

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Кудряшова Елена Михайловна

Должность: Декан факультета образования и молодежной политики

Дата подписания: 19.06.2024 14:34:12

Уникальный идентификатор документа: e3a68f5eaa1e62674654149978099d3d6b1dc1856

ХАНТЫ-МАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра детских болезней

Я.В. Гирш

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ
ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Учебно-методическое пособие

Сургут
Издательский центр СурГУ
2016

УДК 616.43/.45-053.2(075.8)

ББК 54.15я73

Г 514

Печатается по решению
редакционно-издательского совета СурГУ

Рецензент

д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней
педиатрического факультета Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего профессионального
образования «Тюменский государственный медицинский университет»

Е.Б. Храмова

Гирш Я. В.

Г 514

Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте : учеб.-метод. пособие / Я. В. Гирш ; Сургут. гос. ун-т. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2016. – 145 с.

В настоящем издании представлены вопросы этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины наиболее распространенных заболеваний эндокринных желез в детском возрасте. Рассмотрены современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний, а также оптимальные возможности терапии и профилактики наиболее распространенных эндокринных заболеваний детской возрастной группы с учетом современных федеральных клинических рекомендаций.

Предназначено для клинических ординаторов, аспирантов.

УДК 616.43/.45-053.2(075.8)

ББК 54.15я73

© Гирш Я.В., 2016

© БУ ВО «Сургутский государственный университет», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Список сокращений	5
Соматотропная недостаточность	6
Идиопатическая низкорослость	9
Синдром Шерешевского – Тернера	16
Болезнь Иценко – Кушинга	22
Несахарный диабет	25
Ожирение	29
Сахарный диабет 1-го типа	35
Диабетический кетоацидоз	50
Осложнения сахарного диабета у детей и подростков	55
Сахарный диабет 2-го типа	61
Эндемический зоб	65
Гипотиреоз	67
Врожденный гипотиреоз	71
Аутоиммунный тиреоидит	73
Узловой зоб	78
Гипертиреоз (болезнь Грейвса)	83
Йоддефицитные заболевания	89
Гиперпаратиреоз	91
Гипопаратиреоз	92
Недостаточность коры надпочечников	97
Врожденная дисфункция коры надпочечников	103
Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)	110
Вторичная надпочечниковая недостаточность	113
Острая надпочечниковая недостаточность	115
Гипогонадизм	116
Преждевременное половое развитие	132
Список литературы	142

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринология (от греч. *endon* – внутри, *krino* – отделять, *logos* – учение) – наука, изучающая развитие, строение и функции желез внутренней секреции, биосинтез, механизм действия, обмен гормонов в организме, секрецию этих гормонов в норме и при патологии, а также возникающие при этом эндокринные заболевания.

Эндокринная система регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды, результатом чего является сохранение гомеостаза, необходимого для поддержания нормальной жизнедеятельности.

Железы внутренней секреции продуцируют и выделяют в кровь гормоны (от греч. *hormao* – «привожу в движение»). Гормоны – биологические активные вещества, обладающие строго специфическим и избирательным действием, способные повышать или понижать уровень жизнедеятельности организма. Гормоны оказывают местные и дистантные действия. Регулируются эти действия ВНС.

По физиологическому действию гормоны подразделяются на пусковые, которые вырабатываются в центральных железах (гормоны гипофиза, эпифиза, гипоталамуса) и действуют на другие железы внутренней секреции, и гормоны исполнители, вырабатываемые в периферических железах, и действующие на отдельные процессы в тканях и органах.

Особое место в эндокринной системе занимает гипоталамо-гипофизарная система. Гипоталамус в ответ на нервные импульсы оказывает стимулирующее или тормозящее действие на переднюю долю гипофиза. Через гипофизарные гормоны гипоталамус регулирует функцию периферических желез внутренней секреции. В связи с этим, принято говорить о единых функциональных системах: гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа, гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Выпадение каждого из компонентов гормональной регуляции из общей системы нарушает единую цепь регуляции функций организма и приводит к развитию различных патологических состояний.

Патология эндокринной системы выражается заболеваниями и состояниями с гиперфункцией, гипофункцией или дисфункцией желез внутренней секреции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АГ АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АГ	– антигены
АТ	– антитела
АТ-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
ВГ	– врожденный гипотиреоз
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ДНЗ	– диффузный нетоксический зоб
ДЭЗ	– диффузный эндемический зоб
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НД	– несахарный диабет
СД	– сахарный диабет
СД1	– сахарный диабет 1-го типа
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СТГ	– соматотропный гормон
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТГ	– тиреотропный гормон
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тетрайодтиронин (тироксин)
св. T ₄	– свободный тироксин
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионическим гонадотропином человеческим
ЩЖ	– щитовидная железа
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Соматотропная недостаточность у детей характеризуется наиболее выраженной задержкой роста. Частота этого варианта нанизма составляет от 1:10 000 до 1:15 000. Карликовым считается рост у мужчин ниже 130 см, а у женщин менее 120 см.

Этиология дефицита гормона роста:

1. Идиопатический (спорадический вариант).
2. Наследственные случаи с делецией генов.
3. Врожденные:
 - отсутствие гипофиза;
 - дефекты средней линии лица или черепа.
4. Травмы:
 - родовые травмы;
 - ЧМТ.
5. Последствия лечения:
 - оперативного;
 - лучевого;
 - химиотерапии;
6. Инфекции.
7. Сосудистые заболевания.
8. Опухоли гипофиза и гипоталамуса.
9. Гистиоцитоз.
10. Резистентность органов-мишеней:
 - биологическая неактивность гормона роста;
 - карликовость Ларона;
 - нарушения питания.

Соматотропная недостаточность довольно часто сочетается с выпадением других тропных гормонов (пангипопитуитаризм). Различают идиопатический и органический варианты заболевания. У мальчиков заболевание встречается в 2–4 раза чаще, чем у девочек. У значительной части больных заболевание является генетически обусловленным.

Клиническая картина заболевания обусловлена дефицитом тропных гормонов и нарушением в силу этого функции эндокринных желез. При этом доминируют симптомы дефицита ГР:

- выраженная пропорциональная задержка роста (без лечения, рост взрослых больных не превышает 120 см у женщин и 130 см у мужчин);

- при рождении и в первые месяцы жизни дети с СТН по данным физического развития практически не отличаются от здоровых детей;

- задержка роста становится заметной на 2 году жизни;
- постепенно темпы роста ухудшаются и после 4 лет жизни дети прибавляют в год не более 2–3 см;

- «костный» возраст значительно отстает от хронологического (более чем на 2 года);

- кожа нежная, тонкая, слабое развитие мышечной системы;
- тонкие волосы, высокий голос;
- мелкие черты лица, выступающий лоб, западающая переносица;

- скелет и внутренние органы малых размеров (спланхномикрия), но пропорциональны росту больных;

- умственное развитие практически не страдает, но имеет место ювенильность психики и эмоциональный инфантилизм и высокая истощаемость функций;

- склонность к брадикардии, гипотонии, гипогликемическим состояниям;

- у взрослых пациентов с врожденной СТН остеопороз, гиперхолестеринемия и ранний атеросклероз, низкий уровень физической и интеллектуальной активности;

- наружные и внутренние половые органы недоразвиты, больные, как правило, бесплодны.

При органическом варианте может иметь место выраженная неврологическая симптоматика, повышение внутричерепного давления, ограничение полей зрения.

При изолированном дефиците ГР другие тропные гормоны выделяются в нормальных количествах, в связи с чем, наблюдается более благоприятное течение заболевания: рост взрослых больных несколько выше (у женщин – 125 см, у мужчин – 145 см), симптомов гипотиреоза нет, половое созревание наступает обычно на 2–4 года позже, но протекает нормально, больные, как правило, фертильны. «Костный» возраст отстает от хронологического, но дифференцировка костей скелета нарушается в меньшей степени.

Выделены 3 варианта изолированного дефицита СТГ.

Частичный дефицит ГР встречается примерно у 10 % больных с изолированным дефицитом ГР. Этот вариант заболевания характе-

ризуется неполным выпадением ГР и более легким течением заболевания. Селективный вариант заболевания характеризуется нарушением регуляции синтеза ГР из-за нейросекреторной дисфункции. При этом чаще нарушается лишь спонтанная секреция ГР или стимулированная. Селективный вариант изолированного дефицита ГР имеет место у большинства детей с семейной низкорослостью. Психосоциальный нанизм может иметь место у детей из неблагополучных семей. У подобных детей развивается выраженная задержка роста, костного возраста, психического развития, доказано наличие дефицита ГР. При изменении условий жизни детей уровень ГР самостоятельно восстанавливается.

Диагностика

1. Антропометрия:

- коэффициент стандартного отклонения (SD) роста ниже – 2–2,5 для хронологического возраста и пола;
- SDS скорости роста ниже –2 (менее 4 см в год), пропорциональное телосложение.

2. Рентгенография:

- задержка костного возраста (более 2 лет) – нормальные или уменьшенные размеры турецкого седла;
- остеопороз спинки турецкого седла, расширение, очаги обызвествления.

3. МРТ:

- гипоплазия (аплазия) гипофиза;
- синдром разрыва гипофизарной ножки;
- эктопия нейрогипофиза.

4. Гормональная диагностика. Однократное определение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения, вследствие эпизодического характера секреции. СТГ-стимулирующие тесты основаны на способности фармакологических веществ стимулировать секрецию гормона роста, к ним относятся инсулин, L-аргинин, L-DOPA, СТГ-РГ, клофелин. Клофелин назначают в дозе 0,15 мг/м² поверхности тела, пробы крови забирают каждые 30 минут в течение 2,5 часов. Инсулин вводят в дозе 0,1 ЕД/кг с последовательным определением уровней СТГ. СТН диагностируется в случае выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит – от 7 до 10 нг/мл, нормальная секреция при уровне более 10 нг/мл.

Определение инсулиноподобных факторов роста – ИФР-1, ИФР-2 и ИФР-связывающего белка 3 является одним из наиболее диагностически значимых тестов для верификации нанизма.

Лечение. При соматотропной недостаточности требуется постоянная заместительная терапия человеческим гормоном роста. С 1985 года используют рекомбинантные препараты СТГ. В России разрешены к применению нордитропин (Дания), растан (Россия), генотропин (Швеция), сайзен (Швейцария), хуматроп (США).

В рамках программы 7 нозологий, все дети с гипофизарным нанизмом получают терапию **гормоном роста «Растан»**. Лечение продолжается до закрытия зон роста или достижения социально-приемлемого роста. Рекомендуемая стандартная доза СТГ составляет 0,033 мг/кг/в сутки. Однократная инъекция проводится ежедневно в 20–22 часа. Способ введения – подкожный.

Противопоказания: злокачественные новообразования, прогрессирующий рост интракраниальных опухолей.

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста ребенка. В первый год ребенок прибавляет в росте 8–13 см, затем 5–6 см в год. Лечение гормоном роста не приводит к ускоренному созреванию скелета, и пубертат начинается при соответствующем костном возрасте. У детей с пангипопитуитаризмом помимо лечения гормоном роста необходима заместительная терапия другими гормонами – L-тироксинами, глюкокортикоидами, десмопрессином, половыми гормонами.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

Идиопатическая задержка роста – это низкорослость с ростом ниже 3-й перцентили для пола и возраста (SDS роста менее –2), при которой исключены известные причины.

1. Критерии идиопатической низкорослости:

- Нормальные длина и вес при рождении.
- Отсутствие диспропорционального телосложения.
- Отсутствие хронических системных заболеваний (со стороны сердца, почек и др.).
- Отсутствие психоэмоциональных (стрессорных) факторов.
- Отсутствие алиментарных факторов.
- Отсутствие других эндокринопатий.

По современной классификации, принятой Европейским Обществом педиатров-эндокринологов (ESPE) в 2007 году и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 года, выделяют две формы идиопатической низкорослости – семейную и несемейную. После 13–14 лет обе формы подразделяют на низкорослость с задержкой пубертата и без нее. Задержка пубертата ставится: у девочек в 13 лет – при отсутствии увеличения молочных желез; у мальчиков в 14 лет – при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют конституциональной задержкой роста и пубертата.

Таким образом, идиопатическая низкорослость делится:

а) на семейную:

- с задержкой пубертата;
- без задержки пубертата;

б) несемейную:

- с задержкой пубертата (конституциональная задержка роста и пубертата);
- без задержки пубертата.

В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Tanner:

Рост отца + рост матери \pm 13 см.

Границы целевого роста \pm 10 см.

При семейной форме ребенок низкорослый по сравнению с общей популяцией, но в то же время остается в пределах целевого роста для семьи. При несемейной форме ребенок низкорослый как для общей популяции, так и для своей семьи.

Семейную низкорослость можно поставить даже при соответствии роста ребенка целевому росту, при наличии других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Низкорослыми в данном случае считаются мужчины менее 165 см, женщины менее 154 см.

2. Диагностика идиопатической низкорослости. Идиопатическая низкорослость – диагноз исключения. После установления какого-либо конкретного диагноза, диагноз «идиопатическая низкорослость» более не применяется.

Анамнез. Оценка любого ребенка с низким ростом всегда должна начинаться с тщательного сбора анамнеза (анамнез жизни, се-

мейный анамнез, анамнез заболевания). При сборе анамнеза необходимо уточнение наличия внутриутробной задержки роста, хронические системные заболевания и пороки развития органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, ЖКТ, которые могут быть причинами низкорослости. Семейный анамнез необходим для классификации. Обязательно строится родословное древо, указывается национальность, наличие близкородственного брака. Рост родителей необходим для вычисления целевого роста. Кроме того, оценивается их пропорциональность (для исключения костных дисплазий), а также ищется похожий фенотип (например, характерные черты лица при синдроме Нунан). Для этого может потребоваться изучение семейных фотографий.

Помимо этого, выясняется время начала пубертата и динамика роста у родителей и родственников (менархе у женщин, появление оволосения, ростовой скачок, пролонгированный рост у мужчин). Часто при конституциональной задержке роста у родителей (как, правило, у мужчин) наблюдается аналогичный вариант развития: низкий рост с 2 лет чуть ниже 3-й перцентили на протяжении всего детства, позднее начало пубертата и поздний ростовой скачок с достижением нормального конечного роста.

Антропометрия. Важным моментом в процессе диагностики является сравнение роста ребенка с возрастными нормами с вычислением антропометрических параметров (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) и обязательным построением кривых роста.

SDS (Standard Deviation Score) – коэффициент стандартного отклонения – интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле: $SDS \text{ роста} = (x - X)/SD$, где x – рост ребенка,

X – средний рост для данного хронологического возраста и пола,

SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

SDS = -2 соответствует 3-й перцентили;

SDS = 0 соответствует 50-й перцентили;

SDS = +2 соответствует 97-й перцентили.

Для оценки генетического компонента рассчитывается «целевой» рост (ЦР):

$$\text{ЦР для мальчиков} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см.}$$

$$\text{ЦР для девочек} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см.}$$

Скорость роста. Анализ скорости роста позволяет выявить отклонение от кривой роста в ранние сроки. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями был не менее 6 месяцев.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = \frac{\text{рост 2} - \text{рост 1}}{\text{хронологический возраст 2} - \text{хронологический возраст 1}}$$

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса.

В современной практике все основные показатели, применяемые детскими эндокринологами (хронологический возраст, SDS роста, SDS скорости роста и многие другие) рассчитываются с помощью специальных электронных программ (Auxology, Growthanalyzer). Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10–11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Клинический осмотр включает в себя, помимо общетерапевтического осмотра, оценку фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса. При осмотре ребенка могут быть выявлены фенотипические признаки врожденных синдромов.

Оценка полового статуса (по Таннеру) позволяет определить отставание в половом развитии. Задержка пубертата при отставании в росте может быть как конституциональной (при конституциональной задержке роста и пубертата), так и патологической (при гипогонадизме), требующей дополнительного обследования. При неправильном строении гениталий у мальчика возможна дисгенезия гонад,

и требуется исследование кариотипа. При дисгенезиях, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдается отставание в росте. Оценивается социальная адаптация (черты характера, успеваемость в школе, интересы).

Лабораторная диагностика. Рекомендуемые лабораторные исследования показаны в табл. 1.

Таблица 1

**Лабораторные показатели
при идиопатической низкорослости**

Лабораторные исследования	Диагностика
Общий анализ крови	Анемии, инфекционные болезни
Общий анализ мочи	Патология почек
Железо, ферритин	Анемии, нарушение питания
Кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Креатинин, мочеви́на	ХПН
АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок	Патология печени
Антитела к глиадину, транглутаминазе, общий IgA	Целиакия
св. Т ₄ , ТТГ	Гипотиреоз

Кроме того, в процессе лечения, исследуются глюкоза, ИРИ, HbA1c (для контроля углеводного обмена).

Кариотипирование. Проводится всем девочкам с отставанием в росте, мальчикам с неправильным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

СТГ-стимуляционные тесты. Золотым стандартом для исключения СТГ-дефицита во всем мире является проведение стимуляционных тестов. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3–4 недель.

Согласно Российскому консенсусу 2005 года, а также по международному и национальным консенсусам разных стран, нормальным выбросом СТГ на стимуляции считается выброс выше 10 нг/мл. Тотальный СТГ-дефицит ставится при пике выброса менее 7 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит – при пике выброса от 7 до 10 нг/мл.

При наличии нормального выброса хотя бы на одном из тестов, ставится идиопатическая низкорослость. После получения пика выброса более 10 нг/мл, необходимости в проведении второй пробы нет, диагноз «СТГ-дефицит» исключен.

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИФР-1). ИФР-1 является важным параметром в оценке любого ребенка с низкорослостью. Однако, его уровень зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек).

ИФР-1 снижен у 25–50 % детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста на генерацию. Нормальный уровень ИФР-1, с другой стороны, ставит под сомнение, хотя и не исключает СТГ-дефицит.

Измерение ИФР-1 необходимо также в процессе лечения для оценки комплаентности и чувствительности к ГР, а также для контроля безопасности терапии. Надо отметить, что для правильной интерпретации результатов измерения ИФР-1 у одного ребенка, необходимо использовать одни нормативные стандарты, которые часто сильно отличаются в зависимости от методики определения ИФР-1.

Рентгенография кистей. Определение костного возраста важно как для постановки диагноза, так и для прогноза конечного роста. При нарушениях на уровне ростовой пластинки кости (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно для СТГ-дефицита, а также при идиопатической низкорослости, характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет). Кроме того, костный возраст позволяет оценить имеющийся у ребенка ростовой потенциал, т.е. предсказать конечный рост. Перцентиль, на которой расположены данные костного возраста, примерно совпадает с конечным ростом.

Более точно рассчитать прогнозируемый конечный рост можно по таблицам и формулам Bayley-Pinneau (по методу Greulich-Pyle) или по методу Tanner-Whitehouse.

МРТ головного мозга. МРТ головного мозга проводится до СТГ-стимулирующих проб только в случае подозрения на объемный процесс. После подтверждения диагноза СТГ-дефицита по результатам одной стимуляционной пробы всем детям необходимо провести МРТ с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область.

По данным международного консенсуса проведение МРТ при идиопатической низкорослости не показано, мы все же считаем обязательным его проведение любому ребенку с низкорослостью до начала терапии гормоном роста (для исключения объемных образований).

Лечение идиопатической низкорослости

Показания к ростстимулирующей терапии гормоном роста. Лечение гормоном роста рекомендовано у детей ниже $-2,25$ SDS (ниже 1 перцентили). Оптимальный возраст для начала терапии – от 5 лет до раннего пубертата.

При начавшемся пубертате можно рассмотреть вопрос о применении аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (для торможения пубертата) в сочетании с терапией гормоном роста.

Сниженный (или нормальный) уровень ИРФ-1 не является показанием (или противопоказанием) к терапии гормоном роста при идиопатической низкорослости.

Кроме того, при принятии решения о начале терапии, необходимо учитывать психологический критерий. Терапия не рекомендуется ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста.

Доза гормона роста. Предполагается, что у большинства детей с идиопатической низкорослостью снижена чувствительность к собственному СТГ, и ее можно преодолеть добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ).

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости – 0,05 мг/кг/сут.

Большие дозы (0,07 мг/кг/сут. и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии. Ответ детей с идиопатической низкорослостью на гормон роста очень сходен с ответом при синдроме Шерешевского-Тернера или внутриутробной задержке роста. Прибавка к конечному росту составляет в среднем $+7-8$ см (на дозе 0,05 мг/кг/сут.) и $+3-4$ см (на дозе 0,033 мг/кг/сут.).

Критерии эффективности терапии. Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста (Δ SDS роста). Кроме того, оценивается изменение скорости роста (в см/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в см) как критерий не учитывают, так как она зависит от возраста.

Терапию считают эффективной:

- при Δ SDS роста $> 0,3-0,5$ через год терапии;
- увеличении скорости роста более, чем на 3 см/год;
- SDS скорости роста $> +1$.

Продолжительность терапии. Лечение продолжается до достижения роста, близкого к конечному (до закрытия зон роста), т.е. скорость роста менее 2 см/год, и/или костный возраст >16 лет у мальчиков и >14 лет у девочек. Терапию гормоном роста можно прекращать при достижении «нормального» роста (выше $-1,5$ SDS). Лечение можно остановить раньше, если ребенок или его родители удовлетворены достигнутым ростом или не желают продолжать терапию по другим причинам.

Альтернативные методы лечения идиопатической низкорослости

Анаболические стероиды (оксандролон и тестостерон). Оба этих препарата используют при конституциональной задержке роста и пубертата с невыраженным отставанием в росте ($>-2,5$ SDS).

Цель лечения – ускорение темпов роста и достижение нормального роста в периоде детства за счет стимуляции полового созревания. Конечный рост при этом не изменяется.

Тестостерон применяют только у мальчиков старше 14 лет, с ростом ниже 3 перцентили, в препубертате или ранней стадии G2 по Таннеру, с базальным уровнем тестостерона менее 3,5 нмоль/л. Используют тестостерона энантат по 50–200 мг в/м каждый месяц. Оксандролон применяется у детей более младшего возраста (10–14 лет). Принимают оксандролон per os, по 0,1 мг/кг в сут. в течение от 3 месяцев до 4 лет.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Синдром Шерешевского – Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной X-моносомией, представленной во всех или же в части клеток организма. Связь заболевания с нарушением одной X-хромосомы была установлена Фордом в 1959 г. Это хромосомное заболевание встречается с частотой 1:2 000–1:2 500 новорожденных девочек.

Клиническая картина заболевания. К основным и наиболее постоянным клиническим характеристикам СШТ относятся задержка роста, гипергонадотропный гипогонадизм и целый ряд врожденных аномалий: крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины. Нарушение роста наблюдается в 95–100 % случаев СШТ. Отставание в росте проявляется внутриутробной задержкой роста в пределах 1–1,5 SD по отношению к здоровой популяции, низкой скоростью роста (ниже -2 SD), начиная с 3 лет, отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Все это приводит к низкому конечному росту, который в среднем на 20 см ниже общепопуляционного.

При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы и кривые роста. При СШТ в течение первых 3 лет жизни отмечается отставание костного возраста от хронологического. Затем примерно до 10 лет костный возраст увеличивается соответственно хронологическому. Однако после 10–12 лет снова отмечается задержка созревания скелета, что обусловлено дефицитом эстрогенов. Недостаточность роста при СШТ обусловлена сочетанием скелетной дисплазии, хромосомных нарушений и внутриутробной задержки роста. Патология SHOX гена может являться причиной низкорослости при СШТ, а также ассоциирована с деформациями скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, высокое небо и укорочение конечностей и пястных костей). По многочисленным данным, дефицит гормонов роста (ГР) не играет существенной роли в задержке роста при СШТ. Спонтанная и стимулированная секреция ГР у пациенток с СШТ находится в нормальном (или субнормальном) уровне до пубертата. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата, обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется на фоне заместительной терапии низкими дозами эстрогенов. Средняя величина конечного роста при СШТ варьирует в различных популяциях от 140–147 см.

У больных с СШТ чаще всего форма шеи короткая и широкая. «Классическим» внешним признаком синдрома являются крыловидные складки на шее – *pterygium coli*, выраженность которых варьирует. Характерна широкая грудная клетка с хорошо развитой мускулатурой. Соски втянуты, отмечается их гипертелоризм (широко посаженные соски, расположены ближе к боковой поверхности), возможно формирование воронкообразной (втянутой) грудной клетки.

Аномалии в строении кистей рук выражаются в укорочение IV и V пальцев кистей рук, особенно укорочены и расширены дистальные фаланги, отмечаются укорочение метакарпальных костей. Иногда у части больных пятый палец нередко искривлен. Укорочение III–V пальцев может наблюдаться и на стопе.

Классическим признаком СШТ считается девиация локтевых суставов (*subitus valgus*), при которой угол между осью плеча и осью предплечья составляет более 15 градусов. Это обусловлено нарушениями развития скелета, в частности лучевой и плечевой кости, участвующих в образовании локтевого сустава. Однако при рентгенографии редко выявляются аномалии строения костей локтевого сочленения. Типичны также искривления костей голени (*genu varum*).

В 30 % случаев встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно левого отдела. Развитие ВПС связывают с нарушением формирования лимфатической системы. Чаще всего встречаются коарктация аорты (30 %) и бicuspidальный аортальный клапан (30–50 %), менее чем в 5 % встречается дилатация корня аорты. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция ВПС и аорты предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациенток.

