина серопозитивного ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилоартрита. Полагают, что у этих больных можно думать об индукции РеА другого суставного заболевания при наличии к нему особой предрасположенности или о сочетании двух ревматических болезней у одного и того же пациента.

У 30% больных наблюдаются боли в крестцовой области, однако рентгенологические признаки сакроилеита, свойственные спондилоартриту, выявляются только у HLA В-27-положительных больных и, как правило, при хроническом течении суставного синдрома. Из внесуставных проявлений описывают эписклерит, конъюнктивит, ирит, узловатую эритему, миокардит, перикардит, синдром Рейтера. В остром периоде наблюдается лихорадка (38-39° С), лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ.

Урогенитальные РеА развиваются спустя 1-6 нед после мочеполовой инфекции, связанной со случайным половым контактом. Суставной синдром характеризуется вовлечением в процесс крупных суставов нижних конечностей — коленных и голеностопных — по типу асимметричного моно- или олигоартрита. При прогрессировании воспалительного процесса возможно множественное поражение суставов с их последовательным вовлечением в патологический процесс снизу вверх («лестничный» тип поражения). Довольно часто вовлекаются мелкие суставы стоп с развитием «сосискообразной» деформации пальцев за счет параартикулярного отека. Кожа над пораженными суставами приобретает красноватый или цианотичный оттенок, температура ее повышается.

Наряду с суставами поражаются связки, сухожилия, слизистые сумки и фасции. Наиболее часто встречается подпяточный бурсит, подошвенный фасциит, ахиллобурсит и связанные с ними боли в пяточной области с изменением походки. Из-за поражения суставов предплюсны и связочного аппарата стоп со временем формируется «плоская» стопа. При развивающемся периостите возникает болезненность надкостницы околоуставной области.

У больных РеА нередко наблюдается поражение кожи и слизистых оболочек в виде баланита, баланопостита, малоблезненных эрозий слизистой оболочки ротовой полости, глоссита. Поражение подвздошно-крестцовых сочленений диагностируется в основном у больных с хроническим течением РеА.

Наиболее частыми внесуставными проявления РеА являются лихорадка, периферическая лимфаденопатия, снижение массы тела, гипотрофия мышц, нормо- или гипохромная анемия. Из висцеральных поражений при РеА могут также встречаться миокардит с развитием А—V блокады различной степени, перикардит, которые протекают относительно благоприятно и не ведут к развитию сердечной недостаточности. Иногда наблюдается аортит с формированием аортальной недостаточности. При длительном течении РеА с высокой степенью активности возможно развитие иммунокомплексного гломерулонефрита, амилоидоза почек, полиневрита.

Синдром Рейтера (болезнь Рейтера, уретро-окуло-синовиальный синдром) в настоящее время рассматривается как один из вариантов РеА. При этом выделяют две формы заболевания — спорадическую (венерическую), которая развивается при инфицировании *Chlamidia trachomatis* и эпидемическую, вызываемую иерсиниями, шигеллами, сальмонеллами и др.

Клинически синдром Рейтера проявляется серонегативным асимметричным олиго- или моноартритом с уретритом (простатитом у мужчин и вагинитом или цервицитом у женщин) и глазными симптомами (конъюнктивитом, передним увеитом) — классическая

«триада Рейтера». При наличии поражений кожи и слизистых оболочек (баланита, кератодермии, изъязвлений слизистой ротовой полости и др.) диагностируют «тетраду Рейтера». У большинства больных с синдромом Рейтера обнаруживается антиген HLA-B27.

Первые клинические проявления заболевания возникают через 2—4 нед после перенесенной инфекции. Для развернутой стадии заболевания характерно поражение суставов, которое носит, как правило, асимметричный характер, при этом в патологический процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей (коленные, голеностопные), суставы стоп, иногда крупные суставы верхних конечностей. Появление энтезопатий связано с развитием воспалительного процесса в местах прикрепления

сухожилия к кости. Суставные эрозии не характерны, однако возможно их появление при хроническом течении заболевания.

Из внесуставных проявлений возможно развитие лихорадки, поражения глаз (конъюнктивит, увеит, эписклерит), перемежающихся выделений из уретры, иногда диагностируется кольцевидный баланит. Наблюдается бленноррагическая кератодермия, гиперкератоз ногтей, ахиллобурсит и подошвенный фасциит. У 40% больных диагностируется сакроилеит.

Продолжительность первичных случаев РеА составляет в среднем 3- 6 мес., однако часто заболевание затягивается до 12 месяцев и более. Урогенитальные РеА склонны к более частому рецидивированию, что объясняется как возможностью реинфицирования, так и персистирующей инфекцией. У 20—30% больных РеА — хламидийной этиологии наблюдается хроническое течение заболевания, а у 15—20% больных — постоянная потеря трудоспособности.

Диагностика

Для диагностики РеА важное значение имеет правильно собранный анамнез и использование адекватных лабораторных и инструментальных методов обследования больных.

Программа лабораторной диагностики включает исследование периферической крови и мочи, синовиальной жидкости, мазков из уретры, цервикального канала, конъюнктив, копрокультур с целью идентификации этиологического фактора. Используются также бактериологические, серологические и иммуноферментные методы исследования.

Ни один из современных методов диагностики внутриклеточных патогенов не обеспечивает выявление возбудителя в 100% случаев. Поэтому лабораторная диагностика должна включать в себя сочетание не менее двух методов (прямых или непрямых).

Методы прямого выявления бактерий:

- Микробиологическое исследование - выделение чистой культуры возбудителя;
- Цитологическое исследование мазков, окрашенных по методу Романовского-Гимза;
- Иммуноцитологическое исследование – выявление антигенов возбудителя в мазках с помощью специфических антител (реакция прямой иммунофлуоресценции – РИФ), ДНК - зонды;
- Молекулярно - биологические методы – определение специфического участка ДНК/РНК в геноме возбудителя (полимеразная цепная реакция – ПЦР и лигазная цепная реакция – ЛЦР);
- Серологическое исследование – определение бактериальных антигенов (иммуноферментный анализ – ИФА);
- Методы экспресс-диагностики возбудителей (иммунохроматография и ферментспецифическая реакция).

Непрямые методы (косвенно указывающие на наличие возбудителя):

- Серологическое исследование – определение специфических антител, образовавшихся в процессе иммунного ответа на микроорганизм (реакция связывания комплемента – РСК, реакция непрямой иммунофлуоресценции – РНИФ, иммуноферментный анализ – ИФА, реакция микроиммунофлуоресценции – МИФ, рекомбинантный липополисахаридный ИФА – r-ELISA).

Диагностика иерсиниозного РеА. Для этиологического подтверждения диагноза важно получить копрокультуру иерсинии, что, однако, удается не всегда. Диагностическое значение имеет повышение титра иерсиниозных антител до 1:200 и более. Серологические показатели следует определять в динамике: снижение титров антител считают благоприятным показателем, а их нарастание свидетельствует о незавершенности инфекции и продолжении антигенной стимуляции, обуславливающей тенденцию к хронизации процесса поражения суставов.

Диагностика урогенного РеА. Для подтверждения диагноза исследуют соскобы мочеиспускательного канала или шейки матки. «Определенно» об урогенном артрите можно говорить у больных с серонегативным артритом при исключении других ревматических заболеваний, если *S. Trachomatis* обнаруживается в урогенетальном тракте. Диагноз «возможного» хламидийного артрита допустим у больных серонегативным артритом, если в сыворотке крови обнаруживаются хламидийные антитела (в титре 1:32 и более) и имеются признаки воспалительных процессов в урогенетальном тракте даже при отсутствии хламидий в соскобах эпителия мочеиспускательного канала или канала шейки матки.

Применение методов непрямого выявления бактерий позволяет, с одной стороны, избежать ложно-отрицательных результатов при прямых методах, а, с другой, - помогает в ряде случаев определить стадию и характер течения заболевания. Это особенно важно при восходящей и персистирующей инфекции, которая поддерживает хроническое течение болезни на протяжении многих лет, и тем самым повреждает и разрушает ткани и органы.

В основе этих методов лежит выявление специфических антител, которые накапливаются в сыворотке и секретах инфицированного организма, в процессе иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания. Антитела относят к трем классам иммуноглобулиновых молекул: М, G и А. Накопление антител каждого из этих классов происходит через разные промежутки времени от начала иммунного ответа и зависит от характера инфицирования (первичное или повторное). При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса М, затем – G, и в последнюю очередь – А. По мере угасания иммунного ответа снижение концентрации (титра) антител каждого из классов происходит в той же последовательности. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и А, и практически полным отсутствием АТ класса М (табл. 1).

Таблица 1

Серологическое определение стадии заболевания

Стадия заболевания	Определяемые антитела	Динамика
Острая	IgM, IgG, IgA	Быстрое изменение титров
Хроническая	IgG, IgA	Титры постоянные
Реактивация/реинфекция	IgG, IgA	Быстрое изменение титров

Таким образом, при остром инфекционном процессе у больных можно обнаружить антитела класса М или быстро нарастающие /снижающиеся количества антител классов G и А. Напротив, при хронически протекающих заболеваниях выявляются специфические антитела классов G и А, концентрации которых не изменяются на протяжении длительного времени. В ряде случаев (около 3%) при хронически протекающих заболеваниях, прежде чем образуются антитела класса G, в течение нескольких недель

регистрируются невысокие титры антител класса А. У больных с бессимптомным течением заболевания определение антител класса А в постоянно низких титрах на протяжении многих недель говорит о наличии микробной персистенции. Низкие, неменяющиеся во времени титры специфических антител класса G указывают на давно перенесенную хламидийную инфекцию. В процессе терапии двух-трехкратное снижение количества антител классов Gi А указывает на успешное ее проведение.

Регистрацию специфических антител можно проводить одним из иммунохимических методов. Наиболее эффективным являются методы микроиммунофлуоресценции (МИФ) и рекомбинантного липополисахаридного ИФА (r-ELISA), которые позволяют достаточно точно определить к какому классу относится антитела (табл. 2).

Таблица 2

Серологические критерии для диагностики хламидийной инфекции по результатам МИФ-теста

Острая инфекция	4-кратное увеличение уровня сывороточного IgG; титр IgMi 1:16; титр IgGi 1:512;
Предшествующие антитела	титр IgG 1:16; < 512

Рентгенологическая диагностика на ранних этапах болезни обычно не выявляют каких-либо изменений в суставах, за исключением расширения суставной щели при наличии синовита, отека околосуставных тканей. В более поздние сроки обнаруживают периостит, кистовидную перестройку в эпифизах костей, костные разрастания в местах прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенной фасции. Околосуставной остеопороз развивается при длительном воспалительном процессе в суставах. Эрозивные поражения суставных поверхностей встречаются, как правило при хронических вариантах течения ReA, более часто у HLA-B27+ больных с синдромом Рейтера. Типично повреждение межфалангового сустава большого пальца стопы.

При хроническом течении **ReA** у 25% HLA-B27+ больных наблюдается ассиметричное поражение подвздошно-крестцовых сочленений. Анкилоз позвоночника с формированием больших некраевых синдесмофитов развивается примерно у 20% больных.

Объем необходимых обследований и возможные результаты показателей лабораторных и инструментальных данных при различных этиологических вариантах ReA приведены в таблице 3.

Таблица 3

Лабораторные и инструментальные методы диагностики ReA

Методы исследования	Урогенетальные ReA	Постэнтероколитические ReA
Общеклиническое исследование крови	Ускорение СОЭ, анемия	Нейтрофильный лейкоцитоз
Анализ мочи	Пиурия, бактериурия	В норме
«Острофазовые» белки	Содержание повышено	Содержание повышено
Содержание IgA и IgM	Содержание повышено	повышено
Ревматоидный фактор	Отсутствует	Отсутствует
Антинуклеарные антитела	Отсутствуют	Отсутствуют
Антиген HLA B-27	Выявляется в 80-90%	Выявляется в 70%

Посев кала на дизгруппу	Результат отрицательный	Высев патогенной микрофлоры
Серологические исследования на антитела в РНГА к иерсиниям, сальмонеллам, шигеллам, кампилобактеру и др.	Результат отрицательный	Выявление антител в диагностическом титре (1:200 и выше)
Микроскопия мазков из уретры, цервикального канала, конъюнктив	Выявление хламидий, уреаплазмы, микоплазмы	Результат отрицательный
РСК с хламидийным антигеном	Выявление антител в диагностическом титре (1:32 и выше)	Результат отрицательный
Исследование синовиальной жидкости	Нейтрофильный лейкоцитоз при остром течении, преобладание лимфоцитов и моноцитов при хронических формах; снижение вязкости СЖ; повышение уровня белка и комплемента	Нейтрофильный лейкоцитоз при остром течении, преобладание лимфоцитов и моноцитов при хронических формах; снижение вязкости СЖ; повышение уровня белка и комплемента
Реакция иммунофлюоресценции	Обнаружение хламидийных антител в крови и синовиальной жидкости	Результат отрицательный
Ректороманоскопия, фиброколоноскопия	Воспалительные изменения толстой кишки у 25% больных	Признаки колита; гистологическая картина острого или хронического воспаления
Рентгенографическое исследование суставов	Расширение межсуставной щели, периоститы, эпифизарный остеопороз в эпифизах костей, остеофиты; при хроническом течении-сужение суставной щели, единичные узур, подвывихи, анкилозы.	Расширение межсуставной щели, периоститы, эпифизарный остеопороз в эпифизах костей, остеофиты; при хроническом течении-сужение суставной щели, единичные узур, подвывихи, анкилозы.
Рентгенографическое исследование позвоночника	Спондилит, энтезит	Спондилит, энтезит
Рентгенографическое исследование подвздошно-крестцовых сочленений	Признаки сакроилеита	Признаки сакроилеита

Лечение

Антибактериальная терапия назначается после перенесенной острой кишечной или урогенитальной инфекции после определения чувствительности к ним выделенных микроорганизмов. При иерсиниозе используют левомицетин по 2 г/сут, гентамицин по 0,16—0,24 г/сут, тетрациклин по 0,8 г/сут. При шигеллезе применяют левомицетин, сульфаниламидные и нитрофурановые препараты, при сальмонеллезе — левомицетин. Следует отметить, что при лечении левомицетином необходим регулярный контроль за

показателями крови, так как препарат может вызывать лейкопению. Курс антибактериальной терапии строго индивидуальный и составляет в среднем 2 недели.

Используются антибактериальные препараты из группы азалидов — азитромицин (сумамед) по 0,5 г/сут, кларитромицин (клацид) по 0,5 г/сут, вильпрафен 1,0—2,0 г/сут.