В остальных случаях отмечаются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана. Функционально незначимые особенности строения век включают в себя наличие «третьего века» (эпиканта), а также незначительное опущение века (птоз) и косоглазие (страбизм). Часто встречается нарушение зрения в виде гиперметропии и амблиопии, которые, как правило, поддаются коррекции с помощью очков или контактных линз.

Диагностика

Ультразвуковое обследование. Ультразвуковое обследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет выявить аномалии развития внутренних органов (почки, печень, селезенка), гипоплазию или аплазию яичников.

Рентгенологическое обследование. Исследование костного возраста имеет важное значение для комплексной оценки роста и прогнозе конечного роста. Для определения костного возраста в последние годы все большее предпочтение отдается методу Грейлиха-Пайла (Greulich & Pyle, 1959). Оценка ведется по рентгенограмме левой кисти больной с лучезапястным суставом. Определение костного

возраста производится по атласу путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм, которые в определенные возрастные периоды различаются не только количеством ядер окостенения, но и их размерами и взаимным расположением. У больных с СШТ разница между паспортным возрастом и костным составляет 1–2 года.

Гормональное обследование

Первичная овариальная недостаточность при СШТ сопровождается соответствующей реакцией гипоталамо-гипофизарной системы. В норме отрицательная обратная связь между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами функционирует у плода и в первые месяцы постнатальной жизни.

Повышение уровня гонадотропных гормонов, особенно фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отмечено уже в первые недели жизни у девочек с СШТ и сохраняется в течение полутора-двух лет. С 2 до 5–6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма, подавляющего импульсную секрецию ЛГ-РГ независимо от уровня половых стероидов. С 5–6 лет лютеинизирующий гормон (ЛГ) и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. Терапия эстрогенами лишь частично способна снизить уровень гонадотропных гормонов.

У девочек с СШТ обнаружен сниженный уровень ИФР-1, который необходим для осуществления периферического эффекта гормона роста. Показано, что терапия низкими дозами эстрогенов увеличивает уровень ИФР-1 в крови здоровых девочек, тогда как высокие дозы эстрогенов, напротив, снижают уровень ИФР-1.

Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только у тех больных с СШТ, рост которых оказывается ниже 5-перцентильной кривой для девочек с СШТ. При этом однократное определение ГР в крови не имеет диагностического значения, т.к. эпизодический характер секреции ГР не исключает возможности получения крайне низких базальных его значений даже у здоровых детей. В связи с этим используются ГР-стимулирующие тесты и определение ИФР-1 в сыворотке крови.

В клинической практике наиболее часто используются пробы с инсулином, клофелином, L-допа.

Соматотропная недостаточность диагностируется, если максимальный выброс ГР на фоне стимуляции менее 10 нг/мл. Все стимуляционные пробы проводятся утром натощак. Перед проведением пробы в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер.

Пробу с инсулином необходимо проводить с большой осторожностью в стационаре, в присутствии врача. Противопоказанием для проведения пробы является низкий уровень гликемии натощак (менее 3,0 ммоль/л), надпочечная недостаточность с низким 8-часовым уровнем кортизола в крови (менее 140 нмоль/л), а также наличие в анамнезе у ребенка эпилепсии. Инсулин короткого действия вводят внутривенно в дозе 0,1 Ед/кг массы тела. Забор венозной крови производят до внутривенного введения инсулина и через 15, 30, 45, 60, 90, и 120 мин. В каждом образце определяют уровень ГР. Главное условие пробы состоит в обязательном снижении гликемии на 50 % и более по сравнению с базальным уровнем (или ниже 2,2 ммоль/л).

Наибольшее падение гликемии отмечается обычно через 15–30 мин. после введения инсулина. В это время отмечаются клинические проявления гипогликемии в виде потливости, тахикардии, чувства голода, слабости. При появлении симптомов тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают внутривенным введением 40 % глюкозы (5–10 мл).

Лечение. Основными задачами лечения больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются следующие:

- увеличение конечного роста;
- формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;
- коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика остеопороза.

Лечение низкорослости при СШТ препаратами рекомбинантного ГР

На сегодняшний день лечение НР при СШТ включает применение рекомбинантного ГР (рГР), полученного с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Данное заболевание является наиболее частым показанием к терапии рГР (по данным международного исследования KIGS в 1996 г., около 15 % пациентов, нуждающихся в терапии рГР – девочки с СШТ). В России в настоящее время зарегистрированы препараты рГР нескольких фирм: Нордитропин (Novo Nordisk), Генотропин (Phiser), Хуматроп (Eli Lilly), Сайзен (Merck Serono), Растан (УфаВита). Опыт применения рГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии ме-

тодом выбора для лечения низкорослости (НР) при СШТ. Современная методика применения рГР человека для лечения НР у девочек с СШТ рекомендует следующую схему терапии: ежедневное подкожное введение в вечерние часы (20–22.00) в дозе 0,05 мг/кг/сут. Терапию рГР прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год. Целью лечения рГР при СШТ является стимуляция роста сверх генетического потенциала. Чем продолжительнее рост стимулирующее лечение в препубертатный период, тем выше конечный рост.

Отмечаются индивидуальные отличия в чувствительности к ростстимулирующей терапии в зависимости от таких факторов, как степень отставания в росте на момент начала терапии, целевой рост (основанный на показателях роста родителей), возраст на момент начала терапии, длительность терапии. Данные многочисленных исследований показывают, что назначение рГР вызывает увеличение скорости роста и значительно улучшает ростовой прогноз. При длительной терапии в течение первого года наблюдалось увеличение скорости роста в среднем до 7 см/год, на 2-м году – почти на 6 см/год и в течение 3-го года – 5 см/год, что остается выше, чем у нелеченных больных. Конечная прибавка в росте, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым ростом до начала терапии, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 9 см, а индивидуальные показатели – от 4,7 до 21 см.

Индукция пубертата. Целью эстрогензаместительной терапии является максимально полная имитация нормального полового развития. У здоровых девочек начало развития молочных желез (телархе) наступает в возрасте $10,5 \pm 2$ года. Установлено, что заместительная терапия эстрадиолом с 12 лет не оказывает негативного влияния на конечный рост пациенток при лечении рГР. Низкие дозы эстрогенов могут применяться с 12 лет. Кроме пероральных форм, могут быть использованы трансдермальные эстрогены, а также депо-формы как более физиологичная альтернатива. Начальная доза составляет 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг) эстрадиола, с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет.

Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сут, 0,1 мг трансдермального эстрадиола в сут или 2,5 мг/мес. эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения). Для нормального развития матки и молочных желез счи-

тается целесообразным подключение прогестерона не ранее, чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или до начала достижения менструаций. Синтетические оральные контрацептивы не рекомендуются, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов.

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА

Болезнь Иценко – Кушинга – тяжелое гипоталамо-гипофизарное заболевание, клиническая картина которого обусловлена повышенным образованием кортикостероидов, под влиянием высокой секреции АКТГ (аденома гипофиза).

Этиология и патогенез. У детей патологическая секреция кортизола в 70 % связана с опухолями надпочечников и только в 30 % случаев с опухолью гипофиза. Заболевание чаще встречается у детей в возрасте старше 9–10 лет после травмы головного мозга, нейроинфекции, беременности, которые могут быть возможной причиной нарушения контроля секреции АКТГ. При болезни Иценко – Кушинга секреция СТГ угнетена, о чем свидетельствуют, как снижение базального уровня СТГ в сыворотке крови, так и недостаточный ответ СТГ на инсулиновую гипогликемию. В любом случае повышение секреции АКТГ приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников, увеличению синтеза и секреции кортикостероидов, которые, обуславливают клиническую симптоматику болезни Иценко – Кушинга. Помимо гиперплазии, может быть мелкоузелковая гиперплазия коры надпочечников.

Клиническая картина. Основными клиническими признаками заболевания являются: центральное (туловищное) ожирение, розово-пурпурные стрии, акне и «нечистота» кожных покровов, экхимозы, избыточное оволосение, гирсутизм, артериальная гипертензия, полиурия, нарушения менструального цикла, мышечная слабость, особенно выражена в проксимальных мышцах конечностей, изменения психики, остеопороз и даже патологические переломы ребер, позвоночника и реже конечностей.

У детей и подростков болезнь Иценко – Кушинга, наряду с вышеперечисленными признаками, сопровождается задержкой роста. Первыми признаками являются ожирение и малый рост.

В большинстве случаев заболевание начинается с ожирения, причем происходит характерное перераспределение подкожного жирового слоя: в основном наблюдается отложение жира в области плечевого пояса, живота, надключичных пространств, лица, молочных желез и спины (область VII шейного позвонка – «климактерический горбик», или «буйволоный тип»). Лицо становится лунообразным, круглым, щеки – красными. Все это создает характерный вид лица – «матронизм». Ожирение, наблюдаемое почти у 95 % больных, связано с гиперсекрецией кортизола, который способствует повышению аппетита, путем усиления глюконеогенеза увеличивает образование глюкозы, необходимой для синтеза жиров. Повышение секреции инсулина стимулирует липогенез. В то же время периферическая утилизация глюкозы при избытке кортизола уменьшается.

На коже живота, подмышечной области, плечевого пояса, бедер и ягодиц появляются своеобразные полосы – стрии различной окраски (от цианотичной до багрово-красной) длиной до 8 см и шириной до 2 см. При болезни Иценко – Кушинга появление стрий связано с нарушением белкового обмена (катаболизм белков), в результате чего кожа истончена и легко ранима, а различные ее повреждения и раны длительно не заживают. Цвет стрий обусловлен сосудами, расположенными под собственно кожей. Наблюдаемая при этом заболевании полицитемия также оказывает влияние на цвет стрий. Кожа истончается вследствие атрофии эпидермиса и соединительной ткани.

Наряду с этим отмечается гиперпигментация кожных покровов, особенно в местах трения кожи (шея, локти, живот). *Гирсутизм* – избыточное оволосение у женщин; рост усов, бороды, оволосение на груди и лобке по мужскому типу. Незначительное оволосение, которое более характерно для болезни Иценко – Кушинга, обусловлено умеренным повышением образования андрогенов гиперплазированной корой надпочечников, а значительное – избытком андрогенов при опухолях надпочечника и других опухолях. Истинный вирилизм (значительное оволосение на лице и туловище, выпадение волос на голове, низкий тембр голоса и гипертрофия клитора) характерен не для болезни Иценко – Кушинга, а для опухоли (часто злокачественной) коры надпочечника. Избыток андрогенов и кортизола приводит к нарушению половой функции.

Остеопороз – один из постоянных признаков заболевания, являющийся причиной болей в позвоночнике, костях. Остеопороз в

ряде случаев приводит к спонтанным переломам ребер, позвонков и реже длинных трубчатых костей. В детском возрасте болезнь сопровождается задержкой роста.

Одним из постоянных признаков болезни Иценко – Кушинга является артериальная гипертензия, обычно умеренная. Повышая уровень натрия в организме и содержание воды в стенках артериол с одновременным уменьшением их просвета, кортикостероиды приводят к гипертензии, которая при длительном течении способствует гипертрофии левого желудочка и развитию сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.

Диагностика. Диагноз болезни Иценко – Кушинга основывается на клинической картине и результатах лабораторного обследования. Со стороны крови обнаруживаются полицитемия, лимфоцитопения, эозинопения и нейтрофильный лейкоцитоз. В тяжелых случаях наблюдается гипокалиемический алкалоз и гипернатриемия. Изменения в свертывающей системе крови протекают по типу тромбогеморрагического синдрома.

Рентгенологическое обследование выявляет остеопороз костей скелета. Увеличение размеров турецкого седла на рентгенограммах встречается относительно редко. Микроаденома, наличие которой характерно для болезни Иценко – Кушинга, выявляется при исследовании с помощью компьютерной томографии (КТ) или томографии с использованием магнитно-ядерного резонанса (МР-томография).

Подтверждает диагноз болезни Иценко – Кушинга выявление повышенной секреции АКТГ и кортикостероидов. При определении АКТГ радиоиммунологическим методом обнаруживается умеренное (до 200–300 пг/мл), а при аденоме гипофиза значительное (500–800 пг/мл при норме 20–90) повышение уровня АКТГ. При болезни Иценко – Кушинга не только повышается секреция АКТГ, но изменяется суточный ее ритм, в вечерние часы уровень равен утреннему или превышает его.

Содержание кортизола в сыворотке крови у лиц, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, повышено. При болезни Иценко – Кушинга нарушается суточный ритм его секреции, т.е. утрачивается разница между содержанием кортизола в крови в утренние и вечерние часы (8.00 и 23.00). В норме, разница утреннего и вечернего кортизола составляет 50 %. Уровень свободного кортизола в суточной моче повышен.

Содержание кортизола и свободных 17-оксикортикостероидов в плазме крови, так же как и экскреция 17-ОКС с мочой, у лиц с болезнью Иценко – Кушинга, повышено.

Лечение. Медикаментозная терапия направлена на блокаду секреции АКТГ или кортикостероидов (кортизола). С этой целью применяются антисеротониновые препараты – ципрогептадин и бромкрептин. Блокаторы стероидогенеза (хлодитан, кетоконазол) применяются, как дополнительный метод. Перечисленные выше препараты применяются в комплексе с различными видами лучевой или хирургической терапии, что позволяет получать лучший клинический эффект за короткий срок.

Лучевая терапия. Наиболее распространено облучение гипофиза проводится тяжелыми частицами (протонами), обладающими высокой энергией и проникающей способностью. Облучение тяжелыми частицами – «протонными пучками» в суммарной дозе 50–70 Грей проводится однократно. Этот вид терапии наиболее эффективен в связи с тем, что энергия, освобождаемая протонами, выделяется в области аденомы гипофиза и при этом минимально повреждаются другие ткани (кожа, кости черепа, головной мозг).

Второй метод – **транссфеноидальная селективная аденомэктомия.** У детей этот метод применяется с 1990 г. Эффективность составляет 80 %, Длительная ремиссия у 72–95 % пациентов. На сегодняшний день этот вид лечения считается патогенетическим, достаточно безопасным и эффективным.

Одним из методов лечения болезни Иценко – Кушинга является **адреналэктомия.** Как правило, показанием к ней являются быстро прогрессирующее течение заболевания, а также отсутствие эффекта от консервативных методов лечения. Оперативное вмешательство при болезни Иценко – Кушинга заключается в проведении односторонней или двусторонней тотальной адреналэктомии, возможно в сочетании с аутотрансплантацией коры надпочечника.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (НД) является гетерогенным клиническим синдромом, возникающим вследствие нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ), центральный несахарный диабет

(ЦНД), резистентности почек к действию АДГ нефрогенный несахарный диабет (ННД) или избыточного потребления жидкости (первичная полидипсия ПП).

Несахарный диабет проявляется выделением большого количества мочи (полиурия) с низкой осмоляльностью (осмоляльность менее 300 мосм/кг), полидипсией (объем потребляемой жидкости превышает > 2 л/м²/сутки) и плохой прибавкой в весе. Полиурией считается выделение мочи в объеме, превышающем 2 л/м²/сутки, или приблизительно 150 мл/кг/сутки для новорожденных, 100–110 мл/кг/сутки для детей до 2 лет, и 40–50 мл/кг/сутки для детей более старшего возраста и взрослых.

Классификация несахарного диабета

1. Центральный

Семейный:

- аутосомно-доминантный (мутации гена препро-аргинин вазопрессина *rgprg-AVP2*);

- аутосомно-рецессивный (синдром Вольфрама несахарный диабет, сахарный диабет – атрофия зрительных нервов, глухота);

- анатомические дефекты среднего мозга (септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия).

Приобретенный:

- травматического характера (травма головы, нейрохирургические вмешательства);

- опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы различных опухолей);

- гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфоцитарный гипопизит);

- инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС);

- сосудистое поражение (кровоизлияние, гипоксия, серповидно-клеточная анемия).

2. Нефрогенный

Семейный:

- рецессивный X-сцепленный (ген V2 рецептора аргинин вазопрессина);

- аутосомно-рецессивный (ген аквапорина-2 *AQP2*).

Приобретенный:

- метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия);

- хроническая почечная недостаточность;

- осмотический (сахарный диабет);

- нефрокальциноз;
- обструкция мочевыводящих путей;
- поликистоз почек.

3. Первичная полидипсия

- психогенная – компульсивное потребление жидкости;
- дипсогенная – понижение порога осморорецепторов для жажды.

Диагностика центрального несахарного диабета. На первом этапе диагностики проводится анализ жалоб, клинических симптомов, данных анамнеза.

Клинические проявления и симптомы. Основными симптомами развития НД являются постоянные полиурия и полидипсия. Имеет место ночная полиурия (что иногда расценивают, как проявления энуреза), при недостаточном восполнении потерь жидкости отмечаются сухость кожных покровов и слизистых оболочек. У маленьких детей может развиваться выраженная дегидратация, наблюдается рвота при приеме пищи, запоры, повышение температуры тела, нарушения сна, раздражительность, плохая прибавка в росте и весе.

Данные анамнеза. При семейном ЦНД заболевание манифестирует обычно в возрасте от 1 до 6 лет. Как правило, симптомы усиливаются в течение первых нескольких лет существования заболевания.

При синдроме Вольфрама несахарный диабет в подавляющем большинстве случаев манифестирует после 10 лет, его появлению предшествуют развитие сахарного диабета и атрофии зрительных нервов.

Далее для дифференциальной диагностики между несахарным диабетом и первичной полидипсией проводится проба с сухоедением.

Если уровень натрия превышает 143 ммоль/л, а также при наличии у пациента опухоли хиазмально-селлярной области или гистиоцитоза из клеток Лангерганса проба с сухоедением не проводится. Это может привести к развитию жизнеугрожающего состояния вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии.

При наличии у ребенка несахарного диабета, несмотря на повышение осмоляльности /или уровня натрия в плазме крови (как результата обезвоживания), осмоляльность мочи не превышает осмоляльности плазмы, т.е. 300 мОсм/кгН₂О. При этом к концу пробы могут наблюдаться сухость кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, повышенная раздражительность. Если осмоляльность кро-

ви к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи при этом увеличивается до 600–700 мОсм/кг более, несахарный диабет любого генеза может быть исключен.

Если диагностирован центральный НД, необходимо проведение дальнейших исследований для определения этиологии заболевания.

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, в первую очередь хиазмально-селлярной области, позволяет определить наличие опухолевого образования, аномалий стебля/воронки гипофиза, анатомические дефекты среднего мозга. В норме на саггитальных T1-взвешенных изображениях нейрогипофиз визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала. Отсутствие сигнала от нейрогипофиза является отличительным признаком гипоталамо-нейрогипофизарных нарушений, и может указывать на наличие ранней стадии опухолевого процесса.

Лечение. Основная задача терапии несахарного диабета у детей – это снижение объема выделяемой мочи и (в большинстве случаев) уменьшение жажды, что, в свою очередь, позволит ребенку поддерживать нормальный образ жизни. Специфическая терапия несахарного диабета зависит от этиологии заболевания.

В настоящее время при лечении ЦНД препаратом выбора является десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргининвазопрессина. Десмопрессин оказывает более выраженный антидиуретический эффект, обладает большей продолжительностью действия по сравнению с АДГ. Одновременно с этим вазопрессорный эффекта десмопрессина в 2000–3000 раз меньше такового у вазопрессина.

У детей с ЦНД старше 3-х лет терапию препаратами десмопрессина начинают с небольших доз, постепенно увеличивая их по мере необходимости. Кроме того, при первоначальном подборе терапии каждую следующую дозу препарата рекомендуется применять после 1–2 часов диуреза в объеме >4 мл/кг/час, т.е. после того, как в течение некоторого времени у пациента возникает обильное мочеиспускание, моча при этом становится светлой.

При назначении препаратов десмопрессина проводится тщательный ежедневный подсчет и запись количества выпитой и выделенной жидкости; ежедневное определение уровня электролитов (натрия, калия) в сыворотке крови, при повышенном/сниженном уровне натрия определения проводятся несколько раз в сутки (обычно 2–3 раза); пациента ежедневно взвешивают для контроля над балансом жидкости.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме (Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2013).

Критерии диагноза. Вследствие сложности прямого определения количества жировой ткани в организме, наиболее информативным является определение индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах. Доказано, что ИМТ коррелирует с количеством жировой ткани в организме как у взрослых, так и у детей.

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS – standard deviation score). В них учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику жировой ткани.

Данные нормативы объединяет общий принцип: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентили). ВОЗ пользуется стандартными отклонениями -1 , -2 , -3 SDS, медиана и $+1$, $+2$, $+3$ SDS.

С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков следует определять как $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ.

На сайте ВОЗ представлены новые нормативные значения роста и веса для детей в виде таблиц и кривых как для возрастной группы от 0 до 5 лет так и для детей 5–19 лет.

Классификация.

1. По этиологии:

- Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) – ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности.

- Гипоталамическое – ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом.

- Ожирение при нейроэндокринных заболеваниях (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.).

- Ожирение ятрогенное (вызванное длительным приемом глюкокортикоидов, антидепрессантов и др. препаратов).

- Моногенное ожирение – вследствие мутации в генах лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3 и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора – тропомиозин-связанной киназы B).

- Синдромальное ожирение (при хромосомных и других генетических синдромах – Прадера-Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, псевдогипопаратиреозе и др.).

2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность);

- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния);

- дислипидемия;

- артериальная гипертензия;

- сахарный диабет 2-го типа;

- задержка полового развития (и относительный андрогеновый дефицит);

- ускоренное половое развитие;

- гинекомастия;

-синдром гиперандрогении;

- синдром апноэ;

- нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др);

- желчно-каменная болезнь.

3. По степени ожирения: 1) SDS ИМТ 2.0–2.5 – I степень; 2) SDS ИМТ 2.6–3.0 – II степень; 3) SDS ИМТ 3.1–3.9 – III степень; 4) SDS ИМТ ≥ 4.0 – морбидное.

План обследования пациента с ожирением

Анамнез: вес при рождении, возраст дебюта ожирения, психомоторное развитие, наследственный анамнез по ожирению (включая рост и вес родителей), сахарному диабету 2-го типа и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамика роста, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения).

Объективные данные: рост, вес, SDS ИМТ, окружность талии, характер распределения подкожной жировой клетчатки, измерение артериального давления (АД), наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дерматопатии (у девочек – гирсутизм, акне, жирная себорея), стадия полового развития, специфические фенотипические особенности (характерные для синдромальных форм).

Лабораторная диагностика (всем): биохимический анализ крови с липидограммой крови, ферменты печени (АСТ, АЛТ):

Критерии дислипидемии (при наличии 2 и более показателей):

- холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л;
- триглицериды $>1,3$ (для детей до 10 лет);
- $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л;
- ЛПВП* $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л;
- ЛПНП* $\geq 3,0$ ммоль/л;
- уровни холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности.

Определение ферментов печени (АСТ и АЛТ) в сочетании с УЗ исследованием печени показано всем пациентам с ожирением для скрининга неалкогольной жировой болезни печени. Жировой гепатоз имеют 25–45 % подростков с ожирением; с длительностью ожирения может прогрессировать и поражение печени: стеатогепатит, фиброз, цирроз. Так, в США неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее частой причиной развития цирроза у подростков и самой частой причиной для трансплантации печени у взрослых. Значения АЛТ, превышающие двукратно значения лаборатории, расцениваются как проявление стеатогепатита.

Стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с глюкозой (ПГТТ) с определением глюкозы натощак и через 120 минут. Условия проведения теста: утром натощак, на фоне 8–14 часового голодания, пациент выпивает глюкозу из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенную в 250 мл воды. В течение трех дней до проведения пробы пациенту рекомендуется прием пищи с содержанием углеводов не менее 250–300 г/сутки и обычная физическая активность.

Оценка ПТГГ теста: *Нормогликемия* – это уровень глюкозы натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень глюкозы через 2 часа стандартного ПТГТ менее 7,8 ммоль/л. **Нарушение гликемии натощак:** уровень глюкозы натощак составляет 5,6–6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы через 2 часа ПТГТ соответствует 7,8–11,1 ммоль/л.

Диагноз СД 2-го типа у детей выставляется:

- 1) уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; или
- 2) уровень гликемии через 2 часа стандартного перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л;
- 3) имеются классические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимое снижение веса) в сочетании со случайным определением гликемии крови $\geq 11,1$ ммоль/л. «Случайным» считается измерение уровня глюкозы в любое время дня без взаимосвязи со временем приема пищи.

Инсулинорезистентность (ИР) – нарушение действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

Гормональные исследования – по показаниям:

- тиреоидные гормоны (ТТГ, св. Т4) при подозрении на гипотиреоз;
- кортизол и АКТГ, лептин (при подозрении на моногенное ожирение);
- кортизол и АКТГ (суточный ритм, сбор суточной мочи на кортизол, проба с дексаметазоном) – исключение гиперкортицизма;
- паратгормон, проинсулин, (подозрение на синдромальные формы ожирения – псевдогипопаратиреоз, дефицит проконвертазы 1 типа);
- ИРФ1 (подозрение на гипоталамическое ожирение);
- пролактин (гипоталамическое ожирение, гинекомастия у мальчиков, дисменорея у девочек);
- ЛГ, ФСГ, тестостерон, СССГ, антимюллеров гормон – при синдроме гиперандрогении, дисменорее у девочек и нарушениях полового развития у мальчика;
- стимуляционные пробы на выброс СТГ (по показаниям, при подозрении на гипоталамическое ожирение);

- альдостерон, активность ренина плазмы, метанефрины и нор-метанефрины суточной мочи и др. – для уточнения генеза впервые выявленной при обследовании пациента с ожирением артериальной гипертензии в зависимости от клинических проявлений.