Для подавления воспалительной активности заболевания назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие рядом общих свойств: неспецифичность противовоспалительного эффекта, т. е. торможение воспалительных реакций независимо от их этиологических и нозологических особенностей; сочетание противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта; относительно хорошая переносимость.

Более предпочтительно назначение НПВП из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладающих менее выраженным побочным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: мовалис 7,5-15 мг один раз в сутки, нимесулид (найз) 200—300 мг/сут.

При высокой активности РеА, а также недостаточной эффективности НПВП больным показано назначение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС), обладающих выраженной противовоспалительной активностью. Доза преднизолона зависит от активности заболевания и составляет 1,0 мг/кг/сут. После достижения терапевтического эффекта доза препарата постепенно снижается до полной отмены. При необходимости глюкокортикоиды вводят внутрисуставно или периартикулярно (дипроспан, кеналог-40 2—3 инъекции на курс с интервалом в 3—5 дней; доза вводимого препарата определяется объемом пораженного сустава).

Прогноз

В основном прогноз РеА благоприятен, по крайней мере, в сравнении с другими нозологическими формами, такими как ревматоидный артрит. Вместе с тем у значительного числа пациентов (в 15-70% случаев) отмечаются один или большее количество рецидивов, протекающих с суставным синдромом, поражением глаз, кожи и слизистых оболочек, уретритом.

У HLA-B27+ пациентов прогноз заболевания менее благоприятен. У таких больных чаще развивается рецидивирующий артрит, энтезопатии, ирит, иридоциклит, поражение подвздошно-крестцовых сочленений, анкилозирующий спондилит, процесс приобретает хронический характер.

3. ХРОНИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ

Согласно критериям International Task Force for Classification Criteria (1995), диагноз ювенильного хронического артрита может обсуждаться, если артрит возникает у детей в возрасте до 16 лет и при этом исключены другие нозологические формы (в том числе, системная красная волчанка, ревматизм, септический артрит, опухоли, иммунодефицит и др.), а длительность суставного воспалительного процесса составляет не менее 6 месяцев.

Дифференциальная диагностика может обсуждаться в случае, если длительность воспаления сустава составила не менее 6 недель, однако в промежутке между 6-ю неделями и 6-ю месяцами хронический артрит должен считаться неклассифицируемым, в связи с гетерогенностью хронических артритов у детей.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ

Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков, соответственно, 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет — 45,8 и 12,6. Чаще артритом (ЮА) болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5-1 %.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиология ЮА неизвестна.

Первичный антиген неизвестен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его Т лимфоцитам (или информацию о нем). Взаимодействие антиген-презентирующей клетки с CD4⁺-лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин 2 (ИЛ 2), вырабатываемый при активации Th1, взаимодействует со специфическими ИЛ 2-рецепторами, что вызывает клональную экспансию Т лимфоцитов и стимулирует рост В лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу иммуноглобулина (Ig) G плазматическими клетками, повышает активность естественных киллеров (NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезирующийся T_H2-клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (что проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций. Активированные клетки (макрофаги, Т, В лимфоциты и др.) синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, фактор некроза опухолей α (ФНО α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоваскулогенеза; повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

Системный вариант ювенильного артрита (СЮА) — особая форма ЮА, его следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как классическое аутоиммунное заболевание. При СЮА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно иницируются посредством распознавания патогенассоциированных молекулярных структур (PAMP) Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NFκB. Транслокация активированного NFκB в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 18, ФНО α и колонистимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, иницируют каскад воспалительных реакций.

Основными эффекторными клетками при СЮА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. Высокие уровни белков S100, продуцируемых нейтрофилами и моноцитами, отличают системную форму ЮА от многих других заболеваний, протекающих с лихорадкой. Кальцийсвязывающие белки S100A8 (связанный с миелоидом белок или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и участвуют в поддержании воспалительного ответа со стороны врожденной иммунной системы.

Одним из центральных цитокинов при системном ЮА является ИЛ 6. С его гиперпродукцией связывают такие внесуставные проявления болезни, как лихорадка, гипохромная анемия, тромбоцитоз, синтез острофазовых белков (С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, амилоид), задержку роста, а также грозное осложнение этого варианта ЮА — амилоидоз.

Классификация

В настоящий момент общепринятой считается **Классификация ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007).**

Согласно классификации ILAR выделяют следующие варианты ЮИА:

Системный артрит.

Определение. Артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя или более нижеперечисленными признаками:

- 1) перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
- 2) серозит;
- 3) генерализованная лимфаденопатия;
- 4) гепатомегалия и/или спленомегалия.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес.

Олигоартикулярный артрит.

Определение. Артрит с поражением 1-4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Имеются 2 субварианта:

1. Олигоартикулярный персистирующий: артрит с поражением 1-4 суставов в течение всей болезни.
2. Олигоартикулярный распространившийся: поражение 5 и более суставов после 6 месяцев болезни.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
- 5) наличие системного артрита.

Полиартикулярный (РФ-негативный) артрит.

Определение. Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;
- 5) наличие системного артрита.

Полиартикулярный (РФ-позитивный) артрит.

Определение. Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 месяцев.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

4) наличие системного артрита.

Псориатический артрит.

Определение. Поражение, характеризующееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных симптомов:

- а) дактилит;
- б) изменение ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
- в) семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у лиц первой степени

родства.

Критерии исключения:

- 1) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 2) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

3) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;

4) наличие системного артрита.

Артрит, ассоциированный с энтезитом артрит.

Определение. Основным клиническим проявлением является артрит и энтезит, или артрит или энтезит с двумя из следующих признаков:

а) болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;

б) наличие HLA B27;

в) начало артрита у мальчика после 6 лет;

г) семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA B27-

ассоциированных болезней (анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера) или острого переднего увеита у родственников первой степени родства.

Критерии исключения:

1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;

3) наличие системного артрита.

Недифференцированный артрит.

Определение. Артриты неизвестной причины у детей, не отвечающие полным критериям какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной из представленных категорий.

Клиническая картина

Ювенильный артрит с системным началом, M08.2 (Классификация IAR Системный ювенильный идиопатический артрит)

(10-20 % случаев)

- Развивается в любом возрасте.
- Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.
- Начало — острое или подострое.

• Температура — фебрильная, гектическая; подъемы температуры — преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливным потом.

• Сыпь — пятнистая и (или) пятнисто-папулезная, линейная, не сопровождается зудом, нестойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической, сопровождаться зудом.

• Поражение внутренних органов

Поражение сердца:

- миокардит;
- перикардит;
- эндокардит (редко);
- поражение коронарных артерий (редко).

Поражение легких:

- пневмонит;
- плевропневмонит;
- фиброзирующий альвеолит.

Полисерозит:

- перикардит;
- плеврит;
- перигепатит;
- периспленит;
- серозный перитонит.

Васкулит:

- ладонный капиллярит;
- подошвенный капиллярит;
- локальные ангионевротические отеки, чаще в области кисти;
- цианотичная окраска проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп);
- мраморность кожных покровов.

Лимфаденопатия. Гепатоспленомегалия.

• Суставной синдром:

- артралгии, миалгии;
- олигоартрит;
- полиартрит;
- коксит, асептический некроз тазобедренных суставов;
- амиотрофия;
- стойкие деформации и контрактуры.

• Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови

лейкоцитоз (до 30-50 тыс. лейкоцитов и более) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25-30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипохромная анемия, тромбоцитоз.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови повышение концентрации СРБ, IgM и IgG в сыворотке крови.

• Инструментальные исследования:

Электрокардиография (ЭКГ). При наличии миоперикардита — признаки перегрузки левых и (или) правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ):

УЗИ органов брюшной полости — увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, особенно при системном варианте заболевания.

УЗИ сердца — дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и (или) трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости.

Осложнения:

- *сердечно-легочная недостаточность*;
- *синдром активации макрофагов* (или гемофагоцитарный синдром):
 - резкое ухудшение состояния;
 - гектическая температура;
 - полиорганная недостаточность;
 - геморрагическая сыпь;
 - кровотечение из слизистых оболочек;
 - нарушение сознания, кома;
 - лимфаденопатия, гепатоспленомегалия;
 - тромбоцитопения (либо снижение числа тромбоцитов вдвое за сутки), лейкопения, снижение СОЭ, повышение сывороточного уровня триглицеридов, ферритина, трансаминаз, повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение уровня факторов свертывания крови II, VII, X;
 - в пунктате костного мозга — большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки;
 - провоцируется вирусами (цитомегаловирусом, Эпштейна-Барр, герпеса и др.), лекарственными препаратами (нестероидными противовоспалительными — НПВП, солями золота, сульфасалазином и др.);
 - возможен летальный исход.
- *Амилоидоз*. Частота амилоидоза при ювенильном ревматоидном артрите составляет от 0,14 (в США) до 20 % (в Европе и России). Амилоид откладывается в стенках сосудов, почках, печени, миокарде, кишечнике. Чаще всего амилоидоз поражает почки. Диагностика основывается на исследовании биоптата почек, менее достоверна биопсия слизистых оболочек десны и прямой кишки.
- *Задержка роста* особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме.
- *Инфекционные осложнения* (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Системный артрит без активного суставного синдрома. Факторы неблагоприятного прогноза:

- активные системные проявления болезни в течение 6 месяцев (лихорадка, высокие лабораторные показатели);
- необходимость в повторном назначении системных глюкокортикоидов. Критерии активности:
 - активная лихорадка и оценка активности болезни врачом по ВАШ < 7 из 10 баллов;
 - активная лихорадка плюс жизнеугрожающие проявления болезни (серозит) и оценка активности болезни врачом по ВАШ > 7 из 10 баллов.

Системный артрит с активным суставным синдромом без активных системных проявлений

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов;
- деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

Критерии активности

Низкая активность (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов 4;
- показатель СОЭ или сывороточного уровня СРБ в пределах нормальных значений;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ < 2 из 10 баллов.

Средняя активность:

- наличие более 1 критерия низкой степени активности и менее 3 критериев высокой активности.

Высокая активность (наличие не менее 3 критериев):

- число пораженных суставов > 8;
- показатель СОЭ или сывороточного уровня СРБ выше нормы в 2 раза;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 5 из 10 баллов.

Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, M08.0 (Классификация IAR Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серопозитивный) (около 10 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (80 %). Этот вариант является ревматоидным артритом взрослых с ранним началом.
- Начало подострое.
- Суставной синдром:
 - симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп;
 - структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 мес болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу 1 -го года болезни в случае неадекватной терапии;
 - у 50 % пациентов развивается деструктивный артрит.
- Лабораторные исследования:
 - *Клинический анализ крови*
гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.
 - *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*
может быть положительным антинуклеарный фактор (АНФ) в сыворотке крови, РФ положительный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Часто определяется HLA DR4.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);
- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

Ювенильный полиартрит, серонегативный, M08.3 (Классификация IAR Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный) (менее 20-30 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 1 года до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (90 %).
- Начало — подострое, хроническое.
- Суставной синдром:

- симметричное поражение крупных и мелких суставов, включая височно-челюстные сочленения и шейный отдел позвоночника;
- течение артрита у большинства больных относительно доброкачественное;
- у 10 % пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

- Имеется риск развития увеита в случае дебюта в раннем возрасте.
- В ряде случаев (при начале в раннем возрасте) заболевание сопровождается субфебрильной температурой и лимфаденопатией.
- Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови

гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

может быть положительным АНФ в сыворотке крови, РФ отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);
- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮА);
- снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника;
- положительный РФ, или
- антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-CCP).
- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов < 4;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ _ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

- наличие более 1 критерия низкой степени и менее 3 — высокой.

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

- число пораженных суставов > 8;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 5 из 10 баллов.

Псориатический артрит, M07 (Классификация ILLAR Псориатический артрит) (2-15 % случаев)

- Средний возраст дебюта — 6 лет.
- Чаще болеют девочки, чем мальчики (2:1).
- Часто встречаются случаи псориаза у родственников.
- Суставной синдром:
 - чаще асимметричный олигоартрит мелких и средних суставов предшествует появлению псориатических высыпаний в 33-67 % случаев;
 - дактилит.
- Асимптомный увеит у 20 %.
- Псориатические высыпания.
- Поражение ногтей по типу «наперстка», онихолизис.

- Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови

гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови положительный. Повышена сывороточная концентрация СРБ.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- развитие анкилозов в периферических суставах;
- снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

Артрит, ассоциированный с энтезитом (Классификация ILAR)

(4-15% случаев)

- Развивается у детей старше 8 лет, чаще у подростков.
- Чаще болеют мальчики, чем девочки (9:1).
- Возможно наличие системных проявлений болезни (лихорадка, потеря массы тела).
- Суставной синдром:

- асимметричный олиго- или полиартрит преимущественно суставов нижних конечностей;
- энтезиты в области стоп и коленных суставов, реже в области таза;
- поражение илеосакральных сочленений;
- энтезопатии и ригидность поясничного и грудного отделов позвоночника.

- Имеется риск развития увеита.

- Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови

гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Наличие HLA B27 у 90% пациентов.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- развитие анкилозов в межпозвоночных суставах, илеосакральных сочленениях, в периферических суставах;
- снижение остроты зрения, развитие слепоты вследствие активного течения увеита;
- недостаточность аортального клапана;
- развитие абдоминальных симптомов, характерных для таких воспалительных заболеваний кишечника, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (дан всего один критерий):

- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- отсутствие ригидности позвоночника;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

— наличие более 1 критерия низкой степени и менее 2 критериев высокой степени активности.

Высокая (наличие не менее 2 критериев):

- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 4 из 10 баллов.

**Пауциартикулярный ювенильный артрит, M08.4 (Классификация ICD-10)
Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит персистирующий**
(50 % случаев)

• Развивается у детей в возрасте от 1 года до 5 лет.

• Встречается преимущественно у девочек (85 %).

• Суставной синдром:

- поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы;
- часто поражение асимметричное;

— у 40 % больных течение суставного синдрома агрессивное, с развитием деструкции в суставах.

• Иридоциклит — у 30-50 % больных.

• Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови

могут выявляться типичные для ЮА воспалительные изменения гематологических показателей. У некоторых больных лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

у 80 % больных выявляется положительный АНФ в сыворотке крови, РФ отрицательный,

высокая частота обнаружения HLA A2.

Осложнения:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата;
- снижение остроты зрения вследствие активного течения увеита.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника;
- поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей;

— деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов не более 1;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 3 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

— наличие более 1 критерия низкой степени и менее 3 — высокой.

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

- число пораженных суставов 2;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 4 из 10 баллов.

Поражение глаз при ЮА - увеит (15-20% случаев) Классификация увеитов *По локализации:*

- передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит) — воспаление радужной оболочки и (или) цилиарного тела;
- периферический увеит (задний циклит) с вовлечением цилиарного тела, периферических отделов собственно сосудистой оболочки;
- задний увеит (хориоидит, хориоретинит) — воспаление собственно сосудистой оболочки;
- панувеит.

ДИАГНОСТИКА

• *Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативноанаэробные микроорганизмы.*

• *Микробиологическое исследование крови и мочи.*

• *Исследование кала на кальпротектин:*

— всем пациентам с системными проявлениями;

— пациентам без системных проявлений — при наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома).

• *Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов.*

• *Эхокардиография.*

• *Электрокардиография (ЭКГ).*

• *Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям).*

• *Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям).*

• *Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, головного мозга (по показаниям).*

• *Эзофагогастродуоденоскопия, биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии.*

• *Исследование материала желудка на наличие геликобактер пилори (*Helicobacter pylori*).*

• *Толстокишечная эндоскопия, видеоэндоскопия, биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки:*

— пациентам с системными проявлениями при подозрении на воспалительные заболевания кишечника;

— пациентам без системных проявлений — при положительном кальпротектине, наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома.

• *Пункция костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга:*

- всем пациентам с системными проявлениями;
- пациентам без системных проявлений — при тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.

- *Биопсия лимфатического узла* (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое и гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла:

- всем пациентам с системными проявлениями и выраженной лимфаденопатией;
- пациентам без системных проявлений — при наличии выраженной лимфаденопатии и тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.

- *Рентгенография пораженных суставов.*

- *Компьютерная томография* пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит).

- *Ультразвуковое исследование пораженных суставов.*

- *Магнитно-резонансная томография* пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит), при длительности болезни менее 6 мес.

- *Рентгеноденситометрия* поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию.

- *Сцинтиграфия костей* при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.

- *Трепанобиопсия* (при необходимости — открытая) при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.

- *Артроцентез* — как с диагностической, так и с лечебной целью; выполняется только на воспаленных суставах.

- *Артроскопия* — только при наличии строгих показаний: в случае затруднения диагностики, при рецидивирующем гемартрозе (после исключения заболеваний крови).

Консультации других специалистов

- Окулист и проведение биомикроскопии глаз.

- Эндокринолог (синдром Кушинга, нарушение роста).

- Отоларинголог.

- Стоматолог, ортодонт (при наличии показаний).

- Фтизиатр (положительная реакция Манту, лимфаденопатия).

- Гематолог, онколог (лимфаденопатия, оссалгии и/или упорные артралгии, и/или тяжелое общее состояние, и/или гематологические нарушения).

- Ортопед-травматолог.

- Генетик (множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани).

- Иммунолог (при подозрении на иммунодефицитное состояние). **Общая оценка**

врачом текущей активности заболевания

Оценка текущей активности заболевания проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствует отсутствию активности, 100 мм - очень тяжелому состоянию пациента.

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности - «0», максимальное - «3». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

Рентгенологическое исследование суставов

Стадии анатомических изменений (по Штейнброттеру)

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.

Определение функциональной активности.

Следует определить функциональный класс больного (по Штейнброккеру):

I класс - функциональная способность суставов сохранена.

II класс - ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию.

III класс - ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию.

IV класс - ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА Эффективность терапии ювенильного артрита оценивается по **педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди).**

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70 % по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30 % улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии (C. Wallace et al., 2011)

- Отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

По результатам обследования диагноз ювенильный артрит устанавливается на основании следующих критериев:

- начало заболевания до 16-летнего возраста;
- поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом, либо наличие как минимум 2 из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев;
- исключение всех других ревматических и неревматических заболеваний.

1 пример: Юношеский артрит с системным началом (Системный ювенильный идиопатический артрит), низкая активность, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 1.

2 пример: Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный (Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, серопозитивный), высокая активность, рентгенологическая стадия 3, функциональный класс 2.

ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

- Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара.
- Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного и дневного стационара.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ (СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; ILAR)

• Нестероидные противовоспалительные препараты:

— при низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;

— всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома;

— монотерапия не более 1 мес у всех пациентов вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень D):

— диклофенак натрия (M01AB) 2-3 мг/кг/сутки, или нимесулид (M01AX) 3-5 мг/кг/сутки, или мелоксикам (M01AC) 7,5-15 мг/сутки.

• Глюкокортикоиды (ГК) (H02AB):

— не назначаются (перорально, внутривенно, внутрисуставно) на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли, до проведения:

— биопсии костного мозга;

— трепанобиопсии (по показаниям — открытой);

— биопсии лимфатического узла (периферического и/или внутрибрюшного — по показаниям);

— КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, позвоночника (с внутривенным болюсным контрастированием — по показаниям);

— МРТ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, головного мозга (с внутривенным болюсным контрастированием — по показаниям);

— радиоизотопное сканирование скелета (при подозрении на костные метастазы);

— назначаются после исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит) — пульс-терапия

метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд (уровень D).

• **Иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты:**

— не назначаются на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли (обследование см. выше)

• **При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни:**

— тоцилизумаб (L04AC) 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела 30 кг; 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели (уровень B).

• **При наличии стойкого суставного синдрома и /на ранних/поздних стадиях болезни:**

— тоцилизумаб по 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела 30 кг, по 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели + метотрексат 15-25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах (уровень B).

• **При неэффективности тоцилизумаба (в течение 3 мес — наличие системных проявлений, суставов с активным артритом и высоких лабораторных показателей активности):**

— ритуксимаб (L01XC) 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15-25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно:

— после получения информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня;

— за 30-60 мин до каждой инфузии — премедикация глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (парацетамол и дифенгидрамин).

• **В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом или ритуксимабом - ингибиторы ФНО а (уровень D):**

— тоцилизумаб, ритуксимаб отменить

— адалимумаб (L04AB), для детей с 13 до 17 лет 40 мг 1 раз в 2 недели, для детей с 4 до 12 лет препарат назначают в дозе 24 мг/м² площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг, или

— этанерцепт (L04AB) 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.

• **При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:**

— ГК перорально 0,2-0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

• **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**

— в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид (уровень A) не чаще 1 раза в 4 месяца (уровень B);

— препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;

— в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;

— от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 месяцев (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

• **Симптоматическая терапия.**

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ

- **Глюкокортикоиды:**

- пульс-терапия метилпреднизолоном 10-30 мг/кг/введение, или
- дексаметазон 10-20 мг/м²/сутки в течение 3-5 последовательных дней + преднизолон для перорального приема 1-1,5 мг/кг/сутки.

- **В случае воспалительного ответа, бактериальной инфекции, сопровождающихся сомнительным (0,5-2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом:**

- антибактериальные препараты (аминогликозид 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.);

- иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий иммуноглобулины классов G, A и M по 0,5-2,0 г/кг/курс.

- **В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания:**

- гепарин 100-150 ЕД/кг/сутки внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки под контролем значений активированного частичного тромбопластинового времени, или

- надропарин кальция в дозе 200-300 анти-Ха ЕД/кг/сутки подкожно 2 раза в сутки под контролем анти-Ха-факторной активности сыворотки (0,4-0,6 МЕ/мл) в течение 21-24 суток, далее — варфарин под контролем международного нормализованного отношения МНО (2-3);

- ингибиторы фибринолиза (в случае активации фибринолиза); транексамовая кислота 15 мг/кг/сутки внутривенно каждые 6-8 ч со скоростью 1 мл в мин;

- свежезамороженная плазма (по показаниям);

- эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем (по показаниям);

- тромбоконцентрат (по показаниям).

- **Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.).**

ЮНОШЕСКИЙ ПОЛИАРТРИТ (ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ СЕРОНЕГАТИВНЫЙ, СЕРОПОЗИТИВНЫЙ; ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ [ПО КЛАССИФИКАЦИИ ILAR])

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** (в виде монотерапии не более 2 месяцев) (см. выше, уровень С):

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**

- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия.**

- **Метотрексат (L01BA):**

- в дозе 15-25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно сразу после верификации диагноза:

- при высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С);

- при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);

- в дозе 15-25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно через 1 мес лечения НПВП:

- при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);

- в дозе 15-25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно через 1-2 мес лечения НПВП:

— при средней активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).

• **Лефлуноמיד*** в дозе 0,6 мг/кг/сутки, не выше 20 мг:

—при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);

—при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).

• **При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес:**

—при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза ингибиторы ФНО а (уровень В):

— ингибиторы ФНО (см. выше), или

— абатацепт (L04AA24) по 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом (предпочтительнее при серопозитивном ЮРА).

• **При неэффективности метотрексата или лефлуномида в течение 6 месяцев**

—при низкой активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза ингибиторы ФНО а (см выше, уровень В).

• **Переключение на второй ингибитор ФНО а:**

—неэффективность первого ингибитора ФНО а в течение 4 мес:

высокая или средняя степень активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С);

—неэффективность абатацепта в течение 4 мес (если был назначен в качестве первого генно-инженерного биологического препарата):

высокая активность болезни и наличие факторов неблагоприятного прогноза (уровень D);

—неэффективность абатацепта в течение 6 мес:

высокая или средняя активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень D).

• **Абатацепт** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом:

—при неэффективности ингибитора ФНО а в течение 4 мес:

высокая активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или средняя активность при наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В)

—при неэффективности двух последовательно назначенных ингибиторов ФНО а:

— при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень В), или

— низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).

• **Глюкокортикоиды перорально:**

— при неэффективности всех перечисленных выше противоревматических препаратов в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

ПАУЦИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ (ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ [ПО КЛАССИФИКАЦИИ ILAR])

• **Нестероидные противовоспалительные препараты** (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК):

— Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК) (см. выше, уровень В):

- _ при низкой активности болезни,
- _ при отсутствии контрактур в суставах,
- _ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
- При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 месяцев.

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**

- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**

- **Метотрексат** по 10-15 мг/м² в неделю подкожно или внутримышечно.

- _ Назначение сразу после установления диагноза без предшествующей терапии (НПВП, ГК внутрисуставно) (уровень С):

- _ при высокой активности болезни, при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- _ Назначение сразу после внутрисуставного введения ГК (уровень С):

- _ при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;

- _ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- _ Назначение после повторных внутрисуставных инъекций ГК (уровень С):

- _ при средней активности болезни при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- **Ингибиторы ФНО а**

- _ у пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом, лечившихся сульфасалазином и внутрисуставными инъекциями ГК

- _ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С)

- **При неэффективности метотрексата через 3 месяца** (отсутствие 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов [АКРпеди], при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО а:

- при высокой или средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. выше, уровень С):

- **Переключение на другой ГИБП**

- При неэффективности первого ингибитора ФНО а в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — второй ингибитор ФНО а или абатацепт (см. выше).

- При неэффективности второго ингибитора ФНО а в течение 3 месяцев (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — абатацепт (см. выше).

- При неэффективности абатацепта в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (недостижение стадии неактивной болезни в течение 4-6 мес, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости - ингибиторы ФНО а (см. выше).

УВЕИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЮА

Ювенильный идиопатический олигоартрит (персистирующий, распространенный); полиартрит серонегативный; артрит ассоциированный с энтезитом; псориатический артрит; [по классификации ILAR])

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога

— местное лечение увеита (проводится офтальмологом). **Лечение**

При остром течении увеита:

- форсаж с дексаметазонсодержащими каплями (уровень А):

по 1 капле 6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 неделю) + НПВП-содержащие капли (диклофенак, индометацин) по 1-2 капле 4-6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены. Цель — неактивный увеит.

При подостром и вялотекущем течении увеита (уровень В)

Местная терапия

• инстилляций дексаметазона по 1 капле 2-3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены + инстилляций НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2-3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены. Цель — неактивный увеит (уровень В).

• При неэффективности и при тяжелом пануевите:

— парабульбарные инъекции бетаметазона (по 0,5 мл) 1 раз в 10-14 дней (уровень D):

— осложнения парабульбарных инъекций (повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз, фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм);

— мидриатики короткого действия для профилактики и лечения иридохрусталиковых синехий;

— мидриацил-содержащие капли: по 1-2 капле 2 раза в день в течение 1 мес. При необходимости курс может быть продлен до 2 месяцев;

— при наличии дистрофических изменений — препараты, улучшающие трофику роговицы:

— таурин по 1-2 капле 2 раза в день;

— декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день под веко, на ночь) курсами по 2 месяца, затем 2 мес перерыв, затем повторный курс — 2 месяца.

• При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости — раньше):

— метотрексат 10-15 мг/м²/недели подкожно или внутримышечно (уровень D).

• При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости — раньше) или увеличении степени активности при снижении дозы местных ГК до 3 капель (или появлении новых признаков воспаления или непереносимости):

— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м² 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом или монотерапия (уровень D), или

— инфликсимаб 3-10 мг/кг/введение по схеме 1 раз в 4-8 нед (уровень C), или

— циклоспорин (L04AD) в дозе 3 мг/кг/сутки (уровень D).

• При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше) и/или непереносимости:

— абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме: 0, 2, 4-я неделя, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом (уровень D).

• При неэффективности всех вышеперечисленных лекарственных препаратов:

— ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг в сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения (уровень D).

• При пануевите:

— метотрексат 15 мг/м²/нед подкожно (или внутримышечно) + адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед (уровень D).

• При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца, при необходимости раньше):

— абатацепт (см. выше, уровень D).

• При активном увеите без с₂ставного синдрома:

— метотрексат в дозе 15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно (уровень D);

— местное лечение увеита (см. выше) (уровень В).

- При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца) — адалимумаб (см выше, уровень D).
- При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца) — абатацепт (см выше, уровень D).
- Глюкокортикоиды перорально:
 - при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов — в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения (уровень D).

АРТРИТ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ САКРОИЛЕИТОМ

- **Нестероидные противовоспалительные препараты** (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК) (уровень C):
 - Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК) (см. выше):
 - _ при низкой активности болезни,
 - _ при отсутствии контрактур в суставах,
 - _ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
 - При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 месяцев.
- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**
 - Сульфасалазин (A07EC01) 25-50 мг/кг/сутки, в 2 приема:
 - _ при неэффективности НПВП;
 - _ после первой внутрисуставной инъекции глюкокортикоидов;
 - при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 месяца (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше):**
 - метотрексат 10-15 мг/м²/нед внутримышечно или подкожно.
- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО а (см. выше, уровень C):**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности метотрексата через 6 месяцев (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО а (см. выше, уровень C):**
 - при средней степени активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 месяца (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО а (см. выше, уровень C):**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности сульфасалазина через 6 месяцев (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО а (см. выше, уровень C):**

—при низкой степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:

• **При неэффективности первого ингибитора ФНО а в течение 4 месяцев (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — второй ингибитор ФНО а (см. выше, уровень В):**

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

• **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии тоцилизумаба не проводятся;
- проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

• **Перед проведением инфузии тоцилизумаба:**

- клинический анализ крови:
 - _ при снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов инфузию тоцилизумаба отложить до нормализации показателей;
- биохимический анализ крови:
 - _ при повышении сывороточного уровня аминотрансфераз — инфузию отложить до нормализации показателей.