Оценка артериального давления (АД) проводится согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков», разработанными экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России. Для оценки величины АД учитывается возраст, пол и рост ребенка. Следует отметить, что для диагностики наличия артериальной гипертензии, выявленной при обычном измерении, предпочтительно проведение суточного мониторирования АД.

Оценка дневника питания и двигательной активности (всем).

Инструментальные исследования:

1. УЗИ брюшной полости (всем).
2. Биоимпедансометрия (всем исходно и для мониторирования).
3. ЭКГ, ЭХО-КГ – по показаниям.
4. Полисомнография – при морбидных формах, наличии жалоб на ночной храп, остановки дыхания во время сна, выраженную дневную сонливость.
5. МРТ головного мозга – при подозрении на гипоталамическое ожирение.
6. Оценка основного обмена (метаболографы) – по показаниям, в специализированных центрах, для персонификации диетотерапии.
7. Рентгенография кистей рук – по показаниям.
8. Офтальмологическое обследование – по показаниям, при подозрении на наличие артериальной гипертензии, гипоталамического ожирения, некоторых синдромальных форм.

Молекулярно-генетические исследования: определение карриотипа, поиск мутаций в генах при подозрении на моногенное ожирение и синдромальные формы.

Лечение. Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку, мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения).

Недавние метаанализы показали, что клинические меры, основанные на программах, направленных на изменение образа жизни,

позволяют уменьшить величину индекса массы тела (ИМТ), оцениваемую в педиатрической практике в стандартных отклонениях (SDS), не более, чем на 0,03–0,05 SDS ИМТ в течение примерно 1 года наблюдения (Кохрановская база данных).

Диетотерапия – стол № 8 по Певзнеру (или его аналог по современной классификации).

Физическая нагрузка. Согласно рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность для детей и подростков в возрасте 5–17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день. Физическая активность свыше 60 минут в день дает дополнительные преимущества для здоровья. Для снижения веса большая часть ежедневных занятий ФА должна быть посвящена аэробике. Под ФА следует понимать игры, состязания, занятия спортом, поездки, оздоровительные мероприятия, физкультуру или плановые упражнения в рамках семьи, школы и своего района («Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья», ВОЗ, 2010 г.).

Лекарственная терапия. Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации – это орлистат. Орлистат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в контролируемых клинических исследованиях. Согласно данным работам, средняя динамика веса в группе орлистата составила от + 0,53 кг (12 месяцев терапии, 12 месяцев наблюдения, 539 подростков), (Chanoine JP, 2005), до – 6,9 кг (6 месяцев терапии, 60 пациентов), (Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., 2012). Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) перед основными приемами пищи, максимальная суточная доза составляет 360 мг (3 капсулы, по 1 капсуле 3 раза в день). Длительность лечения может составлять от 3 месяцев до 12 месяцев; при назначении препарата более 3 месяцев к терапии рекомендовано добавлять поливитаминные комплексы, учитывая возможный риск снижения уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови.

Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа.

Использование препаратов октреотида, лептина, гормона роста ограничено рамками клинических и научных исследований и не может быть рекомендовано для применения в общей практике.

Применение сибутрамина запрещено во всем мире в связи с выявленными фатальными побочными эффектами.

Исследования последних лет показывают, что мероприятия, направленные на изменение образа жизни, включающие мотивационное обучение пациентов и их родителей, медикаментозную терапию с целью снижения ожирения у детей и подростков, имеют краткосрочную эффективность. В связи с этим, лечение ожирения у детей и подростков должно быть длительным.

Бариатрическая хирургия как способ лечения морбидных осложненных форм ожирения у подростков применяется в некоторых странах мира.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА

Сахарный диабет (СД) – этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Диагностические критерии. Диагностические критерии сахарного диабета основываются на изменении показателей глюкозы в крови и наличии или отсутствия симптомов. Существует три способа диагностики сахарного диабета, при отсутствии определенной гипергликемии диагноз должен быть подтвержден на следующий день с использованием одного из трех способов.

- При сахарном диабете у детей наблюдаются характерные симптомы: полиурия, полидипсия, нарушение зрения, снижение массы тела в сочетании с глюкозурией и кетонурией.

- В наиболее тяжелых случаях развившийся кетоацидоз или редко встречающийся в детской практике некетоацидотический ги-

перосмолярный статус, которые могут привести к развитию ступора, комы и, при отсутствии эффективной терапии, к летальному исходу.

- Диагноз обычно быстро подтверждается при выявлении значимого повышения уровня гликемии. При этом в случае наличия кетоновых тел в крови и моче показана срочная терапия. Ожидание следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасным и способствовать быстрому развитию кетоацидоза.

- Для диагностики СД и других нарушений углеводного обмена проводится определение концентрации глюкозы в плазме крови (или в цельной крови), включая исследование натощак и через 2 часа после перорального введения глюкозы. При диагностике сахарного диабета учитывается также наличие или отсутствие его клинических проявлений.

Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009).

- Симптомы СД в сочетании со случайным выявлением концентрации глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л* в плазме крови.

Случайным считать выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи или уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л**. Состояние натощак определяется как отсутствие приема пищи не менее 8 часов или уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г.

*В капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови – $\geq 10,0$ ммоль/л;

** $\geq 6,3$ как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

- При отсутствии явных симптомов СД или наличии легкой симптоматики случайно выявленная гипергликемия или гипергликемия, обнаруживаемая в условиях стресса (инфекционного, травматического и пр.), может быть транзиторной и на основании однократно зарегистрированного повышения гликемии не должна расцениваться как факт диагностики СД. Такие дети нуждаются в дальнейшем обследовании и наблюдении, повторном определении уровня гликемии, в том числе через 2 часа после нагрузки глюкозой или завтраком, содержащим достаточное количество углеводов.

- ОГТТ не проводится в случаях, когда случайное исследование гликемии в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД. Дети с СД 1-го типа редко нуждаются в проведении ОГТТ. В сомнитель-

ных случаях проводится длительное наблюдение с периодическим повторным тестированием.

- Таким образом, диагноз СД может быть поставлен при повышении содержания глюкозы в плазме крови натощак 7,0 ммоль/л и выше (в капиллярной крови – 6,1 ммоль/л и выше), либо через 2 часа после нагрузки глюкозой – 11,1 ммоль/л и выше (как в плазме крови, так и в капиллярной цельной крови). Больным, не имеющим симп-томов СД, диагноз можно поставить только на основании дважды достоверно установленной гипергликемии.

Диагностические критерии исследования уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

- ГПН <5,6 ммоль/л – нормальный уровень.
- ГПН 5,6–6,9 ммоль/л – нарушенная гликемия натощак (НГН).
- ГПН \geq 7,0 ммоль/л – предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ – по уровню глюкозы в плазме через 2 часа после нагрузки (ГП 2 ч):

- ГП 2 ч < 7,8 ммоль/л – нормальная толерантность к глюкозе;
- ГП 2 ч 7,8–11,0 ммоль/л – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);

ГП 2 ч \geq 11,1 ммоль/л – предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и сахарным диабетом с развитием любой формы СД.

Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009):

I. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто – в детском и юношеском.

A. Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется деструкцией β -клеток, наличием аутоантител, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости – HLA.

B. Идиопатический сахарный диабет также протекает с деструкцией β -клеток и склонностью к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации

с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения.

II. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью.

III. Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

A. Генетические дефекты функции β -клеток:

1. Хромосома 12, HNF-1 α (MODY3).
2. Хромосома 7, глюкокиназа (MODY2).
3. Хромосома 20, HNF-4 α (MODY1).
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор – IPF-1 (MODY4).

5. Хромосома 17, HNF-1 γ (MODY5) и др.

B. Генетические дефекты действия инсулина:

1. Резистентность к инсулину типа А.
2. Лепречаунизм (синдром Донохью).
3. Синдром Рабсона-Менделхолла.
4. Липоатрофический диабет.
5. Некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации гена рецептора инсулина.

C. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы:

1. Панкреатит.
2. Травма, панкреатэктомия.
3. Новообразования поджелудочной железы.
4. Кистозный фиброз (муковисцедоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фибро-калькулезная панкреатопатия.
7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

D. Эндокринопатии:

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитома.
5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.

8. Некоторые другие вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов β -клеток поджелудочной железы.

E. Диабет, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами:

1. Вакор.
2. Пентамидин.
3. Никотиновая кислота.
4. Глюкокортикоиды.
5. Тиреоидные гормоны.
6. Диазоксид.
7. β -адренергические агонисты.
8. Тиазиды.
9. Дилантин.
10. α -интерферон.
11. Другие препараты.

В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный диабет с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина.

F. Инфекции:

1. Врожденная краснуха.
2. Цитомегаловирус.
3. Другие.

Под действием β -токсических вирусных инфекций происходит деструкция β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности.

G. Редкие формы сахарного диабета:

1. Синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome).

2. Синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II (APS I и II) типов.

3. Другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина – системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans).

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом:

Сахарный диабет может быть компонентом многих генетических синдромов:

1. Синдром Вольфрама.
2. Синдром Дауна.
3. Синдром Шерешевского – Тернера.
4. Синдром Клайн – Фельтера.
5. Синдром Лоуренса – Муна – Бидля.
6. Синдром Прадер – Вили.
7. Атаксия Фридрайха.
8. Хорея Хантингтона.
9. Порфирия.
10. Миотоническая дистрофия и прочие.

IV. Гестационный сахарный диабет – любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности.

Этиология и патогенез. СД1 – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, со склонностью к развитию кетоацидоза. Серологические маркеры аутоиммунного патологического процесса (ICA, GADA, IAA, IA-2, IA-2 β) выявляются 85–90 % пациентов, когда появляется гипергликемия натощак.

Предрасположенность к аутоиммунному СД1 определяется многими генами (более 40 различных геномных локализаций). Наиболее сильно СД1 связан с генами HLA (комбинации аллелей локусов DRB1, DQA1 и DQB1, выявлены как предрасполагающие, так и защитные гаплотипы). Люди с повышенным риском развития СД1 могут быть выявлены путем определения специфических ауто-антител, исследованием генетических маркеров и проведения внутривенного теста на толерантность к глюкозе (ВВГТТ). Одним из доказанных триггерных факторов является врожденная краснуха.

Фазы течения СД:

- доклинический диабет;
- манифестация или дебют сахарного диабета;
- частичная ремиссия или фаза «медового месяца»;
- хроническая фаза пожизненной зависимости от инсулина;
- нестабильный этап препубертатного периода;
- стабильный период, наблюдающийся после периода полового созревания.

Клинические проявления и методы лабораторного исследования

Манифестация или дебют сахарного диабета. Клиника сахарного диабета варьирует от неургентных проявлений до тяжелой дегидратации, диабетического кетоацидоза вплоть до развития коматозного состояния.

Неургентные проявления:

- полидипсия, полиурия;
- появление недержания мочи у ребенка, ранее обученного пользоваться туалетом, появление липкой мочи;
- вагинальный кандидоз, особенно у девочек в период полового созревания;
- рвота, которая ошибочно может быть принята за проявления гастроэнтерита;
- прогрессирующая потеря массы тела или отсутствие ее прибавки у растущего ребенка;
- раздражительность, снижение успеваемости в школе;
- рецидивирующие кожные инфекции (упорный фурункулез, ячмени и другие кожные заболевания), могут предшествовать манифестным симптомам СД1.

Ургентные проявления:

- тяжелая дегидратация (сухость кожных покровов и слизистых, сниженный тургор кожи, «запавшие глаза»);
- частая рвота;
- продолжающаяся полиурия, несмотря на наличие дегидратации;
- потеря массы тела вследствие потери жидкости, мышечной массы и жира;

- пунцовые щеки (диабетический румянец) как следствие кетоацидоза;
- гипервентиляция, вызванная ДКА (дыхание Куссмауля) – равномерное редкое дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом;
- запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- расстройство сознания (дезориентация, прекоматозное или, реже, коматозное состояние);
- шок (частый пульс, плохая периферическая циркуляция с периферическим цианозом);
- гипотония (поздний признак, редко у детей с ДКА).

ДКА фатален без лечения. Больные нуждаются в немедленном лечении и оказании специализированной помощи.

Частичная ремиссия или фаза «медового месяца». Наблюдается после начала лечения инсулином примерно у 80 % детей. Различают полную ремиссию, когда введение инсулина можно прекратить без ухудшения показателей гликемии (достаточно редко), и частичную ремиссию, при которой потребность в инсулине составляет менее 0,5 ЕД/кг массы тела, а концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови менее 7 %. Длительность ремиссии может составлять от нескольких недель до полугода, редко – в течение года и больше. Пациенты и их родители должны быть информированы, что фаза ремиссии сахарного диабета является временной и не означает излечения диабета.

Лабораторные исследования

Гипергликемия – главный лабораторный признак СД. В норме содержание глюкозы в капиллярной крови натощак составляет у новорожденных 1,6–4,0 ммоль/л, у доношенных грудных детей 2,78–4,4 ммоль/л, у детей раннего возраста и школьников – 3,3–5,0 ммоль/л.

Глюкозурия. В норме у здорового человека глюкоза в моче отсутствует. Глюкозурия возникает при содержании глюкозы выше 8,88 ммоль/л. Выявление глюкозурии у ребенка всегда должно ориентировать врача на исключение СД и исследование содержания глюкозы в крови. Диагноз СД при обнаружении глюкозурии может считаться достоверным только после выявления гипергликемии.

Кетоны. Кетонурия может развиваться у детей без сахарного диабета при инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой

температурой, при рвоте, голодании, особенно у детей раннего возраста (ацетонемические состояния раннего возраста).

Уровень **гликированного гемоглобина** отражает состояние углеводного обмена в течение последних трех месяцев, определение его используется для подтверждения диагноза СД и оценки степени компенсации углеводного обмена у больных СД, получающих лечение. Нормальные значения HbA1 – от 5 до 7,8 %.

Аутоантитела к антигенам β-клеток (ICA, GADA, IAA, IA2) – иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Их обнаружение используют для прогнозирования СД1 в группах высокого генетического риска либо для проведения дифференциального диагноза между СД1 и СД2.

Определение уровня **С-пептида** в сыворотке крови дает возможность оценить функциональное состояние β-клеток у лиц с высоким риском развития СД, а также используется при дифференциальной диагностике СД1 и СД2. Базальный уровень С-пептида у здоровых составляет 0,28–1,32 пг/мл (1,1–4,4 нг/мл).

Лечение СД 1-го типа у детей и подростков в условиях стационара. Помощь детям с СД1 осуществляется на амбулаторном и стационарном уровнях. В стационарном лечении ребенок нуждается при манифестации заболевания. В дальнейшем, в зависимости от течения сахарного диабета, стационарное лечение проводится от 1–2 раз в год до 1 раза в несколько лет.

В основе СД1 лежит абсолютная инсулиновая недостаточность. Введение инсулина является единственным на сегодняшний день патогенетическим методом его лечения.

Цели лечения детей и подростков с СД1:

- достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена;
- нормальное физическое и соматическое развитие ребенка;
- развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю;
- профилактика специфических осложнений сахарного диабета.

Инсулинотерапия. В России для детей и подростков в последние годы рекомендованы к применению только человеческие генноинженерные инсулины и инсулиновые аналоги, которые отличаются более физиологичной фармакодинамикой и меньшей вариабельностью действия (табл. 2).

Таблица 2

Типы препаратов инсулина, применяемых в РФ в детском и подростковом возрасте, и профиль их действия

Тип инсулина	Начало действия, ч	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Аналоги ультракороткого действия (аспарт, глулизин, лизпро)	0,15–0,35	1–3	3–5
Простой – короткого действия (Актрапид НМ, Хумулин Регулар)	0,5–1	2–4	5–8
Средней длительности действия (Протафан НМ, Хумулин НПХ)	2–4	4–12	12–24
Аналоги базального инсулина (гларгин, детемир, деглюдек)	2–4 1–2	Нет 6–12	24 20–24

Инсулины короткого действия (простой инсулин) используются как болюсные инъекции перед приемами пищи (за 20–30 мин до еды) в сочетании с инсулином средней длительности действия, вводимым 2–3 раза в сутки или с базальным аналогом инсулина, вводимым 1 или 2 раза в сутки. Ультракороткие аналоги (Хумалог, НовоРапид и Апидра) при подкожном введении имеют более быстрое начало и пик действия, чем простой человеческий инсулин, параллельные уровню посталиментарной гипергликемии, меньшую продолжительность действия в сравнении с растворимым человеческим инсулином и вводятся непосредственно перед приемом пищи.

Внутривенное введение инсулина. Простой человеческий инсулин может вводиться в/в, что используется в следующих кризисных ситуациях: ДКА, контроль гликемии при хирургических операциях.

Доза инсулина. В первые 1–2 года заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела, снижаясь до 0,1–0,2 ЕД/кг массы тела при частичной ремиссии заболевания. Через 5 лет от начала диабета у большинства больных потребность в инсулине повышается до 1 ЕД/кг массы тела, а в период полового созревания она может достигать 1,2–1,5 ЕД/кг. Соотношение пролонгированного и короткого инсулина сдвигается от преобладания пролонгированного инсулина у детей первых лет жизни к преобладанию короткого инсулина у подростков. У каждого ребенка потребность в инсулине и соотношение инсулинов различной длительности индивидуальны.

Помповая инсулиноterapia. Инсулиновые помпы представляют собой мобильное электронное устройство, постоянно носимое пациентом, весом 65–100 г, размером с пейджер. Управляемая компьютером инсулиновая помпа содержит достаточное количество инсулина для работы в течении по крайней мере 3 дней, игла для введения инсулина остается в подкожной позиции не больше 2–3 дней во избежание инфицирования мест инъекции или закупорка катетера, через который поступает инсулин. В ней используется только один вид инсулина, в основном быстродействующие аналоги инсулина, который подается в двух режимах – базисном и болюсном.

Целевые показатели углеводного обмена. Современные стандарты терапии СД у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии как можно более близко к нормальным показателям, при этом избегая развития тяжелых гипогликемий, наряду с частыми легкими и умеренными гипогликемиями (табл. 3).

Для подбора оптимальной инсулинотерапии применяется также **система продолжительного глюкозного мониторинга – CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)**, которая фиксирует уровень глюкозы в крови каждые 5 мин несколько суток.

Таблица 3

**Целевые уровни гликемического контроля в детском возрасте,
индивидуализированные по возрасту (адапт. ISPAD, 2014)**

Уровень контроля	Идеальный	Оптимальный (компенсация)	Субоптимальный (Субкомпенсация)	Высокий риск осложнения (декомпенсация)
Клинические оценки				
Повышенная ГП	Не повышена	Нет симптомов	Полиурия, энурез	Нечеткое зрение, плохой набор массы тела, задержка пубертата, плохая посещаемость школы, кожные и генитальные инфекции, признаки сосудистых осложнений
Низкая ГП	Не низкая	Нет тяжелых гипогликемий	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)
Биохимические оценки				
ГП натощак или до еды, ммоль/л	3,6–5,6	4–8	>8	>9
ГП после 2 ч. после еды	4,5–7,0	5–10	10–14	>14
ГП перед сном	4,0–5,6	6,7–10	<4,2 или >9	<4,0 или >11
ГП ночью	3,6–5,6	4,5–9	<4,2 или >9	<4,0 или >11
HbA1c	<6,5	<7,5	7,5–9,0	>9,0

Осложнения сахарного диабета

К острым осложнениям, неотложным состояниям с высоким риском развития критического, при сахарном диабете (СД) относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) и диабетическая кома (ДК), а также гипогликемия и гипогликемическая кома.

1. Гипогликемия – состояние опасно низкого уровня глюкозы в крови. Гипогликемией считают концентрацию глюкозы в крови 2,2–2,8 ммоль/л, у новорожденных – менее 1,7 ммоль/л, у недоношенных – менее 1,1 ммоль/л. В большинстве случаев содержание глюкозы в крови, при котором наблюдают ухудшение самочувствия, колеблется от 2,6 до 3,5 ммоль/л (в плазме – 3,1–4,0 ммоль/л). В клинике наиболее часто используется уровень гликемии $<3,6$ ммоль/л. В научных исследованиях для унифицированного подхода при оценке частоты гипогликемий используется уровень гликемии ниже 4 ммоль/л у больных всех возрастных групп. При хронической декомпенсации сахарного диабета ухудшение самочувствия может наблюдаться при показателях гликемии порядка 6–7 ммоль/л. Гипогликемия – наиболее частое острое осложнение СД1 и фактор риска повышения смертности больных диабетом.

Причины гипогликемий в клинической практике: инъекции инсулина без контроля – «слепым» методом; выраженные отклонения в питании без коррекции дозы инсулина; неизменяемая доза инсулина при физической нагрузке.

Патогенез. При СД недостаточная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию и снижение эпинефринового (адреналинового) ответа являются одной из причин развития гипогликемий. Среди других причин, нарушения функций печени и почек, прием тетрациклина и окситетрациклина, сульфониламидов, ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов, анаболических стероидов, а также алкоголя.

Клиническая картина гипогликемических состояний связана с энергетическим голодом центральной нервной системы. Нейрогликопенические симптомы: снижение интеллектуальной деятельности (трудности с концентрацией внимания, проблемы с кратковременной памятью, неуверенность в себе, растерянность, вялость, заторможенность), головокружение, нарушенная координация движений, пошатывание при ходьбе, парестезии, диплопия, «мушки» перед глазами, нарушение цветового зрения, проблемы со слухом, сонливость, загроуженность, гемиплегии, парезы, судороги, нарушение сознания, кома в результате влияния на ЦНС низкого содержания глюкозы. Автономные симптомы: тремор, холодный пот, бледность кожных покровов, тахикардия, повышение АД, чувство тревоги и страха в результате повышения активности эпинефрина. Как правило, симптомы нейрогликопении возникают раньше автономных

симптомов, однако часто остаются незаметными для больных детей и их родителей. У маленьких детей в клинической картине преобладают немотивированное поведение, беспричинные капризы, нередко отказ от еды, включая сладости, выраженная сонливость. В первые годы жизни влияние гипогликемий на состояние центральной нервной системы особенно неблагоприятно.

Степени тяжести гипогликемических состояний:

1-я – легкая: пациент хорошо осознает свое состояние и самостоятельно купирует гипогликемию; дети младше 5–6 лет в большинстве случаев не способны сами себе помочь;

2-я – средняя: пациенты не могут самостоятельно купировать гипогликемию и нуждаются в посторонней помощи, однако в состоянии принимать углеводы per os;

3-я – тяжелая: пациенты находятся в полубессознательном, или бессознательном, или коматозном состоянии, нередко в сочетании с судорогами, и нуждаются в парентеральной терапии (глюкагон в/м или в/в введение глюкозы).

Гипогликемическая кома возникает, если вовремя не принимаются меры к купированию тяжелого гипогликемического состояния. Может развиваться спутанное сознание, тризм, судороги, истощающие последние энергетические запасы в ЦНС, коматозное состояние. Симптомы гипогликемии могут развиваться очень быстро, и клиническая картина может вылиться в «неожиданную», со слов родителей, потерю сознания. Все случаи внезапной потери сознания у ребенка с СД требуют экстренного исследования сахара крови. В состоянии сна тяжелую гипогликемию у ребенка можно заподозрить по наличию потливости, стонущего дыхания, гипертонуса и судорожного подергивания мышц. При длительном коматозном состоянии развиваются симптомы поражения ствола головного мозга – нарушение ритма дыхания и нестабильной сердечной деятельности.

Лечение гипогликемий заключается в немедленном приеме внутрь быстро всасывающихся углеводов: сок, таблетки глюкозы, сахар, мед, варенье, карамель), не используют шоколад, шоколадные конфеты, мороженое из-за медленного всасывания. В среднем для ребенка весом 30 кг необходимо около 10 г глюкозы, а при весе 45 кг – 15 г для повышения уровня гликемии на 3–4 ммоль/л, при использовании фруктозы или сахарозы это количество немного увеличивается. Контрольное исследование гликемии осуществляется через 10–15 мин, при необходимости прием углеводов повторяют. Через 20–30 мин

повторяют контроль гликемии для подтверждения адекватного уровня гликемии. При улучшении самочувствия или нормализации уровня гликемии следует принять сложные углеводы (фрукты, хлеб, молоко) для профилактики рецидива гипогликемии с контролем уровня гликемии через 20–30 мин. При спутанном сознании положить за щеку кусок сахара или таблетку глюкозы, ввести внутримышечно глюкагон или внутривенно – раствор глюкозы.

При развитии тяжелой гипогликемии (бессознательное состояние, может быть с судорогами и рвотой), необходимы неотложные меры. При тризме – разжать челюсти и фиксировать язык во избежание его западения и асфиксии. Вводится глюкагон (в/м, п/к или в/в) 0,5 мг в возрасте до 12 лет, 1,0 мг – в более старшем возрасте (или 0,1–0,2 мг/кг массы тела). При отсутствии глюкагона (либо недостаточной реакции на него) в/в вводят 20–80 мл 10 % раствора глюкозы – до полного восстановления сознания, обычно от 200 до 500 мг/кг массы. При отсутствии эффекта возможно назначение дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг.

Если сознание не восстановлено, несмотря на достижение достаточного уровня сахара в крови (оптимально – небольшая гипергликемия), необходимо дополнительное обследование для исключения отека мозга и черепно-мозговой травмы (из-за возможного падения ребенка при потере сознания). Необходим дальнейший тщательный мониторинг глюкозы в крови, поскольку после тяжелой гипогликемии часто наблюдается рвота, возможны также рецидивы тяжелой гипогликемии. Ребенку могут потребоваться дополнительные приемы пищи или в/в капельное введение глюкозы (10 % раствор 2–5 мг/кг/мин или 1,2–3,0 мл/кг/ч).

2. Гипергликемический гиперосмолярный некетотический синдром (ГГНС) и лактацидоз в детском и подростковом возрасте встречаются крайне редко, хотя состояния гиперосмолярности играет большую роль в развитии ДК у детей и подростков. Несмотря на современные достижения в области помощи пациентам, страдающим сахарным диабетом 1-го типа (СД1), ДКА остается основной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности детей и подростков с СД1.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – результат абсолютного дефицита инсулина или связанных с относительным дефицитом инсулина состояний с комбинированным эффектами повышения контринсулярных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста. Абсолютный дефицит инсулина наступает при манифестации СД1, при умышленном или непреднамеренном отсутствии назначения инсулинотерапии, особенно инсулина длительного действия в болюс-базисном режиме терапии. Пациенты, страдающие СД1, которые используют для инсулинотерапии помповое введение, могут быстро развить ДКА при прекращении по каким-то причинам доставки инсулина. Вторичный дефицит инсулина может возникнуть при повышении концентрации контринсулярных гормонов в ответ на стресс при различных сопутствующих состояниях, таких как сепсис, травма или нарушения работы желудочно-кишечного тракта с диареей и рвотой.

Этиология и патогенез. ДКА и ее крайне тяжелый вариант ДК – сложная последовательность взаимосвязанных событий; неотложное, жизнеугрожаемое, критическое состояние при СД, а при отсутствии адекватного лечения – острое осложнение СД, приводящее к коме, и (или) смерти.

Первичный фактор развития ДКА и ДК – относительная недостаточность инсулина, что не означает полного его отсутствия. Причиной может быть инфекция, физическая травма, эмоциональный стресс, то есть обстоятельства, повышающие потребность в инсулине, при манифестации СД – на фоне текущего аутоиммунного процесса. Одной из причин ДКА при текущем СД, являются погрешности в инсулинотерапии.

Одна из характерных особенностей шока при ДКА и ДК – это гипотония, приводящее к снижению почечного кровотока (иногда вплоть до полной анурии). Генерализованная аноксия тканей, приводящая к смещению метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, обуславливает повышение концентрации молочной кислоты в крови.

Клинические симптомы и диагностика ДКА. По превалированию клинических проявлений можно выделить 3 варианта течения ДКА:

- абдоминальный;
- кардиоваскулярный;
- с превалированием церебральных нарушений.

Абдоминальный синдром в период развития ДКА характеризуется клиникой острого поражения органов брюшной полости. Развитие абдоминального синдрома, как правило, протекает бурно и нередко служит поводом для госпитализации с ошибочным диагнозом «острый живот». При этом, кроме типичных симптомов начинающегося коматозного состояния, отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки. Эти симптомы наблюдаются чаще в начале развития ДКА. При кардиоваскулярном синдроме на первый план выступают симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности. Это, как правило, дети, поступающие в очень тяжелом состоянии (ДКА тяжелой степени или ДК). При поступлении в клинику отмечаются одышка, снижение АД, резкая тахикардия, крепитирующие хрипы в легких, некоторые дети жалуются на боли в области сердца. Коматозные состояния с преимущественно церебральными нарушениями обычно встречаются в случае сочетания острого диабетического кетоацидоза с выраженной гиперосмолярностью. Наличие последней можно заподозрить при гликемии более 25–28 ммоль/л. Характерны резкое угнетение сознания или психомоторное возбуждение при дезориентации больного, возможны менингеальный синдром, судороги, гипертермия.

ДКА в своем развитии делится на три стадии или степени тяжести. В основе этого деления в отечественной практике лежит степень нарушения сознания.

I степень – сонливость (сонливость); II степень – сопор; III степень – кома.

При ДК 1-й степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD) – сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, мышечная гипотония, тахикардия, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, полиурия, поллакиурия.

При ДК 2-й степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD) – сопор, глубокое шумное дыхание (токсическая одышка Куссмауля), выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония, значительная тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, симулирующие острую хирургическую патологию; запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии; полиурия на этой стадии может отсутствовать из-за быстро развивающейся дегидратации.

При ДК 3-й степени (тяжелый ДКА по критериям ISPAD, кома по ШКГ) сознание отсутствует, арефлексия, коллапс, частый нитевидный пульс, резкая дегидратация, «мраморность» или серая окраска кожи, цианоз, пастозность и отеки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, дыхание глубокое шумное (Куссмауля) или периодическое (Чейн – Стокса).

Для сочетания ДК с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л, возможно повышение натрия и мочевины в сыворотке крови, глюкозурия, кетоз, ацидоз.

Следует помнить, что частой причиной развития ДК является острое инфекционное заболевание. Кроме того, на фоне тяжелого метаболического стресса, которым является коматозное состояние, нередко возникают инфекционные поражения различной этиологии и локализации. Своевременная диагностика и лечение инфекции – важный фактор в комплексе проводимых мероприятий.

При первичном осмотре следует определить степень нарушения жизненно-важных функций (кровообращения, функции внешнего дыхания) и при необходимости обеспечить своевременную адекватную респираторную и иннотропную (терапия, направленная на поддержание сердечной деятельности) поддержку.

Клинические проявления ДКА и ДК – это дегидратация; учащенное, глубокое, шумное дыхание (Куссмауля); тошнота, рвота, боли в животе, имитирующие симптоматику «острого живота»; прогрессирующее оглушение сознания вплоть до его потери; лейкоцитоз со сдвигом формулы влево; неспецифическое повышение сывороточной амилазы; лихорадка только при присоединении инфекции.

Биохимическими критериями диагностики ДКА являются следующие параметры: гипергликемия (глюкоза в крови более 11 ммоль/л или более 200 мг%); венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л. В российской клинической практике традиционно определяют капиллярные показатели pH и дефицита оснований – BE. Определяется кетонемия и/или кетонурия. При небольшом повышении гликемии крови, но наличии кетоацидоза, регистрируется редко встречающийся «эугликемический кетоацидоз». В мировой диабетологии степени тяжести ДКА принято определять по степени ацидоза: легкий: венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л;

умеренный: рН менее 7,2 или бикарбонат менее 10 ммоль/л; тяжелый: рН менее 7,1 или бикарбонат менее 5 ммоль/л.

Степень нарушения сознания при ДКА и ДК оценивается по шкале комы Глазго (ШКГ). При нарушении сознания следует оценить безопасность дыхательных путей, опорожнить желудок посредством назогастральной аспирации для профилактики аспирационной пневмонии. Катетеризация мочевого пузыря обычно не требуется, но если ребенок без сознания или не может опорожнить мочевой пузырь по потребности (дети до 3 лет, частичный парез сфинктеров из-за гипокалиемии и др.), необходимо провести катетеризацию мочевого пузыря. Пациентам с тяжелым нарушением кровообращения или шоком назначается кислородотерапия.

Лечение ДКА и ОГМ. Основным лечебным мероприятием, так же как и в Консенсусе по ДКА ISPAD, является инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина. Стратегические цели, которые необходимо достичь в процессе лечения ДКА, и их приоритет:

- 1) ликвидация дегидратации и гиповолемии;
- 2) ликвидация ацидоза;
- 3) нормализация электролитного состава сыворотки крови;
- 4) снижение гликемии и удержание ее на оптимальном (безопасном) уровне;
- 5) предупреждение развития или лечение осложнений;
- 6) лечение сопутствующих заболеваний.

Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения – это основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного. Гипергликемия, если она не превышает 26–28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Поэтому следует помнить, что первоочередная цель лечения – не снижение сахара крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови.

Оптимальный (безопасный) уровень сахара крови составляет 12–15 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния, особенно при быстром снижении сахара крови (более 5 ммоль/л за час). При этом вероятность развития отека вещества головного мозга крайне высока, а это может привести к гибели больного.

Гликемия более 26–28 ммоль/л может вызывать синдром гиперосмолярности, особенно если ей сопутствуют гипернатриемия и гиперазотемия. Такое состояние требует дополнительных мер в лечебной тактике.

Суточная физиологическая потребность в расчете на массу тела зависит от возраста ребенка и составляет в возрасте 1 года – 120–140; 2 лет – 115–125; 5 лет – 90–100; 10 лет – 70–85; 14 лет – 50–60 л/кг; 18 лет – 40–50 мл/кг. Более универсальным является расчет на площадь поверхности тела – физиологическая потребность составляет 2000 мл/м²/сут. К рассчитанной физиологической потребности добавляется по 20–50 мл/кг/сут. в зависимости от степени дегидратации и продолжающихся потерей.

Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды. Коллоидные среды применяются исключительно по показаниям. У детей, несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми (физиологический раствор, раствор Рингера и т.п.). Постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения гликемии и ОГМ на фоне лечения, а также в качестве антилактацидемического средства. Концентрация глюкозы в растворе зависит от уровня гликемии: 2,5 % – при сахаре крови более 25 ммоль/л; 5 % – при сахаре крови 14–25 ммоль/л; 7,5–10 % при сахаре крови ниже 14 ммоль/л.

Следующим важным моментом является ликвидация дефицита калия, который всегда развивается при диабетическом кетоацидозе. С этой целью используется раствор хлорида калия, который добавляется в основную инфузионную среду из расчета 3–5 мэкв/кг/сут. (при выраженной гипокалиемии до 6–8 мэкв/кг/сут.). Начинать введение раствора хлорида калия нужно уже в начале лечения (при сохраненном диурезе), но в небольшой концентрации: 0,1–0,2 мэкв/кг/час; затем увеличивать ее до 0,3–0,5 мэкв/кг/час. Такое раннее введение калия основано на большом клиническом опыте.

При резко выраженной дегидратации и относительно устойчивой гемодинамике можно в первые 1–2 часа увеличить скорость инфузии до 5–10 мл/кг/час. Приведенный выше расчет объема и скорости введения жидкости является примерным.

Инсулиноterapia – важнейший компонент лечения диабетической комы. Применяется только внутривенное введение инсулина. Рекомендуются препараты человеческого инсулина короткого действия, инсулиновые аналоги ультракороткого действия. Использовать пролонгированные препараты инсулина для лечения ДКА нельзя.

Важно соблюдать принцип «малых доз». Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10–0,12 ед./кг/час. Это составляет от 1–2 до 4–6 ед. в час в зависимости от возраста ребенка, уровня сахара крови. В случае, если ацидоз по-прежнему резко выражен, а сахар крови низкий, снижение дозы должно быть кратковременным, только на время повышения гликемии за счет введения более концентрированных растворов глюкозы. После этого должно быть восстановлено введение инсулина в прежних достаточно высоких дозах. Если этого не сделать, произойдет нарастание ацидоза.

Кроме основных инфузионных сред, инсулина и препаратов калия, необходимо использование ряда вспомогательных средств, таких как гепарин по 150–200 ед./кг/сут. для улучшения реологических свойств крови и предотвращения внутрисосудистого свертывания с образованием тромбов; кокарбоксилаза до 800–1200 мг в сутки, аскорбиновая кислота до 300 мг/сут., панангин до 40–60 мл/сут., при необходимости – препараты кальция, сульфат магния 25 % – 1,0–3,0 мл (добавляется в инфузионную среду при снижении сахара крови до 16 ммоль/л и ниже для выравнивания осмотического давления в крови).

При угрозе или развившемся ОГМ по витальным показаниям необходимо назначение глюкокортикоидов: предпочтительнее дексаметазон 0,4–0,5 мг/кг/сут., преднизолон 1–2 мг/кг/сут. в 4 равных долях. Введение гормонов ведет к увеличению гликемии и требует 1,5–2-кратного увеличения доз инсулина. Кроме того, назначаются растворы маннитола, альбумина, мочегонные (фуросемид). При необходимости применяются сердечные средства: гликозиды, допмин. Обязательно назначаются антибиотики широкого спектра действия для предотвращения инфекционных осложнений.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Специфическими осложнениями СД в детском и подростковом возрасте – микрососудистые нарушения: диабетические ретинопатия (ДР), нефропатия (ДН), нейропатия. Макроангиопатии для детского возраста не характерны. Конечными исходами микро- и макроангиопатий являются: нарушение зрения и слепота вследствие ДР, почечная недостаточность и артериальная гипертензия вследствие ДН, боли, парестезии, мышечная слабость и автономная дисфункция

вследствие нейропатии, заболевания сердца, периферических сосудов и острое нарушение мозгового кровообращения вследствие ма-рангиопатии.

Патогенез специфических осложнений СД сложен: нарушения микроциркуляции, свертывающей и фибринолитической систем крови, системы антиоксидантной защиты, обмена белковых компонентов сосудистой стенки и проницаемости сосудов.

Диабетическая ретинопатия (ДР)

ДР – специфическое поражение сетчатки глаза и ее сосудов, характеризующееся образованием экссудативных очагов, ретинальных и преретинальных кровоизлияний, ростом новообразованных сосудов, тракционной отслойкой сетчатки, развитием рубеозной глаукомы. При давности СД1 более 10 лет ДР выявляется у 50 %, а свыше 15 лет – у 75–90 % больных.

Начальные изменения сетчатки (ангиопатия): нечеткость границ ДЗН, умеренное расширение вен, единичные геморрагии и микроаневризмы.

I стадия – непролиферативная: единичные микроаневризмы, точечными кровоизлияниями, твердые экссудаты обычно в парамакулярной зоне. Возможен парамакулярный отек. Отек сетчатки в макулярной и парамакулярных областях редок.

II стадия – препролиферативная: множество экссудатов, включая влажные, и крупных ретинальных геморрагий, сосудистые аномалии (резкое расширение капилляров в парамакулярной области, множество микроаневризм). Снижение остроты зрения только у больных с поражением макулярной области.

III стадия – пролиферативная (у детей редко): кровоизлияния ретинальные, преретинальные и в стекловидное тело, рост новообразованных сосудов в области ДЗН и других участков сетчатки. При прогрессировании – разрастание фиброзной ткани в зонах преретинальных кровоизлияний с еще более быстрым ростом новообразованных сосудов, с образованием витреоретинальных тяжей и тракционной отслойкой сетчатки. Возможно развития вторичной глаукомы и резкой потери зрения.

Диагностика. Осмотр офтальмологом – в дебюте СД; при отсутствии ДР – ежегодно, начиная с возраста 11 лет после 2 лет длительности заболевания и с возраста 9 лет при длительности забо-

левания 5 лет (Е). При появлении ДР – осмотр окулиста 2–3 раза в год; при появлении неожиданной жалобы на снижение остроты зрения обследование немедленно.

Скрининг диабетической ретинопатии – стандартные офтальмологические методы исследования – фотографирование с использованием фундус-камеры и флюоресцентная ангиография. 7-польная фундусфотография более чувствительна в в диагностике непролиферативное и пролиферативной ДР, чем прямая офтальмоскопия (А).

Лечение ДР: компенсация углеводного обмена, контроль АД, функции почек. Лазерная терапия не показана у пациентов с легкой или умеренно выраженной непролиферативной ДР. При выявлении ДР с угрозой для зрения возможности терапии ограничены. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки приводит к снижению прогрессирования утраты зрения более чем у 50 % больных с пролиферативной ДР (А). Повторный курс проводится через 4–6 мес в случае прогрессирования процесса или наличия обширных сосудистых поражений. У детей и подростков возможен регресс начальных проявлений ДР или стабилизация.

Диабетическая нефропатия (ДН)

ДН или собственно диабетический гломерулосклероз – поражение сосудов клубочков и канальцев почек с вовлечением артериол, проявляющееся протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью, терминальная стадия которой может развиваться много лет спустя, и потребуются проведение гемодиализа или трансплантации почки.

ДН является основной причиной неблагоприятного прогноза жизни у больных СД. Наиболее неблагоприятен прогноз для лиц, заболевших в детском возрасте, ДН становится причиной смерти у 50–75 % больных с манифестацией СД в возрасте до 20 лет.

Классификация (Mogensen С., 1983).

I стадия гиперфункции почек – функциональные изменения в дебюте СД отмечаются практически у всех больных: увеличение размера почек, клубочковая гиперфльтрация, может быть альбуминурия, обратимые при хорошем контроле гликемии.

II стадия начальных структурных изменений почек – через 1,5–2,5 г. от начала СД у большинства выявляются утолщение базальной мембраны капилляров, расширение мезангиального матрикса. Ско-

рость клубочковой фильтрации остается повышенной или соответствует норме. В анализах мочи – нормоальбуминурия.

III стадия начинающейся ДН – выявляется через 5 и > лет: нарастание морфологических изменений, сохранение гиперфльтрации, появление микроальбуминурии (МАУ). АД с тенденцией к повышению.

IV стадия выраженной нефропатии – через 10–15 лет, первое проявление – протеинурия, с дальнейшим неизбежным снижением почечных функций, быстрым нарастанием артериальной гипертензии, с прогрессированием до гломерулосклероза.

V стадия хронической почечной недостаточности – диффузный или узелковый гломерулосклероз.

Первые 3 стадии доклинические. Диагноз ДН устанавливается только на 3-й стадии (появление МАУ).

Патогенез. Ключевую роль в патогенезе ДН играет внутриклубочковая гипертензия, развивающаяся вследствие дисбаланса в регуляции тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочка, вызванного гипергликемией, с развитием внутриклубочковой гипертензии и повышением гидростатического давления внутри капилляров клубочков. В результате повышается проницаемость почек для белков, липидов и других компонентов плазмы с отложением их в мезангиуме клубочков, что приводит к склерозированию почечной ткани.

Скрининг проводится на основании определения МАУ ежегодно у следующих категорий больных:

- дети в возрасте 11 лет и старше с длительностью диабета более 2 лет;
- дети в возрасте 9 лет и старше с длительностью СД 5 лет и более.

МАУ исследуют в суточной или утренней порции мочи. Диагностика МАУ возможна по определению соотношения альбумин/креатинин в утреннем анализе мочи, что позволяет избежать необходимости суточного сбора мочи.

Диагностическое значение имеет регистрация повышенной экскреции альбумина 2–3 р. на протяжении 3–6 мес.

Исследование мочи больных с интермиттирующей альбуминурией следует проводить не реже 1 раза в 3 мес. Персистирующая МАУ также предопределяет прогрессирование почечной недоста-

точности до терминальной стадии и повышает риск макроангиопатий.

Клиническая стадия ДН диагностируется на основании интермитирующей, а затем постоянной протеинурии (свыше 300 мг/сут.), нарастания артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации (1 мл/мин/мес.), а позднее повышения концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. У 30 % взрослых и приблизительно 1,2 % подростков может развиваться нефротический синдром, признаками которого являются массивная протеинурия (более 3 г/сут.), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки.

Основные принципы терапии на стадии протеинурии: оптимальный контроль гликемии, постоянное применение ингибиторов АПФ (эналаприл в дозе: 5–10 мг/сут. при диастолическом давлении менее 85 мм рт.ст.; 10–20 мг/сут. при более высоком диастолическом давлении), низкобелковая диета (0,8–0,9 г/кг/сут.). Роль метаболического контроля на этой стадии ослабевает. При развитии артериальной гипертензии на выраженной стадии ДН ингибиторы АПФ назначать в больших дозах до достижения и поддержания нормального уровня артериального давления. Применение других гипотензивных препаратов (блокаторы кальциевых каналов, селективные β-блокаторы, тиазидные диуретики) в качестве средств монотерапии у подростков ограничено их побочными действиями. Умеренное ограничение белка, как правило, не приводит к катаболизму собственных белков организма. Энергетическую ценность пищи восполняют расширением углеводного рациона.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия – описательный термин клинической или субклинической патологии различных отделов нервной системы, наблюдаемой при СД в отсутствие других причин ее развития. Клинические проявления наблюдаются примерно у 50 % больных СД. Нарушения функции периферической нервной системы могут быть выявлены в течение первых 2–8 лет после манифестации заболевания с прогрессивным нарастанием по мере увеличения длительности СД. Фокальные нейропатии – мононейропатии (карпальный туннельный синдром, парез малоберцового нерва, парез глазодвигательного нерва) и нарушения со стороны проксимальных нервов (например, при диабетической амиотрофии).

Диабетическая сенсомоторная форма полинейропатии является наиболее распространенной генерализованной нейропатией, повреждаются все периферические нервные волокна – моторные, сенсорные и автономные. Такое повреждение появляется бессимптомно и постепенно прогрессирует, проявляясь вначале сенсорными нарушениями, затем нарушениями двигательных функций дистальных отделов с распределением по типу «носков» и «перчаток».

Автономная нейропатия затрагивает иннервацию внутренних органов, в первую очередь, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочеполовой системы.

Хроническая гипергликемия приводит к активации полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбита и снижением содержания миоинозитола. Избыточная концентрация сорбита в клетках приводит к гиперосмолярности, отеку и демиелинизации нервных волокон, а снижение уровня миоинозита вызывает замедление скорости проведения нервного импульса.

Клиническая оценка включает жалобы (персистирующая болезненность или парестезии), оценка нарушений тактильной, температурной, болевой и вибрационной чувствительности, сухожильных рефлексов. Оценка автономная нейропатия включает исследование изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при глубоком дыхании, при изменении положения «лежа» на положение «стоя», при пробе Вальсавы, отсутствие колебаний ЧСС в состоянии покоя, оценку интервала QT, ортостатических изменений АД, реакции зрачка на свет и темновую адаптацию. Обследование периферических нервов включает количественное определение вибрационной чувствительности, исследование нервной проводимости, используются в основном в научных исследованиях.

Стадии: I. Доклиническая. II. Клинических проявлений. III. Осложнений.

Для диагностики диабетической нейропатии можно использовать диагностические шкалы, например:

- шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS);

- визуально-аналоговая шкала (для оценки болевого синдрома).

Для ранней диагностики нейропатии с поражением немиелинизированных нервных волокон выполняется конфокальная микроскопия роговицы.

Профилактика и лечение направлено на достижение компенсации углеводного обмена, поскольку начальные проявления дистальной полинейропатии в большей степени обратимы.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется гипергликемией на фоне инсулинорезистентности разной степени выраженности. Как правило, развитие диабета 2-го типа ассоциировано с так называемым метаболическим синдромом. По определению, предложенному ВОЗ, больной диабетом 2-го типа (либо человек с диагностированным нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью) имеет метаболический синдром при наличии двух из следующих признаков: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, повышения в плазме триглицеридов и/или снижения ЛПВП, микроальбуминурии.

Клиническая картина СД 2-го типа у детей и подростков:

- имеет асимптоматическое, постепенное начало;
- диагностируется после 10-летнего возраста (средний возраст диагностики 13,5 лет);
- сопровождается избыточным весом или ожирением (в 85 %);
- отсутствует ассоциация с HLA-предрасполагающими к развитию СД 1-го типа гаплотипами;
- иммунологические маркеры (аутоантитела ICA, GADa, IA2) не определяются или только один вид и в небольшом титре;
- в 30 % развивается острая манифестация с кетозом.

Сохраненная секреция инсулина с гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью.

Частая ассоциация с составляющими метаболического синдрома: нефропатия (микро или макро альбуминурия) до 32 % присутствует ко времени установления диагноза; артериальная гипертензия выявляется до 35 %, дислипидемия до 72 %, неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП): стеатогепатит до 30 %, диабетическая ретинопатия до 9–12 %; системное воспаление: повышенный уровень С-реактивного белка, цитокинов воспаления и лейкоцитов.

Инсулинорезистентность – это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на ин-

сулин на пре-, пост-рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет 2-го типа

Установление диагноза СД в соответствии с критериями постановки диагноза.

1. Определение ИРИ натощак и/или на фоне нагрузки глюкозой (при необходимости).
2. Вычисление индексов инсулинорезистентности – HOMA, Caro и Matsuda.
3. Определение гликированного гемоглобина.
4. Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, общ холестерин, мочевины, креатинин, мочевины, С-реактивный белок).
5. Определение специфических аутоантител (ICA, GADa, тирозинфосфатаза).

По результатам обследования диагноз сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков устанавливается на основании следующих критериев:

1. Возраст дебюта заболевания – более 10 лет.
2. Повышение гликемии натощак более 7,0 ммоль/л и/или при проведении ОГТТ через 2 часа гликемия более 11,1 ммоль/л.
3. Показатель гликированного гемоглобина более или равен 6,5 %.
4. Уровень инсулина в пределах нормы или превышает референсные значения, наличие инсулинорезистентности, при длительности заболевания более 2–3 лет.
5. Наличие родственников 1-й и/или 2-й степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).

6. У пациента есть избыток массы тела или ожирение (в 85 %).

Дополнительные методы обследования пациентов с подтвержденным диагнозом СД 2-го типа:

1. Электрокардиография.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

3. Ультразвуковое исследование органов малого таза (при нарушениях становления пубертата или менструального цикла у девочек).

4. Холтеровское мониторирование АД (при повышении АД более 90 %).

Лечение. Первоначальная терапия определяется клинической симптоматикой, тяжестью гипергликемии и наличием или отсутствием кетоза/кетоацидоза.

1. Как и при СД 1 у лиц с клинической симптоматикой, в частности с рвотой, может быстро ухудшаться клиническое состояние, поэтому первым препаратом является инсулин.