• **На следующий день после инфузии тоцилизумаба:**

- контроль клинического анализа крови:
 - _ при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ — рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5-10 мкг/кг/введение подкожно 3-5 дней, при необходимости дольше — до восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.

• **В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):**

- наблюдение хирурга;
- плановое введение тоцилизумаба пропустить;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксиклав, цефалоспорины 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно).

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

• **Условия для лечения ритуксимабом:**

- осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
- наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.

• **При назначении ритуксимаба:**

- ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

• **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**

- плановое введение ритуксимаба пропустить;
- компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр;

— исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;

— исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна-Барр).

• В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

— ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14-21 дня;

— кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14-21 дня;

— цефтриаксон 50-100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.

• В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна-Барр вирусной инфекции:

— ацикловир 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или

— ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня;

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2-0,5 г/кг/курс.

• В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2-8 мл/кг с интервалом 1 месяц; если не достигается достаточный уровень

IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.

• В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:

— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5-10 мкг/кг/сутки 3-5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

• В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):

— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5-10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;

— цефтриаксон 50-100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

• В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:

— цефтриаксон 50-100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 57,5 мг/кг/сутки внутривенно.

При неэффективности:

— меропенем 10-20 мг/кг/курс внутривенно;

— цефоперазон + сульбактам 40-80 мг/кг/сутки внутривенно;

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

• В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):

— наблюдение хирурга;

— местная терапия;

— антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).

• В случае инфекции мочевыводящих путей:

— бактериологическое исследование мочи;

- антибактериальные препараты;
- уросептики.

- **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии ритуксимаба не проводятся;
- проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления. *Ведение*

пациента, получающего ингибиторы ФНО а и абатацепт

- **При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО а:**

- при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить, переключить на другой ингибитор ФНО а в соответствии с показаниями;

- при развитии системных аллергических реакций на инъекции адалимумаба или этанерцепта препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО а или абатацепт в соответствии с показаниями;

- при развитии местных инъекционных реакций терапию продолжить под контролем врача-ревматолога.

- **При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:**

- ингибитор ФНО а отменить, назначить абатацепт.

- **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии и инъекции ингибиторов ФНО а и абатацепта не проводить;

- начало терапии ингибиторами ФНО а, абатацептом (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;

- максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед;

- в случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ» ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Пациенты в стадии активной болезни.

Инициация (или коррекция) лечения иммунодепрессантами и/или генно-инженерными биологическими препаратами

- Оценка активности суставного синдрома и активности болезни по критериям АКР, определение индекса функциональной недостаточности по опроснику СНАQ (оценка качества жизни у детей с ювенильными артритами).

- Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).

- Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).

- Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).

- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).

- Клинический анализ мочи — 1 раз в 10 дней.

- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (по показаниям).

- Компьютерная томография органов грудной клетки (перед назначением любого иммунодепрессанта и/или генно-инженерного биологического препарата).

- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Рентгенденситометрия (по показаниям).
- Рентгенологическое исследование суставов (по показаниям).
- Ультразвуковое исследование суставов (по показаниям).
- Консультация офтальмолога (по показаниям).
- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).

• Перед назначением (или сменой) иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических агентов полное обследование на наличие туберкулеза:

- реакция Манту;
- Диаскинтест;
- квантифероновый тест;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

• При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:

- консультация фтизиатра;
- туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.

• При выявлении активного туберкулезного процесса:

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- назначение ГИБП противопоказано;
- метотрексат отменить;
- у пациентов с системным ЮА при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии;
- решение вопроса о назначении метотрексата и ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения ГИБП;
- пациентам с системным артритом назначение тоцилизумаба (ритуксимаба по показаниям);
- пациентам с олиго- и полиартритом без системных проявлений от назначения ингибиторов ФНО а воздержаться;
- назначение абатацепта под контролем фтизиатра.

• В случае туберкулезной инфекции без очага:

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
- лечение метотрексатом в стандартных дозах продолжить;
- решение вопроса о назначении ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения ГИБП;
- у пациентов с олиго- и полиартритом без системных проявлений — назначение растворимых рецепторов к ФНО (этанерцепта) или ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов абатацепта в соответствии с показаниями под контролем фтизиатра.

Пациенты в стадии неактивной болезни, получающие НПВП, ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты

- Анализ эффективности противоревматической терапии по критериям АКРпеди и неактивной болезни по критериям С. Wallace.

- Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще).

- Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще).

- Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).

- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).

- Клинический анализ мочи — 1 раз в 14 дней.

- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *H. Pylori* и морфологической диагностикой

- для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (каждые 6 месяцев, при необходимости — чаще).

- Компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз за госпитализацию (каждые 6 месяцев, при необходимости чаще).

- Реакция Манту, Диаскинтест, квантифероновый тест (каждые 6 мес).

- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).

- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раза за госпитализацию (при необходимости чаще).

- Рентгенденситометрия — 1 раз за госпитализацию (каждые 6 месяцев, при необходимости чаще).

- Рентгенологическое исследование суставов каждые 6 месяцев (при необходимости чаще).

- Ультразвуковое исследование суставов каждые 6 месяцев (при необходимости чаще).

- Консультация офтальмолога — 1 раз в 3 месяца.

- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).

- Решение вопроса об эндопротезировании тазобедренных суставов (по показаниям)

В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели:

- при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5-7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:

- при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы

- иммунодепрессанты отменить на 5-7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ]) — 1 раз в 3 месяца.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни.
- Рентгенологическое исследование (по показаниям КТ), суставов, при необходимости — позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 месяцев.
- При обострении системных проявлений — УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (КТ, МРТ) по показаниям.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО а (адалимумаб, инфликсимаб*, этанерцепт) и абатацепт

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели:
 - при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — пропустить плановое введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) — 1 раз в 3 месяца.
- Непрерывное профессиональное образование
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения заболевания.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).

- В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^7/\text{л}$:

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5×10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3-5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- В случае фебрильной нейтропении:

- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 510 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3-5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;

- назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50-100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом;

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов.

- В случае катаральных явлений, лихорадки:

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);

- назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50-100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;

- при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;

- возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.

- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.

- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.

- Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели.

- При развитии лейкопении и нейтропении (снижение абсолютного числа нейтрофилов

- 1,5×10⁹/л):

- введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора 5 мкг/кг в течение 3-5 дней, при необходимости дольше — до полного восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:

- при повышении сывороточного уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормальных значений пропустить плановое введение препарата;

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию тоцилизумабом;

- возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.

- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

- При появлении кашля без лихорадки и нормальных гематологических показателей:

- компьютерная томография органов грудной клетки для исключения пневмонии;

- при выявлении пневмонии — антибактериальная терапия (амоксиклав или цефтриаксон внутривенно).

- При появлении лихорадки, кашля:

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение, инициировавшее терапию тоцилизумабом.

- Плановая госпитализация — 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.

- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и внесуставных проявлений болезни.

Обследование на туберкулез всех пациентов, получающих противоревматические препараты, иммунодепрессанты и ГИБП

- Проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза — 1 раз в 6 месяцев (в случае, если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию иммунодепрессантом и/или ГИБП):

- при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

- При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;

- наблюдение у фтизиатра;

- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

- В случае туберкулезной инфекции без очага:

- наблюдение у фтизиатра;

- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- контроль через 3 месяца;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- ГИБП отменить;
- решение вопроса о возобновлении терапии принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию ГИБП, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение всех пациентов с ювенильным артритом

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».
- Обучение на дому показано:
 - детям с ювенильным артритом с системным началом;
 - детям с полиартритом и пауциартритом в периоды обострения болезни.
- Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
- Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.
- Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гаммаглобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

ПРОФИЛАКТИКА

Этиология ЮА неизвестна, первичная профилактика не проводится.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При системных вариантах ЮА у 40-50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной ГК-терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность.

У всех детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮА прогноз неблагоприятный. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилоартрит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Смертность при ЮА невысока. Большинство летальных исходов связаны с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ЮА, нередко возникающих в результате длительной глюкокортикоидной терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

• Не зарегистрирован по показанию «Ювенильный идиопатический артрит». Назначение по жизненным показаниям — с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. – Под редакцией акад. А.А. Баранова, М., 2015. – 35 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Москва: ПедитатрЪ. 2013.
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12: 37-56.
4. Артриты у детей: учебно-методическое пособие под редакцией И.М. Воронцова, Спб., 2000. – 42 с.
5. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:1163-72.
6. Amor B., Dougados M., Listrat V. et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*. 1995; 62: 10-5.
7. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 465-82.
8. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders. 2011.
9. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1218-27.
10. Hafner R. Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1987; 135: 41-6.
11. Horneff G., Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: S131-138.
12. Hussein A., Abdul-Khaliq H., von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur JPediatr*. 1989; 148: 513-7.
13. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 56-9.
14. Marzan K.A.B., Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;

38: 355-72.

13. Otten M.H., Anink J., Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1806-12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991.

14. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.

15. Sandborg C., Mellins E.D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2439-40.

16. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 929-36.

17. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2012-21.

ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ

ГБОУ ВПО «СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ»

Медицинский институт
Кафедра детских болезней

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ПЕДИАТРИИ

Учебно-методическое пособие

Часть I

Сургут
Издательский центр СурГУ
2013

УДК 616-053.2(072)

ББК 57.3я73

С 414

Печатается по решению
редакционно-издательского совета СурГУ

Авторы:

В.В. Мещеряков, Л.А. Болотская, В.М. Олехнович,
Я.В. Гириш, А.А. Тепляков, Г.Н. Куярова

Рецензенты:

зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической
педиатрии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская
академия Минсоцразвития» проф. д.м.н. **О.В. Антонов**;
проф. кафедры факультетской хирургии МИ ГБОУ ВПО
«Сургутский государственный университет ХМАО – Югры» д.м.н.
О.А. Мальков

Ситуационные задачи по педиатрии : учеб.-метод. посо-
С 414 бие / В. В. Мещеряков [и др.] ; Сургут. гос. ун-т ХМАО –
Югры. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2013. – Ч. I. – 37 с.

УДК 616-053.2(072)
ББК 57.3я73

© ГБОУ ВПО «Сургутский государственный
университет ХМАО – Югры», 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Болезни органов дыхания	4
Болезни сердечно-сосудистой системы	12
Болезни суставов и соединительной ткани	18
Аллергические заболевания	23
Болезни органов мочевого выделения	29

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Задача 1

Мальчик Л., 8 месяцев, направлен в стационар в связи с фебрильной лихорадкой до 39,8 °С и выраженным возбуждением.

Из анамнеза известно, что ребенок заболел остро 2 дня назад, когда появились катаральные явления со стороны носоглотки, отмечался подъем температуры тела до 37,4–37,7 °С, появилась вялость, ребенок стал отказываться от еды и питья. В доме старшая сестра больна ОРВИ. На 3-и сутки от начала заболевания температура тела повысилась до 39,8 °С.

При осмотре врачом «скорой помощи» отмечаются бледность кожи, резкое возбуждение ребенка, конечности холодные; на осмотр реагирует негативно. Из носа слизистые выделения, зев ярко гиперемирован, разрыхлен, налетов нет. ЧД – 54 в мин., дыхание частое и глубокое. Над всей поверхностью легких перкуторно – звук легочный, аускультативно дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, хрипы в легких не выслушиваются. Визуально область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая – на 0,5 см снаружи от правой парастеральной линии, верхняя – II ребро, левая – на 1,0 см снаружи от левой средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены, ЧСС – 138 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень +2 см ниже реберной дуги. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявляется. Стул, мочеиспускание не нарушены. После введения литической смеси внутримышечно (50 % анальгин 0,3 мл + 1 % димедрол 0,5 мл) температура не снизилась. Ребенок доставлен в приемное отделение детского стационара, откуда направлен в палату интенсивной терапии.

Гемограмма: гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,83, лейкоциты $4,8 \times 10^9/л$ палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 22 %, эозинофилы 1 %, лимфоциты 66 %, моноциты 7 %, СОЭ 11 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, удельный вес 1 010, белок – нет, глюкоза – нет, эпителий плоский – немного, лейкоциты 0–1 в п/з, эритроциты – нет, цилиндры – нет, слизь – немного.

Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л, мочевины 4,7 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, АЛТ 23 Ед/л (норма до 40), АСТ 19 Ед/л (норма до 40), серомукоид 0,180 (норма до 0,200).

Задание

1. Укажите ведущие синдромы.
2. Обоснуйте предположительную этиологию заболевания.
3. Особенности неотложной помощи. Правильная ли тактика врача скорой помощи?
4. Какие Вы предполагаете отклонения в газовом составе артериализованной (капиллярной) крови и какова причина?
5. План ведения ребенка в палате интенсивной терапии.
6. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
7. План ведения в поликлинике после выписки из стационара.

Этапы ответа

1. Гипертермический и гипервентиляционный синдромы.
2. Лекопения и относительный лимфоцитоз, заболевание после контакта с больными ОРВИ свидетельствуют о вирусной природе болезни.
3. Назначение НПВС при гипертермическом синдроме недостаточно. Следует дополнительно назначить преднизолон 1–3 мг/кг парентерально, сосудорасширяющие (папаверин или ношпа), физические методы охлаждения.
4. Газовый алкалоз вследствие гипервентиляционного синдрома.
5. Нейровегетативная блокада (дроперидол или аминазин), преднизолон парентерально 1–5 мг/кг в сутки, сосудорасширяющие, физические методы охлаждения. Оральная регидратация. Антибиотики не показаны.
6. Ограничение контактов с больными ОРВИ, прививки через 2 недели после выздоровления.
7. Консультация невролога. Медицинский отвод от прививок на 2 недели.

Задача 2

Больной В., 2 года 8 месяцев, поступил в приемное отделение с жалобами на кашель, повышение температуры до 37,5 °С, одышку.