2. При отсутствии яркой симптоматики метформин является терапией выбора. Первоначальная доза 250 мг в день в течение 3 дней, при хорошей переносимости увеличивают дозу до 250 мг два раза в день, проводят титрацию дозы в течение 3–4 при необходимости до достижения максимальной дозы по 1000 мг 2 раза в день.

3. Перевод с инсулина на метформин может обычно быть произведен в течение 7–14 дней, начиная со времени достижения метаболической стабилизации, обычно через 1–2 недели после установки диагноза. Доза инсулина снижается постепенно на 10–20 % при каждом увеличении дозы метформина.

4. После прекращения инсулинотерапии определение уровня ГК может быть уменьшено до 2 раз в день, определение гликемии натощак и через 2 часа после последнего приема пищи.

Обучение пациента и его семьи должно быть сфокусировано на изменении поведения (диета и физическая активность). Пациенты и его семья должны быть обучены мониторингу количества и качества пищи, пищевому поведению и режиму физической активности. Наилучшие результаты достигаются при обучении группой специалистов, включающей диетолога, психолога.

1. Диетотерапия.

- калорийность (–500 кКалл/день);

- ограничение потребления жиров, особенно насыщенных и легкоусваиваемых углеводов (сладкие напитки, фаст-фуд);

- увеличение потребления клетчатки, овощей, фруктов;

- режим питания.

2. Физическая активность не менее 50–60 минут в день; ограничение просмотра ТВ и занятий на компьютере до 2 часов в день.

3. Фармакотерапия назначается, если не удалось достичь целевых показателей изменением образа жизни.

Бигуаниды. Метформин действует на инсулиновые рецепторы в печени, мышцах и жировой ткани, с преимущественными эффектами в печени. Первичный аноректический эффект может стимулировать снижение массы тела. Долговременное применение ассоциируется с 1 % снижением HbA1c. Метформин может нормализовать овуляторные аномалии у девочек с СПКЯ и увеличить риск наступления беременности.

Метформин не должен назначаться пациентам с нарушениями функции почек, заболеваниями печени, присердечной или легочной недостаточности или при назначении радиографических контрастных материалов. Прием метформина должен быть временно приостановлен при желудочно-кишечных заболеваниях.

Инсулин. Если при терапии пероральными сахароснижающими препаратами не удастся достичь адекватных показателей контроля гликемии, назначение аналога инсулина длительного действия без пиковых эффектов может обеспечить удовлетворительный эффект терапии без назначения инсулина, связанного с приемами пищи (прандиального инсулина). Терапия метформином должна быть продолжена. Если постпрандиальная гипергликемия сохраняется, к лечению можно добавить инсулин короткого действия.

К побочным эффектам инсулина относится гипогликемия, которая нечасто встречается при СД2 на терапии инсулином, и увеличение массы тела.

Терапия осложнений

Дислипидемия, артериальная гипертензия и альбуминурия чаще встречаются при сахарном диабете 2-го типа по сравнению с сахарным диабетом 1-го типа и могут быть выявлены уже при установлении диагноза и должны оцениваться после оптимизации контроля уровня глюкозы в крови.

Гипертензия и альбуминурия. При подтвержденной артериальной гипертензии (АД > 95 %) или альбуминурии проводится терапия ингибиторами АПФ или, в случае непереносимости, блокаторами рецепторов ангиотензина.

При отсутствии нормализации гипертензии или альбуминурии при терапии с использованием одного препарата может потребоваться комбинированная терапия.

Побочные эффекты включают кашель, гиперкалиемию, головные боли и импотенцию.

Дислипидемия. Тестирование на дислипидемию должно проводиться вскоре после установления диагноза, когда удастся достичь контроля уровня глюкозы в крови, и впоследствии ежегодно. Целевые показатели уровня фракции ЛПНП < 2,6 ммоль/л.

Если уровень ЛПНП пограничный (2,6–3,4 ммоль/л) или повышен ($\geq 3,4$ ммоль/л), повторно необходимо провести исследование липидного профиля через 6 месяцев и провести модификацию диеты для снижения общих и насыщенных жиров.

Если уровень ЛПНП остается повышенным в течение 3–6 месяцев после попытки оптимизации, возможно назначение фармакотерапии. Терапия статинами безопасна и эффективна у детей, хотя до настоящего времени нет доступных данных по безопасности длительной терапии (после консультации кардиолога).

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Эндемический зоб – диффузное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более, чем у 5 % детей младшего и среднего школьного возраста. Обусловлен дефицитом поступления в организм йода, или другими зобогенными факторами.

Спорадический зоб – диффузное увеличение ЩЖ, встречающееся в популяции у менее 5 % детей младшего и среднего школьного возраста, обусловлен врожденными или приобретенными дефектами синтеза гормонов щитовидной железы.

Патоморфология. Выделяют три морфологических формы эндемического зоба: диффузную, узловую, диффузно-узловую (смешанную).

По гистологическому строению различают паренхиматозный и коллоидный зоб. Коллоидный зоб состоит из фолликулов, заполненных коллоидом. Коллоидный зоб подразделяется на макрофолликулярный, микрофолликулярный и макро-микрофолликулярный. Возможен также пролиферирующий коллоидный зоб с разрастанием эпителия в виде сосочков. Паренхиматозный зоб характеризуется пролиферацией эпителия фолликулов в виде солидных структур с формированием мелких фолликулоподобных образований без колло-

ида или с небольшим его количеством. Возможно сочетание коллоидного и паренхиматозного зоба (Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 2001).

Клиническая картина. Вэутиреоидном состоянии больные могут жаловаться на общую слабость, утомляемость, головную боль, неприятные ощущения в области сердца. Чаще жалобы появляются при больших степенях увеличения железы и отражают функциональные расстройства нервной и сердечно-сосудистой систем: на чувство давления в области шеи, затрудненное дыхание, приступы удушья, сухой кашель. При пальпации ЩЖ увеличена, умеренно уплотнена.

Диффузный зоб характеризуется равномерным увеличением ЩЖ при отсутствии в ней локальных уплотнений. Для узлового зоба характерно опухолевидное разрастание ткани ЩЖ в виде узла, остальные отделы железы обычно не увеличены и не прощупываются. При смешанном зобе сочетается диффузная гиперплазия и узлы.

Кроме обычного расположения зоба на передней поверхности шеи встречается атипичная его локализация: загрудинная, кольцевая (вокруг трахеи), подъязычная, язычная, затрахеальная, из добавочных элементов щитовидной железы.

В зависимости от функционального состояния ЩЖ различают: эутиреоидный, гипотиреоидный зоб. У 70–80 % больных имеется эутиреоидное состояние.

Лечение эндемического зоба. При наличии у ребенка диффузного нетоксического зоба после исключения АИТ, диагностируется эндемический зоб 1-й или 2-й степени. Назначается прием препаратов йода калия в суточной дозе 100–200 мкг («Йодомарин») курсом не менее 6 мес. с последующей оценкой динамики.

Профилактика эндемического зоба и других йододефицитных заболеваний. Потребление йода жителем России составляет в среднем 30–80 мкг в день – 30–50 % от долженствующей нормы. Продукты питания не обеспечивают долженствующую физиологическую потребность в йоде. Для преодоления дефицита йода используются следующие методы профилактики: массовая – алиментарная профилактика в масштабе популяции, путем внесения йода в пищевую соль, воду хлеб, другие продукты питания; групповая – медикаментозная профилактика в группах особого риска ЙДЗ: дети, подростки, беременные и кормящие (путем длительного приема препаратов с физио-

логическими дозами йодида калия); индивидуальная – медикаментозная профилактика у отдельных лиц особого риска препаратов йодида калия.

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз – гетерогенный синдром, характеризующийся снижением или полным выпадением функции щитовидной железы и изменениями функции различных органов и систем, обусловленными недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

Этиология. Причины гипотиреоза представлены в этиологической классификации:

1. Первичный гипотиреоз (обусловлен поражением самой щитовидной железы).

А. Врожденный: дистопия; гипоплазия или аплазия ЩЖ; наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, дефекты биосинтеза тиреоглобулина).

Б. Приобретенный: послеоперационный (струмэктомия); лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение ЩЖ (пострадиационный гипотиреоз); воспалительные заболевания ЩЖ (тиреоидиты, особенно аутоиммунный); недостаточное поступление йода в организм (эндемический зоб и кретинизм); воздействие лекарственных препаратов (тиреостатиков, кордарона); неопластические процессы в ЩЖ.

2. Вторичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина): ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы; воспалительные процессы в области гипофиза; опухоль, из тиреотропинпродуцирующих клеток гипофиза; лекарственные воздействия (длительное лечение резерпина, парлодела); аутоиммунное поражение гипофиза.

3. Третичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции тиреолиберина): воспалительные процессы в области гипоталамуса; черепно-мозговые травмы; опухоли головного мозга; лечение препаратами серотонина.

4. Периферический гипотиреоз (вследствие инактивации тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижения чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам): инактивация тиреоидных гормонов АТ в процессе циркуляции; семейное снижение чувствительности рецепторов тиреоидзависимых периферических тканей к тиреоидным гормонам; нарушение конверсии Т₄ в Т₃ в печени и почках; избирательная резистентность к Т₄ (дефект транспорта Т₄ через плазматическую мембрану в клетку).

Патогенез. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению метаболизма белка (замедление синтеза и распада), накоплению в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, которые обладают способностью задерживать воду и вызывают слизистый отек тканей, способствуют развитию гидроторакса.

Дефицит тиреоидных гормонов приводит также к нарушению метаболизма липидов (замедление их распада и снижение утилизации), вследствие чего развивается гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперпребета- и бета-липопротеинемия, что способствует быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза.

Нарушение метаболизма углеводов проявляется уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике и замедлением ее утилизации клетками, снижением процессов окислительного фосфорилирования и обмена глюкозы по пути гликолиза.

Клиническая картина. Родители или дети, подростки предъявляют характерные жалобы, позволяющие заподозрить заболевание: задержка роста, прогрессирующая общая и мышечная слабость; повышенная утомляемость; ощущение постоянной зябкости; сонливость; увеличение массы тела; снижение памяти; отечность лица, рук, нередко всего тела; запоры; сухость кожи; выпадение волос; изменение тембра голоса на более низкий; снижение слуха (в связи с отеком евстахиевой трубы и структур среднего уха).

При осмотре больных обращают на себя внимание следующие проявления заболевания: дети динамичны, апатичны, заторможены, сонливы; медлительны; кожа имеет бледновато-желтоватый оттенок; холодная (особенно кисти, стопы); выраженное шелушение кожи и гиперкератоз; лицо одутловато с выраженным периорбитальным отеком, веки припухшие, губы утолщены; температура тела снижена; руки и ноги отечны, причем не остается углубления после

надавливания, в отличие от сердечных отеков; волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом Хертога), ногти тонкие, легко ломаются, тусклые с продольной или поперечной исчерченностью; речь замедлена. Клиническими проявлениями гипотиреодной миопатии являются мышечная слабость, боли и скованность мышц, увеличение объема и плотности мышц. Все указанные проявления встречаются только при тяжелой форме гипотиреоза (Петунина Н.А., 2006).

Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы: кардиалгия, нарушения сердечного ритма: у большинства детей брадикардия, экстрасистолическая аритмия и лишь у 5–10 % детей и подростков тахикардия (за счет анемии и недостаточности кровообращения); увеличение границ сердца (обусловлено развитием миокардиодистрофии и кардиомегалии).

При гипотиреозе развивается атрофия и отек слизистой оболочки желудка и кишечника, что проявляется хроническим гастритом, нарушением всасывательной способности кишечника. Нарушение моторной функции приводит к тошноте, рвоте, растяжению желудка, кишечника, выраженным запорам. Уменьшается скорость почечного кровотока, клубочковой фильтрации, что приводит к снижению диуреза, задержке жидкости и натрия в организме. В анализах мочи отмечается протеинурия. Дети предрасположены к развитию хронического пиелонефрита.

В связи с набуханием слизистой оболочки носа затруднено носовое дыхание. Часто наблюдается вазомоторный ринит. Больные предрасположены к развитию пневмоний и острых респираторных вирусных заболеваний.

У 80 % детей наблюдается поражение периферической нервной системы в виде мононейропатии. Проявляется это парестезиями, онемением рук, ног, возможно развитие карпального, кубитального синдромов, характерно снижение сухожильных рефлексов. Нарушение функционального состояния головного мозга проявляется снижением памяти, умственной работоспособности, необщительностью, заторможенностью, сонливостью. В тяжелых случаях возможны нарушения психики: депрессия, галлюцинации, бред. Так как тиреоидные гормоны необходимы для созревания и дифференцировки ЦНС, то при врожденном гипотиреозе при отсутствии своевременной

заместительной терапии тиреоидными гормонами нарушается нормальное психическое развитие, наблюдается умственное недоразвитие (кретинизм).

Нарушается функция половых желез, задержка полового развития. При первичном гипотиреозе наблюдается задержка полового развития. Недостаток тиреоидных гормонов приводит к увеличению секреции тиреолиберина, который способствует повышению продукции пролактина аденогипофизом, гиперпролактинемия блокирует действие гонадотропинов на уровне яичников, что приводит к аменорее. Нередко гипотиреоз сочетается с СД 1-го типа.

У детей, как правило, развивается гипохромная анемия (что обусловлено снижением всасывания железа в тонком кишечнике и отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз), реже – В₁₂-дефицитная анемия (вследствие нарушения всасывания витамина В₁₂ в кишечнике).

Лабораторные и инструментальные данные

ОАК: гипохромная анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

ОАМ: возможна протеинурия, уменьшение диуреза.

БАК: увеличение содержания в крови холестерина, триглицеридов, пребета- и беталипопротеинов, снижено содержание общего белка и альбуминов, возможна гипергаммаглобулинемия, повышение уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.

ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST книзу от изолинии.

ЭхоКГ: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.

Рефлексометрия: удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс.

Исследование функционального состояния ЩЖ: ТТГ, Т₃, Т₄.

По степени выраженности гормональной недостаточности различают **субклинический** и **явный (манифестный) гипотиреоз**.

Субклинический (лабораторный) гипотиреоз диагностируется при отсутствии характерных жалоб и объективных проявлений заболевания, но при соответствующем лабораторном подтверждении диагноза. Явный гипотиреоз характеризуется клиническими проявлениями заболевания и подтверждается лабораторными исследованиями гормонального статуса .

В клинической практике выделяют: легкую; среднетяжелую; тяжелую формы заболевания.

Общие принципы лечения гипотиреоза. Лечение всех форм гипотиреоза является заместительным и пожизненным. Основная задача лечения – восстановление нормальных физиологических функций всех органов и систем. Основным препаратом в педиатрической практике – левотироксин натрия «L-тироксин». Лечение у детей должно начинаться как можно раньше, носить индивидуальный характер в зависимости от возраста, тяжести заболевания. Средняя доза L-T₄ составляет, как правило, 1,6–2 мкг на 1 кг массы тела. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза. Оценивать уровень ТТГ на фоне лечения следует не раньше чем через 1,5–2 месяца от начала терапии, с последующим контролем 1 раз в 6 месяцев и корректировать дозу в зависимости от полученных результатов.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Врожденный гипотиреоз – самое частое и самое тяжелое эндокринное нарушение у новорожденных. Это заболевание из-за незначительных клинических проявлений в первые месяцы жизни нередко просматривалось, а вызванные им нарушения, прежде всего касающиеся умственного развития, являлись необратимыми, если не начато своевременное лечение, в связи с чем, врожденный гипотиреоз включен в обязательный неонатальный скрининг новорожденных. У всех новорожденных берется кровь (из пятки) на 4–5 день жизни, в которой определяют уровень ТТГ. При сомнительном результате исследование повторяют. С экономической точки зрения установлено, что обществу в 4 раза дешевле обходится массовый скрининг, чем лечение детей, становящихся инвалидами из-за запоздалой диагностики (Дедов И.И., 1996).

Проявления гипотиреоза у новорожденных: большая масса тела при рождении (больше 4 кг), слабовыраженный сосательный рефлекс, большой язык, бледное отечное лицо, пупочная грыжа, сухая, бледная, холодная на ощупь кожа, замедленные рефлексы, большая потребность в сне, затянувшаяся желтуха.

На поликлиническом этапе проводится динамическое диспансерное наблюдение за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, проводятся контрольные исследования концентрации гормонов (ТТГ, Т₃, Т₄) в сыворотке крови через 2 недели и 1,5 месяца после начала заместительной терапии. У детей первого года жизни необходимо преимущественно ориентироваться на уровень Т₄. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне больших доз L-Тироксина. Дальнейшие контрольные определения концентрации уровней ТТГ, Т₃, Т₄ следует проводить на первом году жизни в 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни.

Таблица 4

Дозы L-T4 для лечения гипотиреоза у детей

Доношенные новорожденные	50 мкг в день
Недоношенные новорожденные	25 мкг в день
Первые 6 месяцев жизни	8–10 мкг на кг массы тела в день
Вторые 6 месяцев жизни	6–8 мкг на кг массы тела в день
Начиная с 2 года жизни	100 мкг на 1 м ² поверхности тела в день

В возрасте 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 2 недели все лечение отменяют и на «чистом фоне» проводят забор крови для определения уровней ТТГ и Т₄. При получении нормальных показателей ТТГ, Т₃ и Т₄ лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке крови проводятся через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения L-Тироксином. При подтверждении диагноза «Врожденный гипотиреоз» – лечение L-Тироксином продолжают с постоянным контролем за адекватностью получаемой ребенком дозой препарата. Контрольные клинические осмотры с забором крови для определения уровней ТТГ, Т₃ и Т₄ проводятся каждые 6 месяцев в возрасте 18 месяцев, в 2 года, 2,5 и 3 года. Кроме того, в возрасте 6 месяцев, в 2 и 3 года проводится рентгенография кистей для определения степени дифференцировки скелета.

Критерии адекватности лечения: адекватная прибавка роста и массы тела, отсутствие запоров, нормальное психическое развитие, частота пульса. Своевременное (в 1-й месяц жизни) начало терапии определяет индекс интеллектуального развития ребенка в дальней-

шем, что имеет медико-социальное значение. Учитывая нестабильность проведения скрининга, педиатру необходимо помнить типичные признаки ВГ для проведения раннего клинического скрининга. Шкала (в баллах) клинического скрининга ВГ у новорожденных: пупочная грыжа – 2, отечное лицо – 2, запоры – 2, женский пол – 2, бледность и гипотермия кожи – 1, макроглоссия – 1, мышечная гипотония – 1, желтуха более 3 недель – 1, шелушение и сухость кожи – 1, беременность более 40 недель – 1, масса тела при рождении более 3,5 кг – 1. По шкале суммируются признаки и при сумме более 5 баллов случай подозрителен на ВГ.

Одним из ярких достижений современной педиатрической эндокринологии служат разработка и внедрение в службу здравоохранения программы неонатального скрининга на ВГ. Пятнадцатилетний опыт массового обследования полностью доказал его эффективность: на каждые 120 выявленных случаев врожденного гипотиреоза пропускается всего один.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – хронический воспалительный процесс в щитовидной железе аутоиммунного генеза. Повышенный интерес педиатров к проблеме аутоиммунного тиреоидита обусловлен его относительно высокой встречаемостью в детском и подростковом возрасте, увеличением частоты этой патологии в последние годы, тенденцией к омоложению заболевания.

Этиология. Внутренними этиологическими факторами являются наследственные и предрасполагающие факторы. Генетическим маркером АИТ являются определенные антигены системы HLA: DR3, В8. Маркером более значительного родственного риска развития АИТ является HLA DQW7.

К внешним этиологическим факторам относятся: загрязнение окружающей среды отходами промышленных предприятий. Лечение препаратами лития, который является гаптенотиреоидного антигена и индуцирует продукцию антииреоидных антител. Длительный прием избыточного количества йода (десятки и сотни миллиграммов) увеличивает частоту АИТ, так как индуцирует продукцию антииреоидных аутоантител. Такие количества содержатся в амиодароне (кордароне), рентгеноконтрастных веществах, антисептиках. Приме-

нение йода в суточной дозе 100–200 мкг (физиологическая потребность) не способствует развитию АИТ. Воздействие малых доз ионизирующей радиации ведет к повышенной продукции антитиреоидных антител и нарастанию напряженности антитиреоидного аутоиммунитета. Вирусная, бактериальная инфекция может индуцировать развитие АИТ, а также лечение интерфероном могут способствовать развитию АИТ.

АИТ чаще диагностируется у девочек, но мужской пол не исключает АИТ, чаще выявляется у подростков, но заболевание может дебютировать и до пубертатного периода. При пальпаторной оценке ЩЖ: размеры зоба, как правило, умерено увеличены, консистенция бывает плотной, поверхность долей не всегда неоднородная. Увеличение ЩЖ при АИТ в детстве по физикальным признакам отличить от ДЭЗ практически не возможно. Тем более, что в отсутствие симптомов нарушения функции ЩЖ оценка тиреоидного статуса выявляет чаще всего клинически и гормонально эутиреоидное состояние. Таким образом, заключение о наличии у ребенка диффузного нетоксического зобаносит всегда сугубо предварительный характер и требует уточнения диагноза.

Патогенез. АИТ – следствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. В основе болезни лежат дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов (приобретенный под влиянием внешних факторов или врожденный), высвобождение АГ ЩЖ (тиреоглобулина, коллоидного компонента и микросомального АГ), поступление их в кровь и появление антител к ним. В условиях снижения Т-супрессорной функции лимфоцитов активируются Т-лимфоциты-хелперы, под влиянием которых В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начинается гиперпродукция АТ к вышеуказанным тиреоидным АГ. Наличие HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов. В условиях снижения Т-супрессорной функции появляются «запретные» клоны Т-лимфоцитов, органоспецифичные к ЩЖ. Эти клоны взаимодействуют со ЩЖ по типу гиперчувствительности замедленного типа, происходит цитотоксическое повреждение железы, что способствует поступлению в кровь ее АГ, которые индуцируют продукцию АТ к ним. Известны следующие виды антител при АИТ: АТ к тиреоглобулину; АТ к микросомальной фракции фолликулярного эпителия; цитотоксические АТ, ингибирующие активность пероксидазы, не идентичные антителам к

микросомальной фракции; АТ к рецепторам тиреотропина; рост-стимулирующие антитела; АТ ко II коллоидному антигену. Циркулирующие в крови антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции кооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, при этом высвобождаются лимфокины (лимфотоксин, фактор хемотаксиса, фактор некроза опухолей), которые оказывают цитотоксическое действие, вызывают воспалительный процесс, повреждают тиреоциты (антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность).

Длительный процесс аутоагрессии приводит к снижению функции железы и по принципу обратной связи к гиперпродукции тиреотропина. Это ведет к увеличению ЩЖ (гипертрофическая форма АИТ), чему способствуют также ростстимулирующие антитела. По мере продолжающегося цитотоксического действия Т-лимфоцитов-киллеров (эффекторов) и антител прогрессирует процесс разрушения тиреоцитов, железа уменьшается в размерах, развивается фиброз, наступает гипотиреоз (Огороков А.Н., 2001).

Гистологически при аутоиммунном тиреоидите обнаруживаются следующие изменения: диффузная (иногда очаговая) инфильтрация ЩЖ лимфоцитами и плазматическими клетками; разрушение фолликулов и их базальной мембраны; появление больших эпителиальных оксифильных клеток Ашкенази; очаги фиброза.

Классификация АИТ:

По нозологическому признаку: АИТ, как самостоятельное заболевание; АИТ, сочетающийся с другой тиреоидной патологией; АИТ, как синдром общего аутоиммунного заболевания; послеродовой.

По форме: гипертрофический (в том числе узловый); атрофический.

По функциональной активности щитовидной железы: эутиреоидный; гипотиреоидный; гипертиреоидный.

По клиническому течению: клинически выраженный; латентный.

По распространенности процесса в щитовидной железе: очаговый; диффузный.

Клиническая картина. АИТ типичное первично-хроническое с постепенным малозаметным началом. *Основные жалобы больных:* увеличение ЩЖ, затруднение при глотании, возможно наличие слабости, чувство сдавления шеи. *При осмотре* определяется диффузное увеличение железы, она плотная, имеет дольчато-эластичную конси-

стенцию, не спаяна с кожей. В дальнейшем плотность железы увеличивается. Болезненность ЩЖ бывает при сочетании с подострым тиреоидитом.

У детей и подростков встречается преимущественно **гипертрофическая форма**, при которой продуцируются цитостимулирующие антитела, они увеличивают размеры железы и часто вызывают ее гиперфункцию. Гипертрофическая форма развивается медленно, может начинаться еще в детстве, а затем проявляется в пубертате или взрослом возрасте. Гипертрофическая форма постепенно приводит к развитию гипотиреоза, что проявляется увеличением веса, пастозностью, сухостью и шелушением кожи, зябкостью, запорами, брадикардией, снижением памяти, выпадением волос, нарушением половых функций, анемией, повышенным уровнем ТТГ и снижением Т₃, Т₄ в крови.

Также встречаются **атрофическая, фокальная (очаговая), латентная** формы АИТ.

Группы лиц с высоким риском развития АИТ: перенесшие диффузный токсический зоб, операцию на ЩЖ, дети с любой формой эндемического зоба, дети с сахарным диабетом, с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, родственники больных АИТ, ДТЗ, другими аутоиммунными и аллергическими заболеваниями (Касаткина Э.П., 2004).

Лабораторные и инструментальные данные

ОАК: возможны лимфоцитоз и увеличение СОЭ.

БАК: увеличение содержания холестерина, липопротеинов, триглицеридов (при развитии гипотиреоза), уровня гамма-глобулинов.

Иммунограмма крови: снижение количества и функции Т-лимфоцитов, повышение уровня иммуноглобулинов.

УЗИ ЩЖ: неравномерность ее структуры с наличием гипоэхогенных участков или узлов без капсулы. При гипертрофической форме АИТ увеличение объема железы.

Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ у детей не показана. Она преимущественно проводится в рамках диагностического поиска при узловом зобе. В биоптате определяются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация, причем соотношение лимфоцитов с мелкими (до 8 микрон) и крупными (более 8 микрон) ядрами снижено до 4,5 при норме не меньше 7; оксифильные клетки Ашкенази-Гюртеле.

Антитиреоидные антитела: диагностически значимые титры для антител к тиреоглобулину 1:100 и выше (выявляются в 70 % случаев), к микросомальной фракции фолликулярного эпителия – 1:32 и выше (выявляются у 95 % больных). Часто выявляются также антитела ко II коллоидному антигену, который является нейодированным белком коллоида и отличается от тиреоглобулина. У 10 % больных обнаруживаются антитела к рецепторам тиреотропного гормона. С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции.

Критерии определенного АИТ:

- увеличение ЩЖ более 97-й перцентили нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ, 2001 из расчета на площадь поверхности тела);
- высокий уровень антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО);
- характерные УЗ изменения структуры ЩЖ (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).

Критерии вероятного АИТ:

- увеличение и характерные изменения эхоструктуры ЩЖ в отсутствие АТ к ТПО;
- увеличение ЩЖ и наличие АТ к ТПО при отсутствии характерных изменений эхоструктуры ЩЖ;
- увеличение при отсутствии характерных изменений эхоструктуры ЩЖ и высокого уровня антител к ТПО в случаях повышенного индивидуального риска АИТ (аутоиммунные заболевания эндокринного и неэндокринного характера у ребенка, аутоиммунные заболевания ЩЖ у ближайших родственников).

Лечение АИТ. В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности воздействий на аутоиммунный процесс в ЩЖ (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез, препараты тиреоидных гормонов) (Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., 2002).

Терапия левотироксином показана:

- детям с явным снижением тиреоидной функции (повышение уровня ТТГ и понижение уровня сТ₄);
- детям с субклиническим гипотиреозом (нормальные уровни сТ₄ и повышенные уровни ТТГ, подтвержденные двукратным исследованием);
- детям со значительным увеличением объема ЩЖ (более чем на 30 % от верхней границы нормы) при нормальных показателях сТ₄

и уровне ТТГ выше 3 мЕд/л – для профилактики узлообразования и компрессии.

Лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ под контролем УЗИ и уровня гормонов с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

Левотироксин назначается в адекватной дозе. Критерием адекватности: стойкое сохранение ТТГ на уровне 0,5–2,0 мЕд/л.

Детям с диффузным зобом и неоднородной структурой ЩЖ при отсутствии АТ к ТПО рекомендуется назначение йодида калия в дозе 200 мкг в сутки на 6–12 месяцев. При положительном эффекте терапии (уменьшение зоба) зоб трактуется как эндемический (йододефицитный), и прием йодида калия продолжается. При отсутствии эффекта (зоб прогрессирует) назначается левотироксин. Дети с АИТ, проживающие в районах йодного дефицита, могут получать физиологические дозы йода (100–200 мкг).

УЗЛОВОЙ ЗОБ

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Наиболее частым заболеванием (около 90 %), протекающим с формированием узловых образований, является коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб, который по морфологии не относится к опухолям щитовидной железы.

Этиология. Общепринятой является точка зрения, что дефицит йода или дефекты его метаболизма приводят к снижению концентрации тиреоидных гормонов в крови, которое по механизму обратной связи сопровождается усиленной продукцией ТТГ, приводит к компенсаторному увеличению количества тиреоцитов (зобогенный эффект).

Также в происхождении зоба, кроме дефицита йода, существенную роль играют и генетические факторы. Высказано предположение, что патологические изменения хромосомы X могут привести к нарушению функции ЩЖ. Еще одной причиной развития не-

токсического зоба могут быть нарушения регуляции щитовидной железы, проявляющиеся в повышенной чувствительности железы к тиреотропной стимуляции.

Патогенез. В начале происходит скрытая реализация предсуществующих интратиреоидных дефектов, проявляющихся в ответ на любые неблагоприятные воздействия (дефицит йода и др.). Так как компенсаторные механизмы развиты у отдельных лиц в разной степени, то при выраженных адаптационных возможностях процесс может длительно оставаться на стадии автономной гиперплазии с сохранением нормальной концентрации тиреоидных гормонов. Истощение этих компенсаторных механизмов активарует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, направленную на поддержание эутиреоза. Определенное значение в развитии зоба имеет бактериальная и вирусная инфекция. Патогенез узлового нетоксического зоба сложен и складывается из многих факторов. Ведущее значение в развитии этого заболевания имеют дефицит йода, а также неполноценность интратиреоидных ферментативных процессов.

В последние годы большую роль в патогенезе различных заболеваний ЩЖ отводят аутоиммунным механизмам. Эти иммуноглобулины получили название ростостимулирующей активности (РСА). Полагают, что РСА, вероятнее всего, не связана с функциональным состоянием железы, поскольку уровень ее не связан с концентрацией тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Примечательно, что частота обнаружения РСА при узловатых формах зоба (84 %) выше, чем при диффузном зобе.

Узловые формы заболеваний щитовидной железы (классификация ВОЗ, 1988 г.)

1. Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб.

2. Эпителиальные опухоли:

а) доброкачественные:

- фолликулярная аденома;

- папиллярная цистаденома;

- варианты: оксифильноклеточная, светлоклеточная, функционирующая аденома;

б) злокачественные:

- фолликулярный рак;

- папиллярный рак;

- медуллярный рак;

- недифференцированный (анapластический) рак;
- прочие.
- 3. Неэпителиальные опухоли:
 - а) доброкачественные;
 - б) злокачественные.
- 4. Смешанные.
- 5. Вторичные опухоли.
- 6. Неклассифицируемые опухоли.
- 7. Опухолеподобные поражения.

Величина пальпируемого узла в щитовидной железе, как правило, превышает 1,0 см. В детском возрасте такие узлы встречаются редко. Чаще размеры узлов не превышают 0,5–0,8 см и диагностируются по УЗИ. Окончательной целью обследования больного с узловым зобом является решение вопроса: нуждается ли пациент в хирургической операции на ЩЖ или ему можно рекомендовать медикаментозное лечение и динамическое наблюдение. *На этапе клинического обследования больного необходимо:* 1) определить размеры узла/узлов, локализацию; 2) подтвердить или исключить наличие злокачественной или доброкачественной опухоли ЩЖ.

Анамнез. Облучение головы и шеи в раннем детстве нередко приводит к возникновению опухолей щитовидной железы в зрелом возрасте. ЩЖ детей особенно чувствительна к облучению, причем канцерогенный эффект облучения зависит от его дозы. Показано, что низкие поглощенные дозы (2–15 гр) вызывают рак ЩЖ почти в 30 %. Более высокие дозы (20–120 гр) вызывают гибель клеток до их злокачественного перерождения. Быстрый рост узла может указывать на его злокачественную природу. Болезненность узла характерна для неопухолевого образования.

Обследование

1. Физикальное исследование: пальпация ЩЖ и лимфатических узлов шеи. Увеличение лимфоузлов свидетельствует о злокачественном новообразовании, но основывать диагноз на этом признаке нельзя, поскольку шейные лимфоузлы могут увеличиваться и при доброкачественных опухолях ЩЖ. Злокачественные опухоли щитовидной железы, как правило, очень плотные при пальпации. Однако плотными могут быть и обызвествленные доброкачественные образования. Напротив, злокачественные опухоли нередко бывают мягкими при пальпации. Спаянность узла с окружающей тканью указывает на его злокачественность.

2. Лабораторные и инструментальные исследования: исследованием первого порядка является определение уровня ТТГ. Если уровень ТТГ низкий, определяют уровни T_4 ; если уровень ТТГ высокий, определяют уровни T_4 и АТ-ТПО. Рутинное определение уровня тиреоглобулина для диагностики узлового зоба не рекомендуется. Определение уровня кальцитонина показано, если по результатам ТАБ или у родственников предполагается медуллярный рак ЩЖ.

3. Визуализация ЩЖ. К методам визуализации ЩЖ относятся сцинтиграфия, УЗИ и рентгенография.

Сцинтиграфия это вспомогательный метод выявления и предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. Облегчает поиск тиреотоксических аденом (гормонпродуцирующих аденом). Метод позволяет выявлять загрудинное или другое атипичное расположение ткани железы. А также рецидивы узловых образований после оперативных вмешательств на щитовидной железе. Редко используется в педиатрии.

УЗИ ЩЖ: УЗИ позволяет отличить кисты от солидных опухолей. Определить размер, локализацию и структуру узлового образования. Важным является визуализация одиночных узлов или множественных, на фоне измененной тиреоидной или неизмененной тиреоидной ткани (тиреоидита), а также объем железы.

Рентгенография: Рентгенография шеи может обнаруживать в щитовидной железе мелкозернистые обызвествления (псаммозные тельца) – признак папиллярного рака щитовидной железы. Рентгенография грудной клетки может обнаружить метастазы в легких.

4. Аспирационная биопсия. Тонкоигольная аспирационная биопсия – самый простой и надежный метод исследования строения узла. В настоящее время аспирационная биопсия считается основным методом диагностики новообразований щитовидной железы. Узлы размером 1 см и более, для уточнения их морфологической структуры. Многокамерные и сложные кисты (чаще при наличии гиперваскуляризации в тканевом компоненте).

Лечение и наблюдение

Установление диагноза злокачественной опухоли ЩЖ, в подавляющем большинстве случаев, диктует необходимость оперативного лечения. В ситуации наиболее часто встречающихся высокодифференцированных злокачественных опухолей ЩЖ (папиллярный и фолликулярный раки) наиболее стандартный лечебный подход под-

разумеает тиреоидэктомию с центральной шейной лимфаденэктомией с пожизненным динамическим наблюдением на фоне заместительной-супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Оперативное лечение целесообразно проводить в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ.

Поскольку цитологическое исследование аспирата ЩЖ, как правило, не позволяет дифференцировать доброкачественную фолликулярную аденому от высокодифференцированного рака ЩЖ (гюртлеклеточную аденому от рака из клеток Гюртле), в этой ситуации показано оперативное лечение. Объем операции подразумевает удаление пораженной доли ЩЖ со срочным гистологическим исследованием. При выявлении РЩЖ удаляется оставшаяся доля ЩЖ, при выявлении аденомы объем операции не расширяется. По данным гистологического исследования 70–90 % фолликулярных неоплазий оказываются доброкачественными опухолями.

Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб. При выборе тактики в отношении детей с цитологически подтвержденным диагнозом узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба следует исходить из потенциально неблагоприятных последствий этого заболевания. В связи с этим, учитывая, что подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований, без нарушения функции ЩЖ, имеют небольшой размер, не представляющий угрозу компрессии. При выявлении узлового (многоузлового) пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более, инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не является обязательным.

Терапия препаратами тиреоидных гормонов. При эутиреоидном состоянии щитовидной железы назначаются препараты йодида калия, при динамическом наблюдении и обследовании при росте узла возможно назначение препаратов L-T₄ в дозировке 25 мкг в сутки. При гипотиреозе, в зависимости от тяжести назначается L-тироксин 25–100 мкг в сутки, при отсутствии роста узла. При росте узла при динамическом наблюдении L-тироксин назначается в дозе 1–2 мг/кг. Целесообразность и безопасность постоянного приема супрессивных доз препаратов тиреоидных гормонов сомнительна.

Оперативное лечение при узловом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе показано в случае: узлового (многоузлового) зоба с имеющимися признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом. Узлового

(многоузлового) зоба при наличии декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы (токсический зоб) или при высоком риске ее декомпенсации (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2004).

ГИПЕРТИРЕОЗ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

Состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Наиболее частой причиной (в 95 % случаев) гипертиреоза (тиреотоксикоза) как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса.

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией и др.). Болезнь Грейвса является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью в патогенезе БГ определенное значение придается психосоциальным и средовым факторам.

Диагностика. Клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны: похудение (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50 % пациентов.

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век).

Лабораторная диагностика. При наличии характерной клинической картины и подозрении на болезнь Грейвса показано:

- определение уровня ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕд/л), а затем в случае пониженного уровня ТТГ;

- определение уровня свободных T_4 и T_3 : если хотя бы один из них повышен следует диагностировать манифестный тиреотоксикоз, если они оба (T_4 и T_3) в норме – субклинический тиреотоксикоз.

Таким образом, повышение уровня свободного тироксина (T_4) и/или св. T_3 снижение уровня ТТГ подтверждают наличие тиретоксикоза.

Кроме того, характерной чертой БГ, является увеличение соотношения общего T_3 к свободному T_3 , вследствие повышенного синтеза T_3 щитовидной железой и стимуляции периферической конверсии T_4 в T_3 .

Патогномоничным методом, позволяющим подтвердить БГ, является:

- определение повышенного уровня АТ-рТТГ.

Этот метод позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевого тиреоидит), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза. Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его больнице (лаборатории).

Методы определения антител к рецептору ТТГ. Для определения АТ-рТТГ у детей (как и у взрослых), используется радиорецепторный или биологический метод. В связи со значительным усовершенствованием этих методов за последние два десятилетия, клиницисту необходимо понимать различия между радиорецепторным и биологическим методами.

Радиорецепторный анализ основан на подавлении антителами к рТТГ сыворотки пациента связывания радиоактивного ТТГ с его рецептором. Такие антитела получили название ТБИ (TSH Binding Inhibitory Immunoglobulins – иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ) или просто АТ-рТТГ (TRAbs).

Методы второго поколения с использованием специальных цилиндров или иммуноферментный анализ (ELISA) обладают большей чувствительностью и специфичностью. Эти методы у детей с неле-

ченным или недавно диагностированным тиреотоксикозом, позволяют выявить АТ-рТТГ у 95 % пациентов с болезнью Грейвса, тогда как методы первого поколения (жидкофазный анализ) только у 80 %.

Уровень АТ-рТТГ $>1,0$ Ед/л считается повышенным. Методы с использованием свиного рецептора ТТГ или рекомбинантного человеческого рецептора ТТГ обладают эквивалентной чувствительностью и специфичностью, тем не менее, необходимо знать, что результаты при использовании различных методик не взаимозаменяемы в количественном отношении.

Инструментальные методы диагностики. УЗИ щитовидной железы является простым и достаточно информативным методом, позволяющим с высокой точностью определить объем щитовидной железы, ее эхогенность, наличие узлов и особенности кровотока.

Проведение УЗИ щитовидной железы при б. Грейвса примерно в 80 % случаев обнаруживает:

- диффузное увеличение ЩЖ, характерное для большинства аутоиммунных заболеваний щитовидной железы;
- снижение эхогенности щитовидной железы;
- усиление кровотока в щитовидной железе.

Диффузное усиление захвата ^{123}I железой при скintiграфии и/или значительное усиление кровотока при УЗИ щитовидной железы позволяет отличить истинный гипертиреоз (усиленный захват изотопа) от деструктивного тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов щитовидной железы избыток T_4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа и гетерогенная эхогенность).

Использование скintiграфии необходимо только в случае дифференциальной диагностики, при пограничном уровне АТ-рТТГ или когда требуется быстро установить диагноз. Однако, учитывая достаточно высокую стоимость и нежелательность облучения ребенка (в случае скintiграфии), этот метод для диагностики БГ в детской практике должен использоваться во вторую очередь.

Лечение. Общие принципы лечения БГ у детей и подростков. Оптимального способа лечения БГ у детей и подростков (как и у взрослых) на сегодняшний день не существует. Учитывая отсутствие специфической иммунотерапии, направленной на выработку или снижение активности АТ-рТТГ, существующее лечение направлено на блокирование синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками, на удаление щитовидной железы посредством тиреоидэктомии или ее разрушение радиоактивным йодом.

Существует три основных метода лечения БГ как у детей, так и взрослых:

- медикаментозная терапия антитиреоидными средствами (метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил);
- Хирургическое лечение (тиреоидэктомия);
- Терапия радиоактивным йодом (^{131}I).

В подавляющем большинстве случаев лечение болезни Грейвса начинают с терапии антитиреоидными средствами. У детей препаратом выбора служит – **тиамазол** (торговые названия: мерказолил, метизол, тирозол, метотирин, тапазол, тикапзол, тимидазол).

Целью лечения является достижение ремиссии заболевания, стойкая нормализация уровней тиреоидных гормонов. Терапия тиамазолом должна продолжаться от 1 до 2 лет, иногда и более. Важно понимать, что стойкая, длительная ремиссия после отмены тиамазола возникает лишь у небольшого числа детей с БГ (около 30 %), включая тех, кого лечили многие годы.

Тиреоидэктомия должна быть выбрана в случаях, когда:

- медикаментозная терапия не привела к стойкой ремиссии;
- имеются серьезные побочные эффекты при применении медикаментозных средств;
- необходимо радикальное лечение заболевания;
- ребенок слишком мал для терапии ^{131}I .

При условии, что операция технически может быть проведена хирургом, имеющим опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

Радиоактивный йод при правильном применении является эффективным средством лечения детей с БГ. Терапии ^{131}I необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет). Терапия ^{131}I вполне допустима у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет, если расчетная назначенная активность ^{131}I составляет менее 10 мКи. Возможны ситуации, позволяющие применять ^{131}I терапию и у очень маленьких детей, например развитие серьезных побочных реакций на антитиреоидные средства, недостаток хирургического опыта, или если пациент не является подходящим кандидатом для операции по каким-либо другим причинам.

К антитиреоидным медикаментам относятся: метимазол, карбимазол и пропилтиоурацил. В качестве тиреостатического препарата практически у всех детей необходимо использовать **тиамазол**. Доза тиамазола, как правило, составляет 0,2–0,5 мг/кг ежедневно, возможно от 0,1 до 1,0 мг/кг в день.

Обычно начальная доза тиамазола у детей и подростков (в возрасте от 3 до 17 лет) составляет 0,5–0,7 мг/кг в день (максимальная суточная доза – 40 мг), разделенная на 3 приема в течение 4-х недель.

Средние суточные возрастные дозировки тиамазола у детей составляют после нормализации уровней гормонов щитовидной железы (св. Т₄) существуют два стратегических подхода к последующей терапии:

1) монотерапия – последовательное снижение дозы тиреостатика на 30–50 % для поддержания эутиреоза (режим «блокируй» или «титрационный» режим);

2) дождавшись нормализации св. Т₄, добавить небольшую дозу L-Т₄ (режим «блокируй-замещай»).

Преимуществом монотерапии является возможность контроля активности заболевания и использование небольших доз тионамидов. Тем более, что развитие побочных эффектов тиреостатической терапии является дозозависимым.

По поводу второго подхода к «поддерживающей терапии» большинство мета-анализов свидетельствуют о более высокой эффективности такого варианта терапии.

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также печеночного профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

Тактика при тиреотоксическом кризе. Используется комбинированный подход, включающий блокаду β-адренорецепторов, терапию антитиреоидными препаратами, неорганическим йодом, глюкокортикостероидами, охлаждение с помощью ацетаминофена и охлаждающих покрывал, регидратацию, искусственную вентиляцию легких и наблюдение в отделении интенсивной терапии.

Хирургическое лечение. Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

Показания к оперативному лечению:

- неэффективность медикаментозной терапии у детей любого возраста;

- единственный метод лечения у маленьких детей (дети младше 5 лет) – при неэффективности медикаментозной терапии;

- зоб большого размера (щитовидная железа > 80 гр.), так как в этих случаях реакция на ¹³¹I может быть недостаточно выраженной;

- выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I противопоказана;
- отказ от терапии радиоактивным йодом.

Терапия радиоактивным йодом. В Российской Федерации этот метод лечения в силу разных причин у детей применяется крайне редко.

Преимуществами этого вида терапии является простота использования, отсутствие необходимости в тщательном медицинском наблюдении, отсутствии отдаленных побочных эффектов. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом у пациентов с выраженной офтальмопатией и совсем не следует ее использовать при большом зобе в связи с низкой эффективностью в таких случаях. Более того, терапию радиоактивным йодом с осторожностью следует применять у детей младше 10 лет в связи с отсутствием данных об отдаленной безопасности.

Применение ^{131}I при терапии болезни Грейвса у детей. Если в качестве метода лечения БГ у детей выбрана терапия ^{131}I , последний необходимо назначить однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза.

Цель ^{131}I -терапии при БГ в том, чтобы вызвать гипотериоз, а не эутиреоз, так как активность ^{131}I ниже определенного уровня вызывает частичное облучение ткани щитовидной железы, что повышает риск развития новообразований. Из-за того, что повышенный риск образования узлов и рака ЩЖ, а также низкие показатели ремиссии связаны с низким уровнем облучения ЩЖ у детей важно вводить ^{131}I более 150 мКи на 1 грамм ткани ЩЖ. У больных с большими железами (50–80 г) может быть необходимо введение более высоких доз ^{131}I (200–300 мКи ^{131}I на грамм).

Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная доза – 15 мКи ^{131}I , в других – рассчитывают активность исходя из оценки или прямого измерения размера железы и поглощения ^{123}I .

Для оценки размеров щитовидной железы, особенно большой железы, рекомендуется УЗ эхография. Убедительных данных по сравнению фиксированной и рассчитанной активности у детей нет.

Когда вводят активность >150 мКи ^{131}I на грамм ткани щитовидной железы, частота возникновения гипотиреоза составляют около 95 %.

ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 2 млрд. жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, приводящего к развитию таких заболеваний, как эндемический зоб, гипотиреоз, умственная и физическая отсталость, кретинизм.

Йоддефицитные заболевания. Компенсаторные возможности организма имеют свои пределы, и если дефицит йода не восполняется, то со временем функциональная активность ЩЖ снижается, уровень тиреоидных гормонов в крови падает, скорость обмена веществ замедляется, т.е. развивается гипофункция ЩЖ.

Требуется определение пальпаторных размеров щитовидной железы в соответствии с классификацией ВОЗ. Для более точного определения размеров ЩЖ показано проведение ультразвукового исследования. Объем каждой доли (правой – П и левой – Л) подсчитывается путем перемножения ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479. Объем ЩЖ = [(ШП · ДП · ТП) + [(ШЛ · ДЛ · ТЛ)] · 0,479.

По международным нормативам при использовании УЗИ у взрослых (старше 18 лет) зоб диагностируется, если объем железы у женщин превышает 18 мл, у мужчин – 25 мл. У детей наиболее целесообразно использование нормативов объема ЩЖ, рассчитанных относительно площади поверхности тела (ППТ). ППТ рассчитывается по номограмме или по формуле: $ППТ = M \cdot 0,425 \cdot P \cdot 0,725 - 71,84 \cdot 10^4$, где М – масса в кг; Р – рост в см.

Оценка медианы йодурии. В связи с тем, что около 90 % потребляемого с пищей йода выводится с мочой, концентрация йода в моче может служить показателем, адекватно отражающим его потребление и используется для эпидемиологических исследований.

Определение неонатального скрининга новорожденных. Повышение концентрации ТТГ у новорожденных при неонатальном скрининге является одним из критериев наличия дефицита йода. Пороговым уровнем ТТГ, в цельной крови, для выявления эффекта дефицита йода считается 5 мЕд/л. В йоддефицитных районах число новорожденных с уровнем ТТГ более 5 мЕд/л превышает 3 %.

Определение тиреоглобулина. Недостаточное потребление йода приводит к пролиферации тиреоцитов и к повышению уровня тирео-

глобулина в крови. Определение тиреоглобулина с эпидемиологической целью малоэффективно, поскольку требует забора крови, лабораторных исследований, что приводит к удорожанию исследования.

Таким образом, для эпидемиологической оценки йодной эндемии на территории необходимо провести исследование по 3 из 5 представленным критериям.

По данным исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром (ЭНЦ) РАМН, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 10–25 %, а по отдельным регионам – до 30 %. Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие нормы его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996 г.): грудной возраст – 50 мкг; от 2 до 6 лет – 90 мкг; от 7 до 12 лет – 120 мкг; от 12 лет и старше – 150 мкг; беременные и кормящие женщины – 200 мкг. Фактическое среднее потребление йода жителем России составляет только 40–80 мкг в день. Для преодоления недостаточности йода в питании используются методы индивидуальной, групповой и массовой йодной профилактики.

Массовая йодная профилактика является наиболее эффективным и экономичным методом восполнения дефицита йода и достигается путем внесения солей йода в наиболее распространенные продукты питания: поваренную соль, хлеб, воду. Йодная профилактика с использованием йодированной соли совершенно безопасна и является не лечебным средством, а средством базовой профилактики. Разработана и внедрена в практику также методика йодирования хлеба, молочных продуктов, макаронных изделий. В отличие от инфекционных заболеваний ИДЗ нельзя ликвидировать раз и навсегда, что требует проведение постоянных профилактических программ.

Каждый житель йоддефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода: дети допубертатного возраста – 50–100 мкг; подростки – 200 мкг; взрослые – 150 мкг; беременные и кормящие – 200 мкг.