Анамнез заболевания: болен в течение 3 дней, когда на фоне повышения температуры до 37,8 °С появился сухой кашель и насморк. Мама лечила ребенка самостоятельно (жаропонижающие препараты и отхаркивающие травы). Через два дня состояние его ухудшилось, появилась выраженная одышка, свистящее дыхание, беспокойство, в связи с чем родители обратились к врачу. Подобные эпизоды одышки на фоне ОРВИ регистрировались ранее 3 раза.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 1-й половины. Роды срочные, с массой 3 200 г, длиной тела 51 см. Рос и развивался соответственно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Профилактические прививки проведены по графику. Родители практически здоровы. Объективно состояние средней тяжести. Ребенок возбужден. Кожные покровы чистые, температура тела 37,2 °С. Цианоз носогубного треугольника, гиперемия зева. Грудная клетка вздутой формы, заметно участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Дыхание свистящее, с удлиненным выдохом, перкуторный звук с тимпаническим оттенком, ЧД – 50 в мин. Аускультативно на фоне удлиненного выдоха выслушиваются диффузные сухие свистящие хрипы с обеих сторон. Границы сердца не расширены, тоны ритмичные, приглушенные, до 140 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Стул оформлен, регулярный, диурез свободный.

Гемограмма: эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $3,8 \times 10^9/л$, эозинофилы 2 %, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 29 %, лимфоциты 61 %, моноциты 5 %, СОЭ 15 мм/час.

Рентгенограмма органов грудной клетки: отмечается повышение прозрачности легочной ткани, диффузное усиление бронхо-сосудистого рисунка.

Задание

1. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените данные гемограммы.
3. Оцените результаты рентгенограммы.
4. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
5. Назначьте лечение.
6. Укажите прогноз заболевания.
7. Составьте план диспансерного наблюдения.

Эталон ответа

1. Бронхообструктивный синдром.
2. Лейкопения и относительный лимфоцитоз свидетельствуют о вирусной природе заболевания.
3. Данные рентгенограммы свидетельствуют о наличии эмфиземы.

4. Острый обструктивный бронхит: острое начало, диффузные аускультативные изменения в легких, экспираторная одышка, отсутствие очаговых теней на рентгенограмме, признаки вирусной инфекции по гемограмме.

5. Госпитализация (ДН-2 у ребенка раннего возраста), небулайзерные ингаляции с Беродуалом 1 капля/кг 3 раза в день + 2,5 мг Будесонида 2 раза в сутки. При отсутствии эффекта – дополнительно преднизолон 1–3 мг/кг в сутки парентерально, оксигенотерапия через маску.

6. Благоприятный. Однако существует угроза формирования бронхиальной астмы.

7. Учитывая 4-й эпизод бронхообструкции при вирусной инфекции, показана базисная терапия Будесонидом 2,5 мг 2 раза в день на 1–3 месяца. Кровь на общий IgE. Прививки через 1 месяц после выздоровления.

Задача 3

Больная И., 1 год 2 месяца, поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на мучительный кашель, повышение температуры до 37,5 °С, одышку, плохую прибавку в весе, обильный стул (частый, с жирным блеском, зловонный).

Анамнез заболевания: ребенок болен с первых дней жизни, отмечалось срыгивание после каждого кормления, частый жидкий стул с зеленой, неприятным запахом, с каплями жира. Отмечалась плохая прибавка в массе, несмотря на хороший аппетит. С 5 месяцев девочка стала болеть частыми бронхитами, перенесла пневмонию с затяжным течением. Мама отмечает соленый вкус при поцелуе ребенка.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1-й половины, роды 2-е, срочные, с массой тела 3 300 г, длиной 50 см. Первый ребенок умер в возрасте 1 месяца от пневмонии. БЦЖ сделана в роддоме, остальные прививки не сделаны из-за частой заболеваемости ребенка ОРВИ. Родители здоровы.

Объективные данные: состояние тяжелое, отмечается сухой мучительный кашель. Девочка пониженного питания (вес в настоящее время 8 200 г). Тургор тканей и эластичность подкожно-жировой клетчатки снижены. Кожные покровы бледные, с выраженным цианозом носогубного треугольника. Грудная клетка бочкообразной формы. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура. Перку-

торно над легкими тимпанит, аускультативно на фоне жесткого дыхания масса сухих проводных и влажных мелкопузырчатых хрипов, крепитация. ЧД — 45 в мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, тахикардия, ЧСС — 92–96 уд./мин. Живот вздут, печень +3 см, селезенка не пальпируется. Стул частый, зловонный, с жирным блеском.

Гемограмма: эритроциты $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $12,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 6 %, сегментоядерные 50 %, лимфоциты 38 %, моноциты 6 %, СОЭ 28 мм/час.

Копрология кала: нейтральный жир + + +.

Анализ пота на хлориды: хлор пота 90 мэкв/л.

Рентгенограмма грудной клетки: повышена пневматизация легочной ткани, ателектазы 2,4 сегментов справа. Корни легких фиброзно изменены.

Задание

1. О каком заболевании следует думать в данном случае?
2. Обоснуйте диагноз.
3. Какое исследование необходимо провести для подтверждения диагноза?
4. Составьте план лечения.
5. Составьте план диспансерного наблюдения.

Эталон ответа

1. Муковисцидоз.
2. Типичные клинические проявления (синдром мальабсорбции с рождения с преимущественным нарушением переваривания жиров) рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей, типичный приступообразный непродуктивный кашель, гипотрофия при хорошем аппетите), стеаторея в копрограмме, увеличение концентрации хлоридов пота.
3. Диагностика мутации гена муковисцидоза методом ПЦР или ДНК-зондовой диагностики.
4. Панкреатин в виде минимикросфер на каждое кормление с эмпирическим подбором доз до исчезновения стеатореи и урежения дефекаций до 1–2 в сутки. Дорназа-альфа в ингаляциях через небулайзер 2,5 мг 1 раз в сутки. Ингаляции с Беродуалом по 1 капле/кг на ингаляцию +2 мл физраствора 3–4 раза в сутки через небулайзер. Антибиотики широкого спектра парентерально (цефалоспорины 3–4

поколения + амикацин) на 2–3 недели под контролем бакпосева мокроты. Ацетилцистеин внутрь 50 мг 2–3 раза в день.

5. Наблюдение у медицинского генетика, пульмонолога. Курсы антибиотиков внутривенно не реже 4 раз в год, постоянные ингаляции Дорназы-альфа в указанной выше дозе, постуральный дренаж и вибрационный массаж ежедневно. Подобранную дозу панкреатина в виде минимикросфер принимать постоянно.

Задача 4

Больной А., 4,5 лет, поступил в отделение с жалобами матери на повышение температуры до 39 °С, влажный кашель, стонущее дыхание, снижение аппетита, вялость.

Ребенок заболел остро 5 дней назад, повысилась температура до 38,5–39 °С, которая снижалась после жаропонижающих средств, на очень короткое время; сухой кашель, потеря аппетита, возбуждение. Лечение проводилось в амбулаторных условиях таблетками парацетамола и феноксиметилпенициллина. В последние 2 дня состояние мальчика значительно ухудшилось: появилось стонущее дыхание, ребенок стал адинамичным, нарушился сон.

Анамнез жизни без особенностей. Объективно: при поступлении состояние ребенка очень тяжелое. Температура 39,5 °С. Влажный кашель, стонущее дыхание. Отмечается бледность кожных покровов, мраморность, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, пастозность стоп. Тургор мягких тканей снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание учащено, ЧД — до 54 в мин. с участием вспомогательной мускулатуры. Перкуторно над легкими укорочение перкуторного звука справа в подлопаточной области. Аускультативно: на фоне диффузных разнокалиберных влажных хрипов, справа дыхание ослабленное, отмечается крепитация. Границы сердца расширены, тоны приглушены, ЧСС — до 150 в мин., короткий систолический шум. Живот мягкий, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочевыпускание урежено. Стул не нарушен. Ребенок посещает детский сад.

Гемограмма: эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $13,5 \times 10^9/л$, эозинофилы 1 %, палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 55 %, лимфоциты 40 %, моноциты 10 %, СОЭ 35 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 66 г/л, билирубин 10 мкмоль/л, тимоловая проба 2 ед.

Рентгенограмма грудной клетки: усиление сосудистого рисунка, очаговая инфильтрация легочной ткани в S₈ справа. Сердце расширено в поперечнике.

Задание

1. Обоснуйте диагноз.
2. Оцените гемограмму.
3. С чем надо дифференцировать изменения на рентгенограмме? Каким образом?
4. Назначить лечение.
5. Критерии выздоровления.
6. План ведения в поликлинике после выздоровления.

Эталон ответа

1. Острое начало, фебрильная лихорадка, одышка, локальная физикальная симптоматика (локальные ослабление дыхания и крепитация), лейкоцитоз со сдвигом влево; очаговое затемнение на рентгенограмме, соответствующее границам S₈, свидетельствуют о наличии внебольничной сегментарной (S₈) пневмонии, ДН-2.

2. Нейтрофильный сдвиг влево на фоне лейкоцитоза косвенно свидетельствует о бактериальной природе заболевания.

3. С ателектазом S₈. Ателектаз встречается при тяжелой бронхообструкции, клиника которой нет. Бронхообструкция встречается при преимущественно вирусной инфекции, а по анализу крови – бактериальная природа заболевания. При бронхообструкции чаще ателектазы встречаются в области верхушки правого легкого.

4. Учитывая ДН-2 и интоксикацию, показана госпитализация. Антибиотик: амоксициллина клавуланат (ребенок посещает детский сад) парентерально. Детоксикация: обильное питье. Жаропонижающие. Через 3–4 дня – муколитики и отхаркивающие.

5. Нормальная температура, отсутствие ДН, исчезновение локальных и диффузных физикальных изменений в легких, нормальная гемограмма, исчезновение инфильтрации на рентгенограмме.

6. Прививки через 1 месяц. В детский сад через 1 неделю после выздоровления. Оздоровление в условиях отделения восстановительного лечения поликлиники.

Задача 5

Ребенок 5 месяцев. Девочка от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов. Масса тела при рождении 3 200 г, длина 50 см. Закричала сразу, к груди приложена на 1-е сутки, выписана из роддома на 6-е сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. В возрасте 1 месяца из-за гипогалактии у матери стала получать адаптированные смеси. С 1,5 месяцев на искусственном вскармливании. С этого времени прибавляла в массе больше нормы. Семейный анамнез: у матери – пищевая и лекарственная аллергия, отец практически здоров.

Ребенок в 3 месяца перенес ОРВИ, протекавшую с небольшим повышением температуры, серозным выделением из носа. Лечение симптоматическое. Настоящее заболевание началось остро с подъема температуры до 38 °С. На следующий день состояние резко ухудшилось: появились пароксизмальный кашель, одышка с затрудненным свистящим дыханием.

При осмотре состояние тяжелое. Отмечается вздутие уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, периоральный цианоз. ЧД – 60 в мин. Перкуторно: над легкими легочный звук с коробочным оттенком. аускультативно: масса мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов. Границы сердца: правая – на 0,5 см кнутри от правого края грудины, левая – на 0,5 см кнутри от левой средне-ключичной линии. Тоны сердца несколько приглушены. ЧСС – 140 уд./мин. Температура тела 38,6 °С. Живот несколько вздут, при пальпации безболезненный. Печень +2 см из-под правого подреберья. Стул был 2 раза, кашицеобразный, желтый, без патологических примесей.

Гемограмма: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1 %, сегментоядерные 30 %, эозинофилы 3 %, лимфоциты 58 %, моноциты 8 %, СОЭ 5 мм/час.

Рентгенограмма грудной клетки: отмечается повышенная прозрачность легочных полей, особенно на периферии, низкое стояние диафрагмы.

Задание

1. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
4. Проведите дифференциальный диагноз.
5. Укажите наиболее вероятную этиологию заболевания.

6. Назначьте лечение.
7. Составьте план диспансерного наблюдения.

Этапы ответа

1. ДН.
2. В анализе крови лейкопения и моноцитоз. На рентгенограмме признаки острой эмфиземы.
3. Острое начало, диффузные мелкопузырчатые и хрипящие хрипы, ДН, отсутствие очаговой симптоматики физикально, отсутствие инфильтративных и очаговых теней на рентгенограмме свидетельствуют о наличии острого бронхолита. Наличие одышки в покое – ДН 2-й степени.
4. С пневмонией: нет очаговой симптоматики, нет очаговых теней на рентгенограмме, гемограмма в пользу вирусной инфекции, а не бактериальной.
5. РС-инфекция.
6. Госпитализация в палату интенсивной терапии; О2-терапия через маску; ингаляции через небулайзер с 0,25 мг будесонида 2 раза в сутки и беродуал 1 капля/кг + 2 мл физраствора на ингаляцию 3 раза в день. При отсутствии эффекта дополнительно преднизолон 1–3 мг/кг в сутки. Парентерально. При фебрильной температуре более 5 суток, появлении вторичной волны лихорадки, появлении сдвига лейкоформулы влево – антибиотики (цефалоспорины 2-3 поколения или амоксициллина клавуланат парентерально).
7. Медицинский отвод от прививок на 1 месяц. Ограничение контактов с больными ОРВИ. Угрожаем по формированию бронхиальной астмы при повторных эпизодах вирусной инфекции с бронхиальной обструкцией ввиду неблагоприятного аллергофона. Исследовать общий IgE через 1 месяц после выздоровления.

БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Задача 6

Мальчик К., 11 месяцев, поступил в стационар с жалобами на отставание в физическом развитии (масса тела 7,0 кг), наличие одышки и цианоза, которые усиливаются при физическом или эмоциональном напряжении. Из анамнеза известно, что недостаточная

прибавка в массе тела отмечается с 2-месячного возраста, при кормлении отмечалась быстрая утомляемость.

При осмотре: кожные покровы и слизистые оболочки с цианотичным оттенком. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости: левая – по левой среднеключичной линии, правая – по правой парастернальной линии, верхняя – II межреберье. Тоны сердца удовлетворительной громкости, ЧСС – 140 уд./мин. ЧД – 40 в мин. Интенсивный продолжительный систолический шум жесткого тембра с эпицентрами в III–IV межреберье на грудной и во II межреберье слева. В легких пузырьное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. При беспокойстве у ребенка периодически резко нарастает одышка и усиливается цианоз.

Гемограмма: гематокрит 49 % (норма 31–47 %), гемоглобин 170 г/л, эритроциты $5,4 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,91, лейкоциты $6,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 26 %, эозинофилы 1 %, лимфоциты 64 %, моноциты 6 %, СОЭ 2 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, удельный вес 1 004, белок – отсутствует, глюкоза – нет, эпителий плоский – немного, лейкоциты 0–1 в п/з, эритроциты – нет, цилиндры – нет, слизь – немного.

Биохимический анализ крови: общий белок 69 г/л, мочевины 5,1 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, калий 4,8 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л, АлТ 23 Ед/л (норма – до 40), АсТ 19 Ед/л (норма до 40), серомукоид 0,180 (норма до 0,200).

Кислотно-основное состояние крови: pO_2 62 мм рт.ст. (норма 80–100), pCO_2 50 мм рт.ст. (норма 36–40), pH 7,29, BE – 8,5 ммоль/д (норма $\pm 2,5$).

Задание

1. О каком заболевании следует думать?
2. Какие исследования следует провести для уточнения диагноза?
3. С чем связан цианоз и изменения газового состава крови?
4. Что представляют собой периодически возникающие состояния с нарастанием одышки и цианоза?
5. Как оказать неотложную помощь при этих состояниях и предупредить их развитие?
6. Существуют ли методы радикального лечения при этом заболевании?

Эталон ответа

1. ВПС синего типа – болезнь Фалло.
2. Эхокардиография с доплерографией, рентгенограмма органов грудной клетки.
3. Право-левый сбросом.
4. Гипоксемические кризы связаны с тетаническим спазмом выходящей части правого желудочка.
5. Успокоить ребенка, при необходимости – медикаментозная седация (транквилизаторы), О₂-терапия, обзидан, гемодилюция. Для профилактики кризов – поддерживающая доза обзидана 0,1–0,5 мг/кг в сутки.
6. Оперативное лечение.

Задача 7

Больная Н., 13 лет, поступает с жалобами на быструю утомляемость, головные боли, головокружения, колющие боли в сердце, плохую переносимость транспорта и душных помещений, чувство нехватки воздуха, ощущение перебоев в работе сердца.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Дистальный гипергидроз. Дермографизм красный. Удовлетворительного питания. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно ясный легочный звук. Дыхание везикулярное. Область сердца не изменена. Пульс удовлетворительного наполнения. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца звучные. Мягкий систолический шум на верхушке. ЧСС – 60 уд./мин. В положении лежа выслушиваются экстрасистолы с частотой 8 в мин. В положении стоя и после физической нагрузки (20 приседаний) экстрасистолы не регистрируются. АД – 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

Гемограмма: эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л; лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, эозинофилы 4 %, нейтрофилы 58 %, лимфоциты 30 %, моноциты 8 %, СОЭ 8 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 016, реакция кислая, белок отр., лейкоциты 2–4 в поле зрения.

ЭКГ: на фоне синусовой брадикардии 45–60 в мин. регистрируются вентрикулярные экстрасистолы. ЭОС не отклонена, в положении стоя экстрасистолы не регистрируются, ЧСС – 70–75 уд./мин.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, сократительная способность миокарда сохранена.

Задание

1. Обоснуйте диагноз.
2. Какова природа аритмии?
3. С чем связано исчезновение экстрасистол в вертикальном положении?
4. Какое исследование необходимо провести для уточнения диагноза?
5. Составьте план лечения и наблюдения в поликлинике.

Эталон ответа

1. Вегетодистония по ваготоническому типу. Вагус-зависимая экстрасистолия.
2. Дисфункция вегетативной нервной системы.
3. Подавлением вагусной иннервации за счет активации симпатической нервной системы.
4. Базальная оценка вегетативного статуса по Вейну в модификации Н.А. Белоконов, атропиновая проба.
5. Физическая культура в подготовительной группе, биостимуляторы, физиолечение, иглотерапия.

Задача 8

Больной Р., 1 год 3 месяца, поступил в отделение с жалобами матери на одышку, беспокойство, утомляемость, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что мальчик от 2-й беременности и родов, протекавших физиологически. Развивался 10 месяцев по возрасту. Ходит с 9 месяцев, в весе прибавлял хорошо. Всегда был подвижен, активен. В возрасте 1 года 2 месяцев перенес ОРВИ. Заболевание сопровождалось умеренно выраженными катаральными явлениями в течение 5 дней (насморк, кашель), в это же время отмечался жидкий стул, температура 37,2–37,5 °С в течение 2 дней. С этого времени мальчик стал вялым, периодически отмечалась рвота, преимущественно по ночам возникали приступы беспокойства, влажного кашля. Быстро стал уставать. Значительно снизился аппетит. Обращались к врачу, состояние расценено как астенический синдром. В общем анализе крови: гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 43 %, эозинофилы 1 %, базофилы 1 %, моноциты 3 %, лимфоциты 40 %, СОЭ 11 мм. С диагнозом «железодефицитная анемия» ребенок госпитализирован.

При поступлении состояние тяжелое. Выражены вялость, адинамия, аппетит отсутствует. Кожа бледная, цианоз носогубного треугольника. Пастозность голеней и стоп. В легких жестковатое дыхание, в нижних отделах – влажные хрипы. ЧД – 60 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до передней подмышечной линии. Тоны глухие, систолический шум на верхушке, ЧСС – 160 уд./мин. Печень +7 см по правой средне-ключичной линии, селезенка +2 см. Мочится мало, стул оформлен.

Гемограмма: гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $6,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 48 %, эозинофилы 1 %, базофилы 1 %, лимфоциты 40 %, моноциты 8 %, СОЭ 10 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 015, белок и глюкоза отсутствуют, лейкоциты 1–2 в п/з, эритроциты – отсутствуют.

Задание

1. О каком заболевании идет речь?
2. Выделите ведущий синдром.
3. Какова предположительная этиология заболевания?
4. Что необходимо для подтверждения диагноза?
5. Каковы принципы терапии?

Эталон ответа

1. Инфекционный кардит.
2. НК 2-а.
3. Предшествующие признаки кишечной инфекции с дальнейшим вовлечением сердца чаще встречаются при энтеровирусной инфекции.
4. ЭКГ, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, КФК, ЛДГ.
5. Диуретики (фуросемид), ингибиторы АПФ (каптоприл), стероиды (преднизолон), кардиометаболиты.

Задача 9

Больной П., 6 месяцев, поступает с жалобами на одышку, кашель, задержку физического развития затруднения при кормлении ребенка грудным молоком (во время сосания появляется одышка, цианоз носогубного треугольника, ребенок отказывается от груди). Шум в области сердца впервые выслушан в роддоме. Ребенок от 1-й беременности. В 1-м триместре мама дважды болела острым брон-

хитом, по поводу чего принимала антибиотики. Роды срочные, физиологические. Вес при рождении 3 400 г. С рождения на грудном вскармливании. Дважды болела пневмонией с затяжным течением.

Объективно: состояние тяжелое. Кожные покровы чистые, бледные. Подкожно-жировой слой истощен. Грудная клетка деформирована по типу «сердечного горба». Одышка с участием вспомогательной мускулатуры. ЧД – 56 в мин. Над задненижними отделами легких с обеих сторон укорочение перкуторного звука, ослабленное дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация. Верхушечный толчок усилен, смещен влево. Границы сердечной тупости: левая – по передней подмышечной линии, правая – 2 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – II межреберье. Усиление и раздвоение II тона над легочной артерией. Грубый интенсивный систолический шум с эпицентром на груди на уровне 4-го межреберья, проводится за пределы сердечной области и на спину. ЧСС – 154 уд./мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Пальпируется край селезенки.

Гемограмма: эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 116 г/л, лейкоциты $12,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2 %, нейтрофилы 52 %, лимфоциты 38 %, моноциты 8 %, СОЭ 26 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 012, реакция кислая, белок следы, L 4–2–2 в п/з, эритроц. отр.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 160 в мин. ЭОС отклонена вправо. Признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков, правого предсердия.

ЭхоКГ: расширение полостей всех отделов сердца. Расширение легочной артерии. Прерывание эхосигнала в области мембранозной части межжелудочковой перегородки 1 см.

Рентгенограмма органов грудной клетки: легочной рисунок резко обогащен за счет сосудисто-интерстициального компонента. Сердечная тень значительно расширена в поперечнике за счет увеличения левых и правых отделов. Выбухание дуги легочной артерии.

Задание

1. Поставьте диагноз.
2. Чем обусловлены усиление и раздвоение 2-го тона на легочной артерии, выбухание дуги легочной артерии и усиление легочного рисунка на рентгенограмме?
3. Чем обусловлена склонность к заболеваниям легких у этого ребенка?

4. Почему при этой форме заболевания нет выраженного диффузного цианоза?

5. Назначьте лечение.

Эталон ответа

1. ВПС: дефект межжелудочковой перегородки в мембранозной части, НК 2-а.

2. Легочной гипертензией.

3. Гипераолиемией малого круга.

4. При данном виде ВПС имеет место лево-правый сброс, а не право-левый.

5. Диуретики (фуросемид), ингибиторы АПФ (каптоприл), ограничение жидкости (1/3 от потребности), оперативное лечение после купирования явлений НК.

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Задача 10

Больной И., 12 лет, поступил в стационар с жалобами на слабость, утомляемость, субфебрильную температуру.

Анамнез заболевания: 2 года назад перенес ревматическую атаку с полиартритом, поражением митрального клапана, следствием чего было формирование недостаточности митрального клапана. Настоящее ухудшение состояния наступило после переохлаждения.

При поступлении обращает на себя внимание бледность, одышка, ЧД – до 26 в мин. в покое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. При пальпации: верхушечный толчок разлитой и усиленный, расположен в IV–V межреберье на 2 см снаружи от левой средне-ключичной линии. В области IV–V межреберья слева определяется систолическое дрожание. Границы сердца при перкуссии: правая – по правому краю грудины, верхняя – во II межреберье, левая – на 2 см снаружи от средне-ключичной линии. При аускультации на верхушке сердца выслушивается дующий систолический шум, связанный с I тоном и занимающий 2/3 систолы; шум проводится в подмышечную область и на спину, сохраняется в положении стоя и усиливается в положении на левом боку. В V точке выслушивается диастолический шум.

ЧСС – 100 уд./мин. АД – 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +3 см из-под края реберной дуги.

Гемограмма: гемоглобин 115 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $10,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 54 %, эозинофилы 3 %, лимфоциты 36 %, моноциты 3 %, СОЭ 35 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 015, белок – следы, лейкоциты 2–3 в п/з, эритроциты отсутствуют.

ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца влево, интервал PQ 0,16 мм, признаки перегрузки левого желудочка и левого предсердия. Признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка.

Задание

1. Перечислите все клинические синдромы. При каких заболеваниях они встречаются. Укажите ведущий синдром.

2. Объясните патогенез выявленных синдромов при данном заболевании.

3. Какие еще обследования необходимо провести больному?

4. Какие морфологические изменения определяют остроту течения процесса?

5. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз по классификации.

6. Определите план дальнейшего ведения пациента.

Эталон ответа

1. Астенический, вегетативный, суставной, сердечно-сосудистых изменений.

2. Патогенез определяется нарушением гемодинамики, связанной с поражением митрального клапана.

3. ЭхоКГ, ФКГ, функциональные пробы (Шалкова).

Биохимический анализ крови: РФ, СРБ, протеинограмма, иммуноглобулины.

4. Выраженность фазы экссудации определяют остроту процесса.

5. Ревматизм II, активность II–III степени; ревмокардит возвратный, недостаточность митрального клапана, недостаточность аортального клапана, острое течение, СН IIa стадии.

6. Стационар, реабилитация (санаторий, ЛФК, физиотерапия), поликлиника. Врач педиатр, детский ревматолог, «Д» наблюдение.

Задача 11

Больной О., 13 лет, поступил в отделение повторно для проведения комплексной терапии.

Из анамнеза известно, что заболевание началось в 3-летнем возрасте, когда после перенесенного гриппа мальчик стал хромать, как оказалось при осмотре, из-за поражения коленного сустава. Сустав был шаровидной формы, горячий на ощупь, отмечалось ограничение объема движений. В дальнейшем отмечалось вовлечение других суставов в патологический процесс. Практически постоянно ребенок получал нестероидные противовоспалительные препараты, на этом фоне отмечались периоды ремиссии продолжительностью до 10–12 месяцев, однако заболевание постепенно прогрессировало. В периоды обострения больной предъявлял жалобы на утреннюю скованность.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Деформация проксимальных межфаланговых, лучезапястных, локтевых суставов, ограничение движений в правом тазобедренном суставе. В легких хрипов нет. Границы сердца: правая – по правому краю грудины, верхняя – по III ребру, левая – на 1 см внутри от левой средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, звучные, шумов нет.

Гемограмма: гемоглобин 108 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $15,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 44 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 47 %, моноциты 3 %, СОЭ 46 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 014, белок 0,06 %, лейкоциты 2–3 в п/з, эритроциты отсутствуют.

Биохимический анализ крови: общий белок 83 г/л, альбумины 48 %, глобулины: альфа1-глобулины 11 %, альфа2-глобулины 10 %, бета-глобулины 5 %, гамма-глобулины 26 %, серомукоид 0,8, АлТ 32 ЕД/л, АсТ 25 ЕД/л, мочевины 4,5 ммоль/л.

Рентгенограмма кистей: эпифизарный остеопороз, сужение суставных щелей, единичные узлы суставных поверхностей.

Задание

1. Перечислите имеющиеся синдромы. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз по классификации.

4. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
5. Консультации каких специалистов необходимы при данном заболевании?
6. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз в дебюте болезни?

Эталон ответа

1. Синдром артрита, деформации суставов, сердечно-сосудистых изменений.
2. *Общий анализ крови:* анемия, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ.
Общий анализ мочи: протеинурия.
Биохимический анализ крови: увеличение гамма-глобулинов, серомукоид.
Рентгенограмма: остеопороз, сужение суставных щелей, единичные узлы суставных поверхностей.
3. Ювенильный ревматоидный артрит, полиартрикулярный вариант, РФ +/–, средняя степень активности, 2-я стадия рентгенологических изменений, 2-й класс функциональной активности суставов.
4. УЗИ суставов, ЭКГ, ЭхоКГ.
5. Кардиолог.
6. Гемофилия.

Задача 12

Девочка З., 13 лет, поступила на обследование с жалобами на полиартралгию в течение последних 4-х месяцев, длительный субфебрилитет, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания: начало данного заболевания связывают с перенесенной ОРВИ, протекавшей с высокой лихорадкой. Уже на фоне сохраняющегося субфебрилитета девочка отдыхала летом в Крыму, после чего указанные жалобы усилились.

Из анамнеза жизни известно, что до настоящего заболевания ребенок рос и развивался нормально, болел 2–3 раза в год простудными заболеваниями, протекавшими относительно нетяжело.