Индивидуальная йодная профилактика предполагает использование профилактических лекарственных средств, обеспечивающих поступление физиологического количества йода. Для проведения групповой и индивидуальной йодной профилактики рекомендуется использовать препараты «Йодмарин 100, 200» «Йодбаланс 100, 200» («Калия йодид»).

Лечение эндемического зоба. Между профилактикой и лечением диффузного нетоксического зоба (ДНЗ), возникшего на фоне

йодного дефицита, не существует принципиальных различий. При наличии диффузного увеличения ЩЖ назначается прием препаратов йода в суточной дозе 200 мкг не менее 6 мес. Если через 6 мес. отмечаются значительное уменьшение или нормализация размеров ЩЖ, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе с целью предотвращения рецидива зоба. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес. не произошло нормализации размеров ЩЖ, то показано применение левотироксина натрия в дозе 2,6–3 мкг на 1 кг массы тела в сутки отдельно или в сочетании с приемом йода в дозе 100–150 мкг в день.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз – заболевание, развитие которого связано с избыточной секрецией паратгормона и повышением вследствие этого содержания кальция в сыворотке крови. Гиперкальциемия, которая является одним из ведущих симптомов гиперпаратиреоза, встречается и при других заболеваниях.

Этиология и патогенез. Первичный гиперпаратиреоз обусловлен аденомой или гиперплазией и реже карциномой околощитовидных желез. Первичный гиперпаратиреоз редко встречается в возрасте до 20 лет, у женщин эта патология встречается в 2 раза чаще.

Клиническая картина. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза, обусловленные гиперкальциемией, отличаются большим многообразием. Различают несколько клинических форм: костную, почечную, желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую.

Вторичный гиперпаратиреоз является компенсаторной реакцией на длительную гипокальциемию, развивающуюся в результате нарушения процессов всасывания в кишечнике, рахите, синдроме Фанкони, хронической почечной недостаточности. Содержание кальция в сыворотке крови в норме или даже снижено (почти никогда не бывает повышено), тогда, как уровень неорганического фосфора может быть повышен (при почечной форме вторичного гиперпаратиреоза) или снижен (при кишечной форме). Клинически вторичный гиперпаратиреоз сопровождается симптомами и признаками основного заболевания. При гипокальциемии имеют место парестезии различной локализации, спазм мышц кисти или стопы, слабость проксимальных мышц.

Псевдогиперпаратиреоз встречается при злокачественных опухолях различной локализации. Развитие псевдогиперпаратиреоза связано со способностью некоторых злокачественных опухолей секретировать паратгормон или паратгормоноподобное вещество, которое имеет перекрестную реакцию с паратгормоном и способно взаимодействовать с рецепторами к паратгормону.

Диагноз гиперпаратиреоза подтверждается определением содержания паратгормона в сыворотке крови и уровня цАМФ в моче. Компьютерная томография позволяет выявить аденомы околощитовидных желез размером 2–3 см.

Лечение. В остром периоде заболевания все мероприятия направлены на борьбу с гиперкальциемией, в развитии и поддержании которой участвуют 3 компонента: избыточное высвобождение кальция из костной системы, повышение абсорбции его в ЖКТ и недостаточная экскреция с мочой. Лечебные мероприятия направлены в первую очередь на повышение экскреции кальция и натрия с мочой, что достигается назначением фуросемида. Лечение первичного и третичного гиперпаратиреоза хирургическое.

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз – синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона. Это этиологически гетерогенное заболевание.

У детей и подростков чаще причиной гипопаратиреоза является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза или аутоиммунной деструкцией парашитовидных желез, а также дефектами рецепторов, обеспечивающих периферическое его действие в тканях-мишенях. Также встречается у детей и послеоперационный гипопаратиреоз как осложнение тиреоидэктомии или тотальной паратиреоидэктомии.

Первичная диагностика гипопаратиреоза

Одним из основных проявлений гипопаратиреоза является гипокальциемия – низкий уровень ионизированного кальция в сыворотке крови.

Первичному обследованию с целью диагностики гипопаратиреоза подлежат пациенты, у которых имеются клинические проявления, характерные для гипокальцемии.

Клинические симптомы гипокальцемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи:

- судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические);
- спазмы отдельных мышц лица, кистей, карпопедальный рефлекс – «рука акушера» в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти;
- мышечная слабость;
- боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица (например, типично онемение вокруг рта);
- ларингоспазм;
- нарушения сердечного ритма (синдром удлинненного QT и др.);
- у новорожденных гипокальцемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, но также может и генерализованными судорогами, апноэ и острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

При осмотре могут определяться:

- симптом Хвостека – сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва;
- симптом Труссо – сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5–15 мм рт. Ст. выше систолического) в течение 2–3 мин. провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти).

При длительно существующей гипокальцемии при первичной диагностике могут обнаруживаться осложнения:

- кальцинаты в области базальных ганглиев (синдром Фара), выявляется при КТ головного мозга;
- катаракта;
- гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста).

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики гипопаратиреоза и требует лабораторного подтверждения. Любой из вышеперечисленных симптомов является основанием для измерения кальция в сыворотке крови.

Данные анамнеза

- Наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть гипопаратиреоз.

- Хирургические вмешательства в области шеи.

- Наличие близких родственников, страдающих наследственными заболеваниями, одним из компонентов которого может быть гипопаратиреоз.

Пациенты без каких-либо клинических проявлений гипопаратиреоза, но имеющие заболевание, компонентом которого может быть гипопаратиреоз, а также родственникам с такими заболеваниями необходимо генетическое консультирование, специфическое обследование, включающие генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие субклинической гипопаратиреоза.

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие **лабораторные показатели**:

- кальций общий в сыворотке крови;
- кальций ионизированный в сыворотке крови (Ca^{2+} ммоль/л $+0,02^*$ (40 – альбумин г/л);
- фосфор органический в сыворотке крови;
- паратгормон;
- щелочная фосфатаза;
- экскреция кальция с мочой = кальций в моче/(креатинин в моче*креатинин в плазме);
- 25(OH)D;
- магний;
- экскреция цАМФ с мочой (тест Элсворса – Говарда).

Основные инструментальные методы исследования для диагностики причины и осложнений гипопаратиреоза:

- ЭКГ;
- рентгенография черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей;
- офтальмологический осмотр;
- КТ головного мозга.

Диагностика нозологической формы. Практически всегда гипопаратиреоз у детей является проявлением редкого наследственного заболевания (за исключением послеоперационного гипопаратиреоза). Установить причину развития гипопаратиреоза и определить наследственный синдром необходимо, чтобы правильно выбрать дальнейшую тактику ведения пациента, определить прогноз заболевания и возможность семейного консультирования.

Самой частой причиной гипопаратиреоза у детей после трех лет является аутоиммунное поражение как проявление кандидо-полиэдокринного синдрома – аутоиммунного полигландулярного синдрома I-го типа (АПС I-го типа).

Характерными признаками синдрома Ди Джорджа являются: гипоплазия нижней челюсти, гипертелоризм, короткий фильтр, низко посаженные ушные раковины, расщелина верхнего неба, пороки сердца (тетрада Фалло, пороки крупных сосудов и др), врожденный иммунодефицит (Т-клеточного звена).

Характерными признаками псевдогипопаратиреоза 1а являются следующие фенотипические особенности: ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение 4 и 5 метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты, гипотиреоз (резистентность к ТТГ), гипогонадизм (резистентность к гонадотропин-рилизинг гормону), дефицит гормона роста (резистентность к соматолиберину).

Наличие наружной офтальмоплегии, птоза, кардиомиопатии требует в первую очередь исключения синдрома Кернса – Сейра, относящегося к группе митохондриальных болезней.

Выявление высокого уровня кальция в моче (гиперкальциурии), высокого кальций-креатининового индекса свидетельствует о дефекте кальций-чувствительного рецептора CASR (активирующие мутации в гене CASR). Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования, в таком случае необходимо обследовать родителей не только на наличие мутации, но и на субклиническую гипокальцемию и гиперкальциурию.

Определение конкретной нозологической формы гипопаратиреоза позволяет предсказывать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипопаратиреоза дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить дородовую диагностику.

Лечение гипокальцемии

Экстренные мероприятия при остром состоянии.

Показания: генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, потеря сознания, ларингоспазм, нарушения сердечного ритма.

Лечение

Глюконат кальция 10% в/в болюсно 10 мл (или у новорожденного – 1,0 мл/кг), вводить медленно в течение 5–10 минут. Затем продолжить в/в капельное введение в дозе 3–6 мл/кг/сут (максимум 8,8 ммоль/л в сутки) до нормализации уровня кальция. После купирования тяжелых симптомов гипокальцемии по возможности надо стремиться к переводу с парентерального на энтеральное введение кальция. Не допускать попадания раствора в подкожно-жировую клетчатку, что приведет к некрозу тканей с необходимостью пластической коррекции в дальнейшем!

Контроль терапии проводится на основании уровня кальция в сыворотке крови, ЭКГ. Возможно развитие брадикардии на фоне введения кальция.

Постоянная поддерживающая терапия. При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе любой этиологии основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина Д (альфакальцидол, кальцитриол). Подбор дозы производится строго индивидуально на основании измерений уровня кальция крови 1 раз в 3 дня. Стартовая доза препарата зависит от уровня ионизированного кальция (менее 0,8 ммоль/л – 1–1,5 мкг, при 0,8–1,0 ммоль/л – 0,5–1 мкг в сутки).

Не существует ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина Д. Критерии адекватной дозы – уровень кальция не выше середины границы нормы (1,2 ммоль/л) в течение 10 дней; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2–4 недели, на основании которого корректируется доза препарата.

Дополнительными в лечении являются препараты кальция в дозе 500–3 000 мг в сутки для обеспечения достаточного поступления кальция в организм.

При гипомagneзиемии необходим также пероральный прием магния глицерофосфата в дозе 0,2 ммоль/кг 3 раза в день.

При отсутствии эффекта от таблетированных форм, тяжелых побочных реакциях в виде диареи рекомендуются внутримышечные инъекции 50 % раствора сульфата магния.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Недостаточность коры надпочечников принято подразделять на острую и хроническую, причем последняя может быть как первичной, так и вторичной. Первичная недостаточность развивается, вследствие деструкции ткани надпочечников или нарушения ферментативной активности на различных этапах стероидогенеза, тогда как вторичная обусловлена дисфункцией аденогипофиза или гипоталамуса.

Этиология надпочечниковой недостаточности у детей.

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)

Острая надпочечниковая недостаточность (гипоадреналовый криз):

- двустороннее кровоизлияние в надпочечники;
- при молниеносном сепсисе (синдром Уотерхауса-Фридериксена);
- другими причинами.

Хроническая надпочечниковая недостаточность:

- аутоиммунное поражение коры надпочечников;
- врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- врожденная гипоплазия надпочечников;
- туберкулез, гистоплазмоз, адренолейкодистрофия;
- резистентность коры надпочечников к АКГГ;
- ятрогенная (длительное лечение кортикостероидами).

Вторичная надпочечниковая недостаточность:

- гипопитуитаризм;
- врожденный, приобретенный;
- новообразование гипофиза или гипоталамуса;
- черепно-мозговая травма;
- инфекция;
- гранулематозы;
- хирургическое вмешательство на гипофизе или гипоталамусе, облучение головы.

Надпочечниковая недостаточность (НН) – синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников.

В большинстве случаев (но не во всех) дефицит глюкокортикоидов (кортизола) сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона). При отсутствии заместительной терапии надпочечниковая недостаточность является смертельно опасным заболеванием. Пациент, страдающий хронической первичной надпочечниковой недостаточностью (ХПНН), нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами).

Этиология. Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (ХПНН) – этиологически гетерогенное заболевание. Поражение надпочечников может развиваться в результате воздействия внешних факторов – кровоизлияние (чаще у детей до 1 года), инфекционное (туберкулез), опухолевое (лимфома, метастазы), адrenaлэктомия (при опухолях надпочечников, болезни Кушинга). У детей чаще причиной ХПНН является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза, деструкцией надпочечников или дефектами стероидогенеза.

Диагностика. План обследования пациента с подозрением на надпочечниковую недостаточность

I этап. Первичная диагностика надпочечниковой недостаточности.

Первичному обследованию с целью диагностики ХНН подлежат пациенты, у которых имеются следующие клинические проявления:

Жалобы:

- судорожный синдром;
- гиперпигментация кожи;
- приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение);
- постоянная слабость;
- повышенная утомляемость;
- снижение аппетита, потеря веса;
- повторная рвота, тошнота, диарея, высокой температуры, стресса;
- тяга к соленой пище.

При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- низкое АД;
- дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики ХНН и требует лабораторного подтверждения.

Данные анамнеза:

- наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть надпочечниковая недостаточность;
- наличие близких родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности.

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

- уровень кортизола в сыворотке (в 8.00);
- уровень АКТГ в плазме крови (в 8.00);
- глюкоза в сыворотке крови;
- уровень калия в сыворотке крови;
- уровень натрия в сыворотке крови;
- ренин в плазме крови (активность ренина плазмы).

Недостаточность глюкокортикоидов (кортизола) проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением аппетита и потерей веса, обмороками, судорогами с потерей сознания. Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в крови (гипогликемией), чаще развивается после длительного ночного перерыва в приемах пищи.

Недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) проявляется тошнотой, повышенной потребности в соли, рвотой, повторной и не приносящей облегчения, приводящей к обезвоживанию, что принято называть «сольтеряющими кризами». Симптомы обычно резко усиливаются на фоне других заболеваний, высокой температуры, стрессовых ситуаций.

Почти все симптомы дефицита кортизола и альдостерона являются неспецифическими, то есть могут быть признаком заболеваний других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и др.).

Наиболее специфическими проявлениями первичной надпочечниковой недостаточности являются гиперпигментации кожи и/или слизистых и повышенная потребность в соли. Часто окружающие впервые замечают гиперпигментацию на открытых участках тела (лицо, кисти рук). Максимальные проявления гиперпигментации отмечаются на коже наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей, а также пигментируются соски, пупок, перианальная область и рубцы на месте повреждения кожи. Участки гиперпигментации могут быть на слизистых оболочках полости рта.

Оценка результатов лабораторного обследования

Уровень базального кортизола и АКТГ. Первым диагностическим шагом является определение уровня базального кортизола и АКТГ в крови. Кровь для исследования необходимо забирать рано утром в 6.00–9.00 часов, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов.

При вероятных и сомнительных результатах уровня кортизола необходимо проведение диагностических проб.

Одновременно с низким уровнем кортизола при первичной надпочечниковой недостаточности определяется высокий уровень АКТГ в плазме. Это исследование требует от врача соблюдения правил забора крови: время забора в ранние утренние часы, осуществляется забор в холодную пробирку с ЭДТА, пробирка должна быть доставлена в лабораторию для исследования в течение нескольких часов. При значительно повышенном уровне АКТГ (более 150 пг/мл) и уровне кортизола менее 500 нмоль/л диагноз первичной надпочечниковой недостаточности может быть установлен. При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л, требуется дополнительный стимуляционный тест с синактеном.

Исследование уровня свободного кортизола в слюне и суточной моче также может применяться для диагностики НН и в отдельных случаях имеет ряд технических преимуществ (например, невазивность при заборе материала).

Дефицит минералокортикоидов

Лабораторным подтверждением минералокортикоидной недостаточности являются электролитные нарушения – гипонатриемия, гиперкалиемия и данные гормональных исследований – повышение активности ренина плазмы (ренина).

II этап. Подтверждающая диагностика. Стимуляционные тесты.

Данный этап необходим в случае, когда на первом этапе не удалось однозначно лабораторно подтвердить наличие надпочечниковой недостаточности. А также, когда на I этапе не удается однозначно ответить на вопрос, имеется ли дефицит минералокортикоидов.

Стимуляционный тест с АКТГ

«Золотым стандартом» в диагностике первичной надпочечниковой недостаточности является стимуляционный тест с АКТГ. Международным стандартом является проба с АКТГ короткого действия.

Алгоритм проведения пробы с АКТГ короткого действия:

Исходно берется кровь для определения кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения кортизола.

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л. При первичной надпочечниковой недостаточности реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, подъем кортизола меньше 500 нмоль/л.

Диагностика дефицита минералокортикоидов. Нормальные показатели калия, натрия, ренина, альдостерона окончательно не исключают наличие минералокортикоидной недостаточности. Для исключения минералокортикоидного дефицита показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит.

У пациентов с подтвержденной первичной надпочечниковой недостаточностью дальнейшее обследование должно быть направлено на диагностику причины развития гипокортицизма. Определение конкретной нозологической формы надпочечниковой недостаточности позволяет предсказывать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипокортицизма дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить пренатальную диагностику а в некоторых случаях и пренатальное лечение плода.

Лечение первичной ХНН. Основные глобальные цели лечения ХПНН

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола.
2. Избежать развития адреналового криза.
3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром).
4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психосоциальную адаптацию.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности

Препаратом выбора для лечения НН является гидрокортизон:

- Гидрокортизон (кортеф) 8–10 мг/ м²/сут., 3-кратный прием.
- Кортизон – ацетат 10–12 мг/ м²/сут. 3-кратный прием.
- Преднизолон 2–3 мг/ м²/сут., (применять возможно при индивидуальных особенностях, но нежелательно, 2-кратный прием.

Лечение острого адреналового криза

- Гидрокортизон 25–50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации); м²

Госпитализация:

- гидрокортизон (гидрокортизон суспензия, солу-кортеф) 100 мг/м(2) – болюс;
- NaCl 0,9 % + глюкоза 5–10 % 450–500 мл/м(2) – 1 час, затем 2–3 л/м(2)/сут.;
- гидрокортизон 100–200 мг/м(2)/сут., в/в капельно – 1–2 сут.;
- контроль калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа;
- нормализация состояния, калия, натрия – переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты;
- кортинефф назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут.

Всем пациентам с НН рекомендуется ношение браслета с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидов и рекомендациях по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН): Дефект STAR, дефицит 20, 22-десмолазы (11 α -гидроксилазы), дефицит 17 α -гидроксилазы/17, 20-лиазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы.

Этиология. Причиной всех форм ВДКН являются мутации в генах, отвечающих за синтез ферментов стероидогенеза или коферментов стероидогенеза, а также в гене STAR, кодирующем белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий.

Для дефицита 21-гидроксилазы существует четкая связь фенотипических проявлений с типом мутации. При составных гетерозиготных мутациях клиническая картина определяется менее тяжелой мутацией.

Патогенез. При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке и избытком накапливаемых предшественников.

Клиническая картина. При всех формах ВДКН имеется дефицит кортизола, что проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных де-

тей. Специфическим симптомом дефицита кортизола являются гиперпигментации кожных покровов вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его дериватов. В крови определяется повышенный уровень АКТГ.

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается **дефицит минералокортикоидов**, проявляющийся сольтеряющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение обратнойреабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижается ОЦК и артериальное давление. У детей отмечается неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, падение АД. В крови определяется гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы.

При гипертонических формах ВДКН (дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы) имеет место **избыток минералокортикоидов**. В клинической картине на первый план выходит артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии – мышечная слабость, полиурия, полидипсия. В крови определяется низкий уровень активности ренина плазмы, гипокалиемия и гипернатриемия.

При некоторых формах ВДКН отмечается **нарушения синтеза половых стероидов**, как в надпочечниках, так и в гонадах. В этом случае у пациентов с кариотипом 46XY отмечается нарушение строения наружных половых органов. В дальнейшем у всех пациентов и с кариотипом 46XX и с кариотипом 46XY разовьется первичныйгипергонадотропныйгипогонадизм.

При тех формах ВДКН, когда **синтез половых стероидов не нарушен**, происходит обратная ситуация. При кариотипе 46XX у новорожденных определяется неправильное строение наружных половых органов, в дальнейшем нарастают симптомы гиперандрогении, которые проявляются у мальчиков симптомами ложного преждевременного полового развития, а у девочек прогрессируют симптомы вирилизации. Вследствие избыточного количества надпочечниковых андрогенов происходит ускорение костного возраста, что приводит к конечной низкорослости.

Диагностика. Неонатальный скрининг эффективен для диагностики классических форм дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) по возможности предпочтительно определение мультистероидного спектра методом тандемной масс-спектрометрии и расчетного показателя (17ОНР + 21ДОК/кортизол).

Дефицит 21-гидроксилазы подходит для программы неонатального скрининга, поскольку является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и эффективное средство терапии.

Процедура скрининга включает в себя забор крови у доношенных новорожденных на 4 сутки жизни, у недоношенных на 7–10-е сутки и определение в образцах уровня 17ОНП с помощью специальных наборов для скрининга. Сведения о положительном результате скрининга сообщаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего происходит повторный забор крови для ретестирования.

Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои положительные моменты, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания. В тоже время применение метода аллель-специфической ПЦР имеет свои ограничения: частые мутации выявляются в 85–90 % случаев. Генетическое тестирование дороже, чем ТМС, занимает больше времени и не позволяет диагностировать редкие формы ВДКН.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры скрининга. Гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17ОНП определенный в утренней крови.

Гормональным маркером дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме является повышение активности ренина плазмы.

«Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синактеномс определением широкого спектра стероидов.

Генетическое тестирование применяется как второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования.

Показания для определения уровня 17ОНП у детей с целью диагностики дефицита 21-гидроксилазы:

- неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX;
- повторные срыгивания, потеря веса, признаки эксикоза у грудных детей при наличии гиперкалиемиив сочетании с гипонатриемией;
- ускорение роста, костного возраста и преждевременное адренархе;
- симптомы гиперандрогении у девочек-подростков.

При классических формах ВДКН уровень 17ОНР в десятки раз превышает нормативные показатели. При неклассических формах и в сомнительных случаях необходимо проведение пробы с синактеном (синтетическим аналогом АКТГ).

Протокол пробы с синактеном: исходно берется кровь для определения 17ОНР, и кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения 17ОНР и кортизола.

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л при этом уровень 17ОНР не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-гидроксилазы уровень 17ОНР превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой зоной» и требует дальнейшей подтверждающей диагностики.

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1 мл Синактена (1 мг) кровь для определения 17ОНР и кортизола берется через 10–12 и 24 часа. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

На фоне стимуляции целесообразно проводить определение других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение мультистероидного профиля с помощью ТМС.

При сомнительных результатах пробы с синактеном проводится генетическая диагностика. Первым этапом осуществляется поиск частых мутаций в гене CYP21. Выявление двух мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной мутации проводится полносеквенирование гена CYP21.

При подозрении на сольтеряющий синдром показано исследование электролитов крови и определения активности ренина плазмы. Гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина свидетельствуют в пользу дефицита минералокортикоидов.

Лечение. Препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон.

Применение сиропа гидрокортизона и пролонгированных форм глюкокортикоидов не показано у детей в период активного роста.

Всем детям с сольтеряющей формой ВДКН показано назначение флудрокортизона, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли.

Основным принципом в терапии всех форм ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола, тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате чего снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые синтезируются в избытке при конкретном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Пролонгированные синтетические глюкокортикоидные препараты (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². В среднем суточная доза гидрокортизона у детей старше года должна составлять 10–15 мг/м². Препарат дается 3 раза в день в равных дозах (в 7.00–15.00–22.00).

При сольтеряющей форме ВДКН необходимо проводить терапию препаратом минералокортикоидов – флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05–0,15 мг в сутки 1–2 раза в день. У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг в сутки, которые можно разделить на 3 приема. У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение терапии флудрокортизоном.

Ведение пациентов с ВДКН, выявленных по результатам неонатального скрининга.

Рекомендации. При положительных результатах неонатального скрининга на ВДКН ребенок должен быть осмотрен эндокринологом. Эндокринолог проводит анализ клинической картины:

- неправильное строение наружных гениталий;
- гиперпигментации или гипогликемии в анамнезе;
- признаки сольтеряющего синдрома (частые срыгивания плохой набор веса, признаки эксикоза).

При наличии клинических признаков показана госпитализация в отделение эндокринологии с опытом ведения новорожденных с ВДКН. В стационаре ребенку определяют уровень 17ОНП в сыворотке крови и электролиты крови. При наличии электролитных изменений начинают парентеральное введение глюкокортикоидов из расчета $100\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут.}$ и, при необходимости, инфузионную терапию физиологическим раствором. При отсутствии электролитных изменений показано назначение таблетированного гидрокортизона в стартовой дозе $15\text{--}20\text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут.}$ и флудрокортизона $0,05\text{--}0,1\text{мг}/\text{сут.}$

При отсутствии клинических признаков дефицита 21-гидроксилазы целесообразно исследование уровня 17ОНП в сыворотке крови. При повышении 17-ОНП более $100\text{ нмоль}/\text{л}$ ставится диагноз дефицита 21-гидроксилазы и начинается терапия пероральным гидрокортизоном. В случае повышения 17ОНП менее $100\text{ нмоль}/\text{л}$ требуется уточняющая диагностика с использованием ТМС и/или пробы с синактеном и/или генетического тестирования.

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы.

Дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1–3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является весовая кривая. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. У грудных детей ежемесячно определяют электролиты крови, по которым подбирается доза кортинефа. Для активности ренина плазмы не существует четких критериев у детей до 1 года, поэтому данный показатель сложно использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами. Уровень 17ОНП определяют каждые 3 месяца для подбора дозы кортефа. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

У допубертатных детей и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНП при нормальных показателях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

Для исключения развития вторичных аденом проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится УЗИ яичек

с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яйцках.

Лечение острых состояний. Увеличение дозы глюкокортикоидов необходимо у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при присоединении интеркурентных заболеваний с гипертермией выше 38°, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах.

Повышения дозы глюкокортикоидов не требуется в случае психоэмоциональных и физических нагрузок.

Дети с классическими формами ВДКН должны иметь при себе информацию о своем заболевании и получаемой терапии.

Дети с дефицитом 21-гидроксилазы имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, не могут ответить на стресс адекватным выбросом глюкокортикоидов. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркурентных заболеваниях доза увеличивается в 2–3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

Хирургическое лечение. Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46XX воспитываются в женском поле.

Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения данного лечения и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов.

В настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадер при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства до настоящего момента дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет свои преимущества (одноэтапность лечения, возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики) и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, требующего бужирования или повторной операции). При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и при необходимости рассечение уrogenитального

синуса, выполняется на первом году жизни, а второй этап – интроитопластика – выполняется после достижения хорошей эстрогенизации гениталий. Требуется дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющих во взрослом возрасте.

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)

Этиология и патогенез. Клинические проявления хронической недостаточности надпочечников возникают тогда, когда функциональная ткань коры надпочечников нарушена деструктивным процессом на 90 %. В 50 % случаев первичная ХНН возникает в результате так называемой первичной, или идиопатической, атрофии коры надпочечников. В сыворотке крови таких больных обнаруживаются антитела к микросомальным и митохондриальным антигенам клеток коры надпочечников. Аутоантитела к функциональной ткани надпочечников имеются у 50–55 % больных, страдающих первичной атрофией коры надпочечников. Аутоиммунное поражение коры надпочечников часто встречается, как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома I и II типа.

Клиническая картина. Больные, как правило, не могут определить время начала заболевания и указывают на постоянно прогрессирующую общую и мышечную слабость, усиливающуюся к концу дня. По мере прогрессирования общая и мышечная слабость переходит в адинамию, речь замедляется, голос становится тихий. Сравнительно часто необычная слабость выявляется во время интеркуррентных инфекций или в период нарушений функции ЖКТ. Наряду с общей слабостью отмечается снижение массы тела. Эти два симптома имеются у всех больных, страдающих надпочечниковой недостаточностью. Похудание происходит за счет дегидратации, снижения аппетита и последующего присоединения тошноты и рвоты.

Гиперпигментация наблюдается почти у всех больных. Отложение меланина в первую очередь увеличивается в местах трения кожи, на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, сосках молочных желез, а также на слизистых оболочках (губы, щеки и др.). У некоторых больных на фоне общей гиперпигментации кожи имеются участки депигментации – витилиго, что служит проявлением аутоиммунного процесса. Артериальная гипотония выявляется

у 88–90 % больных. Систолическое артериальное давление 80 мм рт. ст., диастолическое – ниже 50 мм рт. ст.

Нарушаются функции ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, запоры, сменяющиеся диареей. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени и проявляется в виде приступов, сопровождающихся слабостью, раздражительностью, чувством голода, потливостью. Никурия является одним из частых симптомов хронической недостаточности надпочечников. Наблюдаются нарушения функции почек: снижается скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Изменение функции ЦНС проявляется в снижении умственной деятельности и памяти, концентрации внимания, иногда состояниях депрессии и острого психоза.

Диагноз и дифференциальная диагностика основываются не только на данных клинической картины и лабораторного исследования, но и на прямом подтверждении снижения функциональной активности надпочечников. Прямым подтверждением гормональной недостаточности коры надпочечников является определение кортикостероидов в плазме. Если уровень кортикостероидов в крови, взятой в 8–10 ч утра, меньше 170 нмоль/л, то диагноз недостаточности надпочечников не вызывает сомнения. Наличие или отсутствие пигментации указывает на первичный или вторичный характер заболевания.

При обследовании у больных, страдающих ХНН, выявляются повышение содержания эозинофилов в крови, анемия и относительный лимфоцитоз. Характерный признак – повышение уровня калия и креатинина при снижении концентрации натрия в сыворотке крови. Содержание кальция в сыворотке может быть повышено.

ХНН проявляется снижением содержания кортикостероидов в крови и уменьшением экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой.

Одной из самых простых фармакодинамических проб является проба с АКТГ. После определения уровня кортикостероидов или кортизола в плазме крови внутримышечно или внутривенно вводят 0,25 мг синтетического АКТГ (синактен). Спустя 30 мин концентрация кортикостероидов исследуется вновь. Если функция коры надпочечников не нарушена, наблюдается не менее чем 2-х кратное повышение кортикостероидов в крови обследуемого. Если спустя 4–6 ч она остается низкой, можно говорить о недостаточности надпочечников.

В дифференциальной диагностике первичной и вторичной недостаточности надпочечников используют 24-часовую пробу с депо-синакеном (препарат пролонгированного действия). Через 1, 4, 8 и 24 ч после парентерального введения 1 мг депо-синакена определяют уровень кортикостероидов в плазме крови. При первичной недостаточности надпочечников во всех пробах уровень кортизола будет низким, тогда как при вторичной недостаточности спустя 4 ч он поднимается до 700 нмоль/л и выше. Во избежание ОНН надпочечников эту пробу нужно проводить, не прерывая заместительной терапией преднизолоном.

Метаболические нарушения и расстройство электролитного обмена приводят к изменению ЭКГ: увеличенный и заостренный зубец Т, который в отдельных отведениях может даже превосходить по высоте наибольший зубец комплекса QRS. Возможно замедление предсердно-желудочковой или внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенография области почек позволяет в некоторых случаях выявить кальцификацию в области надпочечников. Обязательным является проведение УЗИ (в сложных случаях КТ) для измерения структуры и объема ткани надпочечников.

Дифференциальную диагностику первичной ХНН необходимо проводить с заболеваниями, протекающими с явлениями пигментации, в частности с гемохроматозом, при котором пигментации отсутствуют на слизистых оболочках и имеется характерное отложение гемосидерина в потовых железах.

Порфирия сопровождается генерализованной коричневой пигментацией, однако характерно наличие большого количества уropорфирина в плазме, моче и кале.

Местная пигментация встречается при язвенном колите, циррозе печени, нейрофиброматозе.

Снижение массы тела больного всегда наблюдается при ХНН, поэтому при дифференциальной диагностике необходимо также иметь в виду заболевания, сопровождающиеся похуданием: хронические инфекции (туберкулез), синдромы мальабсорбции, злокачественные новообразования, лейкомия.

Лечение. Лечение ХНН направлено на замещение гормональной недостаточности и при возможности на ликвидацию патологического процесса, вызвавшего поражение надпочечников. Заместитель-

ная терапия синтетическими гормонами является жизненно необходимым лечением больных с ХНН и не может отменяться ни при каких условиях.

Гормонозаместительная терапия подбирается индивидуально для каждого больного. Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 – вечером). При легкой степени заболевания используется: 1) диета с ограничением продуктов, содержащих калий и с дополнительным приемом соли; 2) 3–4 раза в год курсы аскорбиновой кислоты, растительных адаптогенов, глицерама и других; 3) прием ГКС на фоне интеркуррентных заболеваний. У большинства больных для полной компенсации достаточно введения только глюкокортикоидов. В тяжелых случаях дополнительно необходимо назначение и минералокортикоидов. В настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом гидрокортизона, для приема per os, является кортеф (таблетки 5, 10, 20 мг) и назначается по 10–15 мг/кг (10–20 мг/м²) в день. Для парентерального введения используется солу-кортеф, гидрокортизон.

При выраженной минералокортикоидной недостаточности дополнительно рекомендуются флудрокортизон в виде кортинефа и флоринефа (20–25 мг/м² тела в сутки). Из синтетических препаратов для парентерального введения применяются дезоксикортикостерона ацетат и дезоксикортикостерона триметилацетат. Хирургическое вмешательство у больных с хронической недостаточностью надпочечников производят при условии внутривенного введения гидрокортизона.

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Вторичная недостаточность коры надпочечников развивается в результате первичного поражения гипоталамуса или гипофиза и недостаточности секреции АКТГ, что приводит к двусторонней атрофии коры надпочечников, длительного приема экзогенных кортикостероидов или ликвидации длительно протекающего эндогенного гиперкортицизма.

Этиология и патогенез. Снижение секреции АКТГ возможно при поражении гипоталамо-гипофизарной области опухолевым или другим процессом (базальный менингит, гистиоцитоз и др.), а также

при врожденной или приобретенной сосудистой патологии. Длительная недостаточность секреции АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени. Атрофические изменения коры надпочечников могут достигать такой степени, что даже длительная стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов.

Клиническая картина. При вторичной недостаточности коры надпочечников клиника не отличается от таковой при первичной надпочечниковой недостаточности, за исключением отсутствия гиперпигментации. Раньше такие случаи расценивали как «белый аддисонизм». Кроме того, при вторичной надпочечниковой недостаточности в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов. Однако наряду с недостатком секреции АКТГ имеются клинические признаки недостаточности секреции гонадотропинов и других тропных гормонов гипофиза, что отсутствует при первичной надпочечниковой недостаточности.

Для выявления недостатков секреции АКТГ проводят пробу с инсулином, лизин-вазопрессином. Кроме того, проба со стимуляцией АКТГ или синактеном позволяет подтвердить вторичный генез надпочечниковой недостаточности. Для предупреждения развития острой недостаточности надпочечников АКТГ или синактен вводят лишь после предварительного приема преднизолона.

Лечение. Заместительная терапия проводится глюкокортикоидами (преднизалон, кортизон, гидрокортизон). Назначение минералокортикоидов не требуется. При явлениях недостаточности секреции других тропных гормонов гипофиза, необходима соответствующая заместительная терапия.

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая недостаточность надпочечников (ОНН) – синдром, развивающийся в результате резкого снижения или полного выключения функции коры надпочечников.

Этиология и патогенез. ОНН чаще всего является осложнением первичной или вторичной хронической недостаточности.

Первичная ОНН (синдром Уотерхауса – Фридериксена) является следствием внутриутробного кровоизлияния в надпочечники во время тяжелых или осложненных родов, кровоизлияния в надпочечники при менингококковой или другой тяжелой септической инфекции, при синдроме острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, а также в результате острого тромбоза сосудов надпочечников. Синдром недостаточности надпочечников развивается внезапно.

Если рассматривать синдром Уотерхауса – Фридериксена как стадию истощения общего адаптационного синдрома, то сюда же следует отнести и аддисонический криз, развивающийся иногда во время тяжелых соматических заболеваний, обширных травм или сложных хирургических вмешательств. Большую группу среди лиц с повышенным риском развития острой недостаточности надпочечников в случае острых инфекционных заболеваний, травм и т.д. составляют больные, получающие с лечебной целью кортикостероиды.

Клиническая картина. Наиболее характерными клиническими признаками аддисонического криза являются тошнота, рвота, резкая мышечная слабость, высокая температура, сердечно-сосудистые расстройства, диарея, абдоминальный синдром и нарушения психики. Выраженность отдельных симптомов изменчива, что обуславливает разнообразие клинических форм криза.

Ведущим клиническим симптомом острой недостаточности надпочечников обычно является глубокое снижение артериального давления, которое чаще всего носит характер коллапса или кардиоваскулярного шока, резистентного к стандартной противошоковой терапии. Более того, такие присущие аддисоническому кризу симптомы, как акроцианоз, профузный пот, похолодание конечностей, гипертермия, некоторые абдоминальные и психические симптомы, в определенной степени связаны именно с повышением активности симпатико-адреналовой системы. Психические расстройства широко варьируют как по форме, так и по глубине (заторможенность, оглушенность, галлюцинации, делирий, кома). Абдоминальные симптомы аддисонического криза: тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, метеоризм, уменьшение перистальтических шумов, симптомы раздражения брюшины также очень характерны.

Диагноз ОНН основывается в первую очередь на данных клинической картины и подтверждается лабораторными исследованиями. Концентрация кортизола в плазме у человека с нормальной

функцией коры надпочечников при различных стрессовых ситуациях или шоке составляет 20–120 мкг/100 мл. Содержание кортизола в крови больных в таких случаях ниже 20 мкг/100 мл.

Лечение. Основным лечебным мероприятием после установления диагноза ОНН является массивная кортикостероидная терапия. Предпочтительнее использовать водорастворимые препараты гидрокортизона (кортизола) 1–2 мг/кг или 7–12 мг/м² в сутки, метилпреднизалон 10 мг/кг, причем обязательно методом внутривенной инфузии, так как любой другой путь введения и другие кортикостероидные препараты при данном состоянии значительно менее эффективны. Дополнительно к инфузии кортизона вводятся минералокортикоиды (ДОКСА – 2,5–5 мг 0,5 % раствора каждые 6 часов).

Инфузию водорастворимого гидрокортизона осуществляют вместе с инфузией изотонического раствора хлорида натрия и 5 % раствора глюкозы в отношении 1:1. Инфузионная терапия проводится с учетом дефицита жидкости + возрастная суточная потребность + патологические потери) из расчета 40–60 мл/кг массы тела. В некоторых случаях количество жидкости увеличивается до 100 мл/кг.

ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное снижением продукции половых гормонов в яичках у лиц мужского пола и в яичниках у лиц женского пола или резистентностью к половым гормонам органов – мишеней.

Говоря о подростках, гипогонадизмом называют отсутствие появления вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет.

Клиническая картина гипогонадизма variabelна и зависит от многих факторов: возраста возникновения гипогонадизма, причин, приведших к развитию гипогонадизма, возраста обращения пациента. Диагностика гипогонадизма в детском возрасте затруднена, в следствии физиологически обусловленной низкой продукцией половых гормонов у детей, Исключением являются случаи, где Г сочетается с задержкой роста или другими эндокринными нарушениями.

Классификация.

В зависимости от уровня поражения и время возникновения гипогонадизм разделяют на:

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный) – обусловлен первичным поражением гонад.

1. Врожденные формы:

А. Хромосомные аномалии приводящие к дисгенезии гонад (с. Тернера, с. Клайнфельтера, XX дисгенезия гонад, ХУ дисгенезия гонад, различные формы мозаицизма).

В. Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17-а-гидроксилазы, дефект 17 β-гидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17, 20-лиазы.

Резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига (нечувствительность к ЛГ у мужчин), нечувствительность к ФСГ у женщин, псевдогипопаратиреоз тип 1А (резистентность к ЛГ, ФСГ, вследствие мутации в гене GNAS).

2. Приобретенные формы (вследствие повреждения или дисфункции гонад):

- перекрут яичек;
- синдром регрессии яичек;
- анорхизм;
- орхит;
- преждевременное истощение яичников;
- травма;
- операции;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- аутоиммунные заболевания;
- инфекции, передаваемое половым путем;
- прием токсических препаратов (наркотики, алкоголь и т.д.);
- прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т.д.).

Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) – обусловлен нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад.

1. Врожденные формы:

А. Изолированные формы: с. Кальманна с аносмии/без аносмии.

В. В составе дефицита других гипофизарных гормонов: дефект PROP-1, с. фертильных евнухов, с. Паскуалинни.

При синдромальных патологиях: с. Прадера-Вилли, с. Барде-Бидля, с. Лоренса-Муна, Синдром Рода, Синдром Мэдока.

Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом: Атаксия Фридрейха, синдром Маринеско-Шегрена, синдром Луи-Барр, синдром Буше-Ной-хаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера-МакФарлана.

Гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (дефект DAX-1 гена).

2. Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области):

- травма;
- операции;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- аутоиммунные заболевания;
- прием больших доз или длительное время опиоидов, половых гормонов;
- прием психотропных препаратов.

А. Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм.

В. Конституциональная задержка роста и полового развития как осложнение на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов.

Эпидемиология и патогенез. Частота встречаемости различных форм гипогонадизма зависит от патогенеза заболевания.

Среди врожденных форм гипогонадизма основная роль отводится хромосомным и генетическим аномалиям, среди приобретенных форм – травмам и токсическим воздействиям, а также опухолям головного мозга.

Наиболее частой причиной развития гипогонадизма, как у мужчин, так и у женщин, являются хромосомные аномалии, приводящие к нарушению закладки гонад и развитию их дисгенезии. Так среди женщин частота встречаемости синдрома Шершевского – Тернера, обусловленного аномалией X хромосомы, колеблется от 1:2 000 до 1:5 000 новорожденных девочек. Среди мужчин, частота синдрома Клайнфельтера, обусловленного наличием дополнительной одной и более X хромосомы у лиц мужского пола, колеблется от 1:300 до 1:600 новорожденных мальчиков.

Другие формы врожденного первичного гипогонадизма, такие как дефекты ферментов, участвующих в биосинтеза стероидных гормонов и резистентность к гонадотропинам встречаются крайне редко.

В основном эти формы диагностируются в семьях с близкородственным браком или изолятах, так как большинство форм имеет ауто-сомно-рецессивный характер наследования.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен нарушением закладки, развития гонадотрофов в случае изолированных форм, или двух и более других гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза (тиреотрофов, соматотрофов, кортикотрофов, лакто-трофов), в случаях выпадение двух и более тропных гормонов. Наиболее частой причиной дефицита всех тропных гормонов является дефект PROP 1 гена.

Следующей по частоте причиной развития гипогонадотропного гипогонадизма являются оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарную область.

Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией половых стероидов при нормальном уровне гонадотропинов. Предполагают, что в его основе лежат смешанные нарушения в репродуктивной системе.

Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм возникает на фоне тяжелой соматической патологии (при ряде заболеваний эндокринной системы – с. Иценко – Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропинома, нервная анорексия и т.д.), нарушениях функции печени или почек или под действием препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

Клиническая картина гипогонадизма. Симптомы гипогонадизма зависят не только от степени недостаточности половых гормонов, но и сроков возникновения их дефицита. Различают внутриутробные, допубертатные и постпубертатные клинические проявления гипогонадизма.

Внутриутробно гонады мальчиков и девочек обладают разной функциональной активностью. Тогда как яичники девочек не продуцируют стероиды, яички у плодов мужского пола активно функционируют, синтезируя АМГ, приводящий к регрессии мюллеровых каналов и тестостерон, концентрация которого достигает в этот период пубертатных значений. В этот период тестостерон и его активный метаболит Дигидротетостерон отвечают за формирование наружных и внутренних мужских половых органов. Таким образом, у мальчиков дефицит тестостерона во внутриутробный период до 14 недели будет

приводить к нарушению формирования пола различной степени выраженности (гипоспадия различной степени тяжести, женское строение наружных гениталий).

Дефицит тестостерона, развившийся после 14-й недели эмбрионального периода, будет приводить к недоразвитию наружных половых органов, часто в сочетании к крипторхизмом. У девочек дефицит половых стероидов во внутриутробном периоде не сопровождается отклонениями в постнатальном периоде.

В допубертатном возрасте нормальным уровнем половых гормонов – ЛГ, ФСГ, Э2, тестостерон являются низко-нулевые значения, в связи с чем диагностика гипогонадизма в данной возрастной группе невозможна. Гипогонадизм в этом возрасте может быть заподозрен у мальчиков при наличии микропениса, особенно в сочетании с крипторхизмом. В таком случае рекомендуется повторный осмотр ребенка и исследование гормонального статуса при достижении возраста полового созревания (см. ниже).

В период полового созревания (с 8 до 13 лет у девочек, с 9 до 14 лет у мальчиков). Гипогонадизм проявляется отсутствием (или слабой выраженностью) развития вторичных половых признаков: отсутствием или скудным оволосением на лобке, отсутствием развития молочных желез у девочек, отсутствием увеличения объема яичек и наружных половых органов у мальчиков. При врожденном изолированном гипогонадотропном гипогонадизме и с. Клайнфельтера часто формируются евнухоидные пропорции тела: высокий рост, длинные конечности, относительно укороченное туловище. При с. Нунан и с. Тернера характерна выраженная задержка роста. При гипогонадизме часто отмечается избыточное отложение подкожно-жировой клетчатки, с перераспределением по геноидному типу у мальчиков, так же у мальчиков с гипогонадизмом часто встречается истинная гинекомастия.

Основными симптомами гипогонадизма в период пубертата являются отсутствие появления вторичных половых признаков.

Скудное лобковое оволосение:

- девочки – отсутствие роста молочных желез в возрасте старше 13 лет;

- мальчики – объем яичек менее 4 мл в возрасте старше 14 лет.

Постпубертатные формы гипогонадизма характеризуются исчезновением вторичных половых признаков у исходно здоровых

половозрелых людей: уменьшением оволосения на лице и теле, истончением волос на голове, гипоплазией тестикул и нарушением половых функций у мужчин и нарушением (прекращением) менструального цикла у женщин. У некоторых больных наблюдаются вегетативно-сосудистые расстройства, повышенная утомляемость.

Обследование

Подробный семейный анамнез: этническая принадлежность, степень родства родителей (многие дефекты стероидогенеза имеют аутосомно-рецессивный характер), похожие симптомы у родственников (исключение наследственных форм Г, синдрома тестикулярной феминизации), бесплодие у членов семьи.

Важной составляющей обследования является подробный **анамнез жизни пациента:** перенесенные травмы, оперативные вмешательства на область головного мозга, по поводу крипторхизма. Наличие anosмии, гипоосмии, дефектов средней части лица позволяет предположить с. Кальманна. Онкологические заболевания в анамнезе, с применением высокодозных курсов химиотерапии, облучения, является частой причиной приобретенного гипогонадизма. У 30–50 % мальчиков, перенесших орхит, развивается гипогонадизм в более старшем возрасте.

Физикальный осмотр: оценка состояния кожи – снижение тургора, дряблость, часто отмечаются при гипогонадизме любого генеза, наличие стрий, пигментаций позволяет заподозрить наличие сопутствующей патологии, приводящий к транзиторному гипогонадизму), наличие стигм дисэмбриогенеза требует исключения синдромальных патологий, сочетающихся с гипогонадизмом).

Проведение антропометрических исследований – измерение роста, пропорций тела (включает измерение длины конечностей, верхнего сегмента, размаха рук).

Оценка степени развития подкожно-жировой клетчатки, характер распределения.

У мальчиков с гипогонадизмом часто отмечается наличие истинной гинекомастии.

Мышечная масса часто снижена.

Оценка полового созревания производится по шкале Таннер.

Важным и обязательным является осмотр наружных половых органов пациента: у мальчиков – наличие гипоспадии и степень ее выраженности (головчатая, стволовая, промежностная гипоспадии чаще встречаются при дефектах стероидогенеза и резистентности к

тестостерону, отсутствует при центральных формах гипогонадизма), Оценка состояния, размера и положения яичек относительно мошонки: объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера:

- препубертатные яички: 2–4 мл или 2 см в длину, перипубертатные яички более 4 мл, и более 2 см в длину, размер яичек у половозрелого мужчины 20–30 мл, или 4,5–6,5 см в длину, 2,8–3,3 см в ширину.

Увеличение размера яичек является основным маркером начала полового созревания у мальчиков. Так как до 85 % ткань яичка представлена герменогенным клетками, при Г. яички будут уменьшены в размерах. Крипторхизм может являться одним из проявлений вторичного гипогонадизма.

У девочек признаками начала полового созревания является увеличение молочных желез, степень развития которых оценивается по шкале Таннер.

Лабораторные исследования

Кариотипирование – при подозрение на гипогонадизм у детей допубертатного возраста (особенно мальчики с объемом яичек менее 1 мл или отсутствием яичек в мошонке, микропенисом при рождении), при наличие стигм дисэмбриогенеза. Всем пациентам с первичным гипогонадизмом, при отсутствииотягощенного анамнеза (травмы, операции, облучение и т.д.) (AI).

Гормоны крови: все гормональные исследования должны проводиться в утренние часы, для исключения влияния суточных колебаний уровня гормонов в крови (AI). Гипофизарные гормоны ЛГ, ФСГ секретируются в пульсирующем режиме 1 раз в 60–90 мин., при чем ФСГ циркулирует в крови дольше, чем ЛГ, поэтому однократное измерения ЛГ, ФСГ не всегда отражает истинную картину состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Спектр анализов определяется возрастом на момент обследования пациента **период минипубертата:**

- новорожденные мальчики до 5 месяцев жизни ЛГ, ФСГ, ТЕСТОСТЕРОН, АМГ;

- новорожденные девочки до 1–1,5 лет жизни: ЛГ, ФСГ, Э2.

В этот период уровень стероидных и гипофизарных гормонов у мальчиков определяется в пределах нормально-низких значений норм для подростков, у девочек уровень гонадотропинов достаточно высокий. При выявлении низких значений стероидных и гонадотроп-

ных гормонов в данной возрастной группе позволяет **заподозрить** гипогонадотропный гипогонадизм, при выявлении высоких значений гонадотропинов, при низких значениях половых стероидов Гипергонадотропный гипогонадизм.

Исследование АМГ, как маркера наличие нормально функционирующей тестикулярной ткани, в период минипубертата показано у мальчиков с подозрением на анорхизм, крипторхизм.

В возрасте после 5–6 мес. жизни у мальчиков и после 1–1,5 лет жизни у девочек и до периода полового созревания (8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси для исключения Г. не показано. Так как в этот период наступает так называемая «Ювенильная пауза» или «физиологический гипогонадизм». Исключением являются некоторые форма гипергонадотропного гипогонадизма (с. Тернера, с. Клайнфельтера), при которых не всегда не происходит физиологического снижение гонадотропинов до допубертатных значений.

Задержка пубертата – отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхней границы нормы срока начало полового созревания, 14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек.

Клиническими критериями начала полового созревания являются: увеличение молочных желез у девочек и объема тестикул