При поступлении состояние средней тяжести. Больная правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные. Отмечаются бледно окрашенные эритематозно-дескваматозные элементы на лице, преимущественно на щеках и переносице. Имеются изменения суставов в виде припухлости и

умеренной болезненности лучезапястных, локтевых и голеностопных суставов. Подмышечные, задние шейные и кубитальные лимфоузлы умеренно увеличены. В легких перкуторный звук легочный, дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, верхняя – по III ребру, левая – на 1 см внутри от левой средне-ключичной линии. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, мочеиспускание не нарушено.

Гемограмма: гемоглобин 100 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, лейкоциты $1,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 62 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 31 %, моноциты 3 %, СОЭ 50 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1 012, белок 0,33 %, лейкоциты 3–4 в п/з, эритроциты 20–25 в п/з.

Биохимический анализ крови: общий белок 83 г/л, альбумины 46 %, глобулины: альфа1 – 5 %, альфа2 – 12 %, бета – 5 %, гамма 32 %, серомукоид 0,8, АЛТ 32 Ед/л, АСТ 25 Ед/л, мочевины 4,5 ммоль/л, креатинин 98 ммоль/л.

Проба Зимницкого: удельный вес 1 006–1 014, дневной диурез – 320, ночной диурез – 460 мл.

Задание

1. Перечислите имеющиеся синдромы. При каких заболеваниях они встречаются. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз по классификации.
4. Назовите маркеры диффузных заболеваний, специфичные для СКВ.
5. Перечислите диагностические критерии данного заболевания.
6. Какие факторы в дебюте заболевания явились провоцирующими?
7. Какие дополнительные обследования необходимы для подтверждения диагноза?
8. Назначьте лечение.

Эталон ответа

1. Синдром лихорадки, полиартрита, астено-невротический синдром, кожный синдром, полилимфаденопатия, сердечно-сосудистых изменений. При системной склеродермии, дерматомиозите.

2. **Общий анализ крови:** анемия, тромбоцитопения, лейкопения, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, эритроцитурия.

Биохимический анализ крови: увеличение серомукоида, гипергаммаглобулинемия.

Проба Зимницкого: никтурия.

3. Системная красная волчанка, подострое течение, умеренная степень активности.

4. АТ к ДНК, АГ к ядерному АГ, ЛЕ-клетки.

5. Кожный синдром, суставной, поражение сердца, почек, полилимфаденопатия.

6. Инсоляция, вирусная инфекция.

7. ЭКГ, ЭхоКГ, функциональные пробы, обследование почек, иммунограмма, маркеры ДЗСТ.

8. ГКС-терапия, цислосприл А, иммуноглобулин, эфферентная терапия.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Задача 13

Оля К., 7 месяцев, поступает в стационар с жалобами на зуд и мокнутие кожи, высыпания, беспокойство, плохой сон.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 2-й половины. Роды в срок, с массой 3 600. Закричала сразу. Вакцинация БЦЖ сделана в роддоме. Мама работает медсестрой. Аллергия в виде сыпи на витамин В6. Отец работает водителем, здоров. У бабушки по линии матери – полиартрит, аллергический ринит, астма.

Ребенок находится на искусственном вскармливании с 2 месяцев. После употребления ребенком смеси «Малютка» впервые появились покраснение и высыпания на коже щек. В настоящее время получает цельное коровье молоко. Девочка получала местное лечение мазями и примочками без эффекта. Кожные изменения усилились. Ребенок направлен на стационарное лечение.

При объективном исследовании: состояние ребенка средней тяжести. Девочка правильного телосложения, питание снижено. Кожа конечностей сухая, живота гиперемирована, везикуло-папулезные высыпания, корочки, трещины в области лица, локтевых сгибов, запястий, шеи. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы величиной $1,5 \times 0,5$ см, подвижные. Видимые слизистые оболочки чистые, язык «географический». Перкуторно над легкими легочный звук. Дыхание жесткое. Тоны сердца ритмичны. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, умеренно вздут, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка не пальпируется. Стул кашицей, желтый с примесью слизи. Мочевыделение не нарушено.

При обследовании получены следующие данные:

Общий анализ мочи: белок отриц., эпителий 13–10–15 в поле зрения, лейкоциты 1–2–2 в поле зрения, эритроциты 0–1–0 в поле зрения, удельный вес 1 012.

Гемограмма: гемоглобин 97 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $15,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы 7 %, базофилы 1 %, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 39 %, лимфоциты 57 %, СОЭ 12 мм/час.

Кал на копрограмму: переваренная клетчатка +, лейкоциты един., слизь ++; яйца гельминтов не обнаружены, жирные кислоты отриц., эпителий 6–8 в поле зрения, нейтральный жир отриц.

Задание

1. Перечислите имеющиеся синдромы. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Сформулируйте клинический диагноз.
4. Какие данные анамнеза заболевания и клиники говорят в его пользу?
5. Приведите классификацию данного заболевания.
6. Какие дополнительные исследования необходимы для подтверждения диагноза?
7. Основные принципы лечения.
8. Какова продолжительность лечения и реабилитационного периода при данном заболевании.
9. С какими заболеваниями необходимо провести диффдиагноз?
10. Укажите прогноз заболевания.

Эталон ответа

1. Дерматит. Синдром десквамации эпителия. Дисбактериоз. Анемия. Наследственная предрасположенность к атопии. Ведущий синдром: атопический дерматит.

2. По данным дополнительных исследований: снижение гемоглобина, лейкоцитоз, эозинофилия, эпителурия, по данным копрограммы: увеличение эпителия и слизи.

3. Атопический дерматит, младенческая форма, период обострения, распространенный, среднетяжелый.

4. Генетический анамнез, зуд, типичные возрастные кожные проявления, эозинофилия.

5. Клиническая форма, стадия заболевания (период), распространенность, тяжесть течения.

6. Определение в крови уровня общего и специфического IgE, кал на дисбактериоз.

7. Принципы лечения: устранение причинных факторов (элиминация, АСИТ (аллергоспецифическая иммунотерапия)); лечебно-косметический уход за кожей (улучшение барьерной функции кожи, устранение зуда, восстановление поврежденного эпителия); наружная противовоспалительная терапия (топические ГКС и нестероидные препараты – пимекролимус, такролимус), лечение вторичной инфекции, лечение сопутствующих заболеваний (дисбактериоз).

8. Лечение топическими ГКС (препараты 1-й линии) и нестероидными препаратами до исчезновения воспалительных изменений кожи, затем лечение необходимо продолжить и после купирования кожных высыпаний (лечебно-косметический уход за кожей) 6–8 месяцев при отсутствии обострений.

9. Чесоточный дерматит, контактный дерматит, розовый лишай, псориаз, кандидоз кожи.

10. Прогноз для жизни благоприятный, для болезни относительно благоприятный.

Задача 14

Мальчик М., 5 лет, осмотрен педиатром в связи с жалобами на выделения из носа и чихание.

Анамнез заболевания: ребенок заболел 2 года назад, когда в апреле появились сильный зуд и жжение глаз, слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктивы. Позднее к описанным клиниче-

ским проявлениям присоединились зуд в области носа и носоглотки, заложенность носа, затрудненное дыхание. Некоторое облегчение приносили антигистаминные препараты, гормональные мази и капли местно. В середине июня симптомы заболевания прекратились.

Из семейного анамнеза известно, что мать ребенка страдает экземой, у самого больного детская экзема отмечалась до 3 лет.

При осмотре: мальчик астенического телосложения. Кожные покровы чистые, сухие. Дыхание через нос затруднено, больной почесывает нос, чихает. Из носа обильные водянистые выделения. Веки опухшие, конъюнктивы гиперемизованы, слезотечение. ЧД – 22 в мин. В легких дыхание пузырьное. Тоны сердца ритмичные, громкие. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Гемограмма: гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 34 %, эозинофилы 12 %, лимфоциты 50 %, моноциты 1 %, СОЭ 5 мм/час.

Зимой были проведены скарификационные тесты: резко положительные (+++) с аллергенами пыльцы ольхи, орешника; латентная аллергия к пыльце полыни, которая клинически еще не проявилась.

Задание

1. Перечислите имеющиеся синдромы. Укажите ведущий синдром.
2. Сформулируйте клинический диагноз.
3. Какие данные анамнеза заболевания и клиники говорят в его пользу.
4. Проведите дифференциальный диагноз.
5. Каковы основные принципы лечения?
6. Какова продолжительность лечения и правило предсезонной профилактики при данном заболевании.
7. Укажите прогноз заболевания.

Эталон ответа

1. Ринит. Наследственная предрасположенность к атопии. Конъюнктивит. Ведущий синдром: сезонный риноконъюнктивит – поллиноз.
2. Сезонный ринит, интермиттирующий среднетяжелый.
3. Генетический анамнез, зуд, типичные проявления аллергического ринита (приступы чихания, зуд, прозрачные выделения из носа), эозинофилия, положительные аллергопробы (3+).

4. ОРВИ, вазомоторный ринит, острый бактериальный риносинусит, назальный полипоз.

5. Устранение причинных факторов (элиминация, АСИТ (аллергоспецифическая иммунотерапия)). Пероральные и топические антигистаминные препараты, препараты кромоглициновой кислоты (интраназальные кромоны), интраназальные (топические) ГКС, антилейкотриены, деконгестанты.

6. Лечение топическими ГКС и нестероидными препаратами (кромонов, антигистаминных препаратов) до исчезновения воспалительных изменений.

7. Профилактика за 2–4 недели до начала сезона пыления топическими ГКС, кромонами, антилейкотриенами, предсезонная АСИТ (аллергоспецифическая иммунотерапия).

Задача 15

Девочка 6 лет. Участковый врач посетил ребенка на дому по активу, полученному от врача неотложной помощи. Жалобы на приступообразный кашель, свистящее дыхание.

Девочка от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов. Масса при рождении 3 400 г, длина 52 см. Период новорожденности – без особенностей. На искусственном вскармливании с 2 месяцев. До 1 года жизни страдала детской экземой. Не переносит шоколад, клубнику, яйца (на коже появляются высыпания). Семейный анамнез: у матери – рецидивирующая крапивница, у отца – язвенная болезнь желудка. В возрасте 3 и 4 лет, в мае, за городом у девочки возникали приступы удушья, которые самостоятельно купировались при переезде в город. Настоящий приступ возник после употребления в пищу шоколада. Врачом неотложной помощи проведены экстренные мероприятия. Приступ купирован. Передан актив участковому врачу.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, синевы под глазами. На щеках, за ушами, в естественных складках рук и ног сухость, шелушение, расчесы. Язык «географический», заеды в углах рта. Дыхание свистящее, слышное на расстоянии. Выдох удлинен. ЧД – 28 в мин. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, аускультативно: масса сухих свистящих хрипов по всей поверхности легких. Границы сердца: правая – на 1 см кнутри от правого края грудины, левая – на 1 см кнутри от левой средне-ключичной линии. Тоны приглушены. ЧСС – 72 уд./мин.

Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под реберного края. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный.

Гемограмма: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,8 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1 %, сегментоядерные 48 %, эозинофилы 14 %, лимфоциты 29 %, моноциты 8 %, СОЭ 3 мм/час.

Общий анализ мочи: количество 100,0 мл, относительная плотность 1 016, слизи – нет, лейкоциты 3–4 в п/з, эритроциты – нет.

Рентгенограмма грудной клетки: легочные поля повышенной прозрачности, усиление бронхолегочного рисунка в прикорневых зонах, очаговых теней нет.

Задание

1. Перечислите имеющиеся синдромы. При каких заболеваниях они встречаются. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
5. Приведите классификацию данного заболевания.
6. Неотложные мероприятия, необходимые в данном случае?
7. Назначьте лечение после снятия обострения.
8. В каком случае необходима госпитализация ребенка?
9. Составьте план обследования после снятия обострения.
10. Консультации каких специалистов необходимы данному ребенку?
11. Составьте план диспансерного наблюдения.

Эталон ответа

1. Бронхообструктивный синдром, пищевая и пылевая аллергия, атопический дерматит, наследственная предрасположенность к атопии.
2. Обструктивный бронхит и бронхиолит вирусной этиологии, инородное тело бронхов, дисфункция голосовых связок, врожденные и наследственные заболевания (муковисцидоз, аномалии бронхов, ВПС).
3. Эозинофилия, эмфизема R-логически.
4. Бронхиальная астма, атопическая, острый период. В пользу диагноза говорят данные анамнеза: у матери – рецидивирующая крапивница, ребенок с 2-месячного возраста до настоящего времени страдает сопутствующим атопическим дерматитом, пище-

вой и пылевой аллергией, появление удушья за городом (эффект провокации) и эффект элиминации в 3 и 4-летнем возрасте. Данные типичной клинической картины: приступообразный кашель, свистящее дыхание, слышное на расстоянии с удлиненным выдохом, тахипное, сухие хрипы и коробочный перкуторный звук.

5. Форма заболевания, период, тяжесть течения, степень терапевтического контроля.

6. Небулайзерная терапия: беродуал, пульмикорт, лазолван.

7. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы: начать терапию с 3-й ступени – низкие дозы ИГКС + антилейкотриены или серетид.

8. Госпитализация показана при тяжелом некупирующемся приступе бронхиальной астмы и астматическом статусе.

9. Мониторинг ПОС (пикфлоуметрия), ФВД, аллергообследование – аллергопробы с пищевыми и пылевыми аллергенами, антитела к гельминтозам.

10. Осмотры педиатра, пульмонолога, аллерголога – 1 раз в месяц при проведении базисной терапии. ЛОР, стоматолог – 2 раза в год с санацией очагов хронической инфекции. Иммунолог, кардиолог, невропатолог по показаниям.

11. Клинический минимум – 1 раз в 3 месяца. Спирометрия – 1 раз в мес. Мониторинг ПОФ (пикфлоуметрия) – ежедневно с ведением дневника, ЭКГ, ЭхоКГ – по показаниям. Гипоаллергический быт, диета. Базисная терапия, вспомогательная медикаментозная коррекция.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

Задача 16

Девочка 5 лет, от второй беременности, протекавшей с токсикозом в 1-м триместре и нефропатией в 3-м триместре. Роды 2-е, в срок. Масса при рождении 3 800 г, длина 52 см. Находилась на грудном вскармливании до 2 месяцев. Перенесла краснуху, гепатит А, ОРВИ – редко.

Настоящее заболевание началось с появления рвоты, жидкого стула, субфебрильной температуры. На следующий день появилась резкая боль в поясничной области, озноб, температура тела 39 °С, двукратная рвота, желтушность кожи, моча темного цвета.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, в сознании, вялая. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, общая

пастозность. Над легкими перкуторный звук легочный. Аускультативно: везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца: правая – по правому краю грудины, левая – по левой средне-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС – 100 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +4 см из-под края ребер. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон. Стул жидкий, с прожилками крови. Олигоанурия. На следующий день – анурия.

Общий анализ крови: гемоглобин 80 г/л, эритроциты $2,7 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты 8 %, тромбоциты $70 \times 10^9/л$, лейкоциты $15,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные 7 %, сегментоядерные 65 %, лимфоциты 19 %, моноциты 9 %, СОЭ 25 мм/час.

Общий анализ мочи: количество 20,0 мл, цвет темно-коричневый, относительная плотность 1 008, белок 0,9 г/л, лейкоциты 4–6 в п/з, эритроциты больше 100 в п/з, свободный гемоглобин+.

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, СРБ ++, общий билирубин 40 мкмоль/л (прямой 3,5 мкмоль/л, непрямой 36,5 мкмоль/л), холестерин 4,7 ммоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, мочевины 38,6 ммоль/л, креатинин 673 мкмоль/л (норма до 100), калий 6,19 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л.

Клиренс по эндогенному креатинину: 18 мл/мин.

УЗИ почек: почки расположены правильно, увеличены в размерах, отмечается отечность паренхимы, ЧЛС не изменена.

Задание

1. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
2. Сформулируйте клинический диагноз.
3. В какое отделение должен быть госпитализирован ребенок?
4. Какие лечебные мероприятия должны быть проведены незамедлительно?

Эталон ответа

1. **Общий анализ крови:** анемия средней степени тяжести, гиперрегенераторная, тромбоцитопения, лейкоцитоз нейтрофильный со сдвигом влево до палочкоядерных форм, ускорение СОЭ.

Общий анализ мочи: минимальная протеинурия, макрогематурия, наличие свободного гемоглобина.

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, азотемия, резкое снижение клиренса по эндогенному креатинину.

УЗИ почек: признаки нефрита.

2. Гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера).
3. Отделение интенсивной терапии.
4. Терапия острой почечной недостаточности.

Задача 17

Ребенок 7 лет, поступил в больницу с жалобами на отеки, редкое мочеиспускание.

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом 1-й половины, 3-х срочных родов. Масса тела при рождении 3 800 г, длина 53 см. Раннее развитие без особенностей. Отмечались частые респираторные заболевания. Детскими инфекциями не болел. Наследственность не отягощена.

Заболел в 5-летнем возрасте, когда после перенесенного ОРВИ появились распространенные отеки на лице, конечностях, туловище. Был госпитализирован по месту жительства, лечение преднизолоном было эффективным. Дважды после ОРВИ отмечалось обострение заболевания. В связи с недостаточным эффектом от проводимой терапии госпитализирован в нефрологическое отделение.

При поступлении: состояние тяжелое. Отмечаются распространенные отеки на лице, туловище, конечностях, свободная жидкость в брюшной полости, в полости перикарда. Выражены признаки экзогенного гиперкортицизма. Аускультативно: дыхание проводится во все отделы, ослаблено в задне-нижних отделах, рассеянные разнокалиберные влажные хрипы. Границы сердца: правая – на 1 см снаружи от правого края грудины, левая – на 2 см снаружи от левой средне-ключичной линии. Тоны приглушены. ЧСС – 128 уд./мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот резко увеличен в объеме, выражены симптомы асцита. Печень +5 см из-под реберной дуги. Диурез – 120–150 мл/сут.

Гемограмма: гемоглобин 111 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $9,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 53 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 38 %, моноциты 2 %, СОЭ 32 мм/час.

Общий анализ мочи: реакция кислая, белок 3,3 г/л, лейкоциты 3–5 в п/з, цилиндры, гиалиновые 5–6 в п/з, зернистые 3–4 в п/з.

Биохимический анализ крови: СРБ ++, общий белок 35 г/л, альбумины 35 %, глобулины: альфа1-глобулины 5 %, альфа2-глобулины 25 %, бета-глобулины 20 %, гамма-глобулины 15 %, креатинин 60 ммоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, кальций 1,8 ммоль/л, холестерин 8,8 ммоль/л.

Биохимический анализ мочи: оксалаты 55 мг/сут.

Суточная потеря белка: белок 6 700 мг.

Задание

1. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
2. Сформулируйте предварительный клинический диагноз.
3. Составьте план дальнейшего обследования ребенка.
4. Назначьте план лечения.
5. Перечислите исходы данного заболевания.

Эталон ответа

1. *Общий анализ крови:* анемия легкой степени тяжести, умеренное ускорение СОЭ.

Общий анализ мочи: выраженная протеинурия, цилиндрурия.

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, гипопротеннемия, гиповальбемия, диспротеинемия, гиперхолестеринемия.

Биохимический анализ мочи: оксалурия.

СПБ: выраженная протеинурия.

2. Нефротический синдром.

3. Учет количества выпитой и выделенной жидкости ежедневно. При наличии отеков – ежедневное взвешивание. Проба Мак-Клора (для выявления скрытых отеков). Ежедневное измерение АД на руках (на ногах – при стойкой гипертензии). Общий анализ крови, общий анализ мочи. Количественные тесты. Проба Зимницкого.

Биохимический анализ крови: азотистые шлаки, протеинограмма, электролиты, КЩС, липопротеиды, холестерин, клиренс по креатинину, минутный диурез, СКФ.

Биохимический анализ мочи: белок, соли, этаноламин, моча на мембранолиз. Посев мочи на флору.

Иммунологическое исследование крови. Коагулограмма (микрокоагуляционный тест).

Определение селективности протеинурии, ЭКГ, УЗИ абдоминальное + забрюшинное пространство. Окулист, стоматолог, ЛОР-врач. Нефробиопсия (по показаниям).

4. Режим. Диета. Лечение отеочного синдрома. Антиагреганты. Антикоагулянты. Антибактериальная терапия (по показаниям). Кортикостероиды. Цитостатики и Циклоспорин А (по показаниям).

5. Выздоровление. Рецидив нефротического синдрома. ХБП.

Задача 18

Мальчик 9 лет, поступил в отделение с жалобами на изменения в анализах мочи, понижение слуха.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом, 2-х родов (1-й ребенок, мальчик, умер в возрасте 11 лет от почечной недостаточности, страдал снижением слуха с 3 лет). Настоящие роды в срок. Масса при рождении 2 800 г, длина 50 см. Закричал сразу. Период новорожденности протекал без особенностей. Болел ОРВИ редко (2–3 раза в год).

В 3 года, после перенесенного ОРВИ, в анализе мочи были выявлены: гематурия, незначительная лейкоцитурия, протеинурия до 600 мг/сут. С диагнозом «хронический нефрит, гематурическая форма» мальчик неоднократно лечился без эффекта по месту жительства. Стал отставать в физическом развитии.

При поступлении в нефрологическое отделение состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. Масса тела 20 кг. Подкожно-жировой слой развит плохо. Отеков, пастозности нет. АД – 105/55 мм рт. ст. Отмечаются стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, эпикант, высокое небо, аномальная форма ушных раковин, искривление мизинца. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС – 88 уд./мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги.

Гемограмма: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $8,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 66 %, эозинофилы 1 %, лимфоциты 23 %, моноциты 8 %, СОЭ 10 мм/час.

Общий анализ мочи: белок 0,9 г/л, лейкоциты 6–7 в п/з, эритроциты – покрывают все поле зрения, относительная плотность 1 007.

Проба по Зимницкому: удельный вес от 1 002 до 1 008; дневной диурез 250 мл, ночной диурез 500 мл.

Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, холестерин 5,3 ммоль/л, мочевины 4,3 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л. *Клиренс по эндогенному креатинину:* 75 мл/мин. *Внутривенная урография:* правосторонняя пиелэктазия, нерезко выраженная дилатация чашечек, асимметрия размеров почек.

Аудиометрия: выявлено снижение слуха на высоких частотах.

Консультация окулиста: диагностированы катаракта I-й степени, миопия.

Задание

1. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
2. Сформулируйте предварительный клинический диагноз.
3. Составьте план дальнейшего обследования ребенка.
4. Назначьте план лечения с учетом варианта поражения почек.
5. Перечислите исходы данного заболевания.

Эталон ответа

1. *Общий анализ крови:* Анемия легкой степени тяжести.

Общий анализ мочи: незначительная протеинурия, макрогематурия.

Проба по Зимницкому: гипоизостенурия, никтурия.

Биохимический анализ крови: незначительное снижение клиренса по креатинину.

2. Синдром Альпорта.

3. Учет количества выпитой и выделенной жидкости ежедневно. При наличии отеков – ежедневное взвешивание. Проба Мак-Клюра (для выявления скрытых отеков). Ежедневное измерение АД на руках (на ногах – при стойкой гипертензии). Общий анализ крови, общий анализ мочи. Количественные тесты.

Биохимический анализ крови: азотистые шлаки, протеинограмма, электролиты, КЩС, липопротеиды, холестерин, клиренс по креатинину, минутный диурез, СКФ.

Биохимический анализ мочи: белок, соли, этаноламин, моча на мембранолиз. Посев мочи на флору.

Иммунологическое исследование крови. Коагулограмма (микрокоагуляционный тест).

Определение селективности протеинурии, ЭКГ, УЗИ абдоминальное + забрюшинное пространство. Окулист, стоматолог, ЛОР-врач (по показаниям). Нефробиопсия (по показаниям).

4. Режим. Диета. Антибактериальная терапия (по показаниям). Антиагреганты. Антикоагулянты (по показаниям). Эуфиллин (по показаниям). Мембраностабилизаторы и антиоксиданты. Антигипертензивные средства (по показаниям). Мочегонные средства (по показаниям).

5. ХПН.

Задача 19

Больной 7 лет, поступил в клинику на 3-й день болезни с жалобами на головную боль, отечность лица, голеней, появление мочи в виде «мясных помесов».

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом 1-й половины, первых срочных родов. Масса при рождении 3 150 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Раннее развитие без особенностей. На грудном вскармливании до 7 мес., привит по возрасту. С 5 лет состоит на диспансерном учете в связи с хроническим тонзиллитом, частыми ОРВИ.

Генеалогический анамнез не отягощен.

Три недели назад перенес гнойную ангину. Получал местную терапию: полоскание растворами антисептиков. Настоящее заболевание началось 3 дня назад. При поступлении состояние средней тяжести. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые, отмечается отечность лица, пастозность голеней и стоп. Зев нерезко гиперемизован, миндалины 2–3-й степени, разрыхлены, без наложений. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. АД – 140/90 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Суточный диурез 300–400 мл, моча красного цвета.

Общий анализ крови: гемоглобин – 125 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $8,3 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 60 %, эозинофилы 5 %, лимфоциты 24 %, моноциты 6 %, СОЭ 20 мм/час.

Общий анализ мочи: количество 70,0 мл, цвет красный, прозрачность неполная, реакция щелочная, относительная плотность 1,023, эпителий 1–2 в п/з, эритроциты измененные, покрывают все поля зрения, лейкоциты 2–3 в п/з, цилиндры зернистые 3–4 в п/з, белок 0,99 г/л.

Биохимический анализ крови: СРБ+++, общий белок 65 г/л, альбумины 53 %, альфа1-глобулины 3 %, альфа2-глобулины 17 %, бета-глобулины 12 %, гамма-глобулины 15 %, мочевины 17,2 ммоль/л, креатинин 1,87 ммоль/л, калий 5,21 ммоль/л, натрий 141,1 ммоль/л, холестерин 4,0 ммоль/л, бета-липопротеиды 2,0 г/л. АСЛО+++.

Биохимический анализ мочи: белок 600 мг/сут, фосфор 21 ммоль/сут, кальций 3,6 ммоль/сут, креатинин 2,5 ммоль/сут (норма 2,5–15), титрационная кислотность 40 ммоль/сут, оксалаты 44 мг/сут (норма до 17).

Задание

1. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
2. Сформулируйте предварительный клинический диагноз.
3. Составьте план дальнейшего обследования ребенка.
4. Назначьте план лечения с учетом варианта поражения почек.
5. Перечислите исходы данного заболевания.

Эталон ответа

1. *Общий анализ крови:* незначительное повышение СОЭ.

Общий анализ мочи: незначительная протеинурия, макрогематурия, цилиндрурия.

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, диспротеинемия, азотемия, повышение АСЛО.

Биохимический анализ мочи: оксалурия, снижение титруемой кислотности, СРБ: незначительная протеинурия.

2. Острый постстрептококковый гломерулонефрит, период начальных проявлений, нефритический синдром, почечная недостаточность острого периода.

3. Учет количества выпитой и выделенной жидкости ежедневно. При наличии отеков – ежедневное взвешивание. Проба Мак-Клюра (для выявления скрытых отеков). Ежедневное измерение АД на руках (на ногах – при стойкой гипертензии). Общий анализ крови, общий анализ мочи. Количественные тесты.

Биохимический анализ крови: азотистые шлаки, протеинограмма, электролиты, КЩС, липопротеиды, холестерин, клиренс по креатинину, минутный диурез, СКФ.

Биохимический анализ мочи: белок, соли, этаноламин, моча на мембранолиз). Посев мочи на флору.

Иммунологическое исследование крови. Коагулограмма (микрореагентами).

Определение селективности протеинурии, ЭКГ, УЗИ абдоминальное + забрюшинное пространство. Окулист, стоматолог, ЛОР-врач. Нефробиопсия (по показаниям).

4. Режим. Диета. Антибактериальная терапия. Антиагреганты. Антикоагулянты. Эуфиллин (по показаниям). Мембраностабилизаторы и антиоксиданты. Антигипертензивные средства. Мочегонные средства (по показаниям).

5. Выздоровление. Переход в хронический гломерулонефрит. Редко – летальный исход от осложнений.

Учебное издание

Мешеряков Виталий Витальевич, Болотская Лариса Алексеевна,
Олехнович Владимир Мечиславович, Гирш Яна Владимировна,
Тепляков Андрей Александрович, Куярова Галина Николаевна

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ПЕДИАТРИИ

Учебно-методическое пособие

Часть I

Корректор Н.А. Ротова

Верстка О.Н. Медведковой

Технический редактор В.В. Чечкина

Подписано в печать 10.06.2013 г. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 2,1. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 100. Заказ № 54.

Оригинал-макет подготовлен в редакционно-издательском отделе
издательского центра СурГУ.
Тел. (3462) 76-30-65, 76-30-66.

Отпечатано в полиграфическом отделе
издательского центра СурГУ.
г. Сургут, ул. Энергетиков, 8. Тел. (3462) 76-30-67.

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры»
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.
Тел. (3462) 76-29-00, факс (3462) 76-29-29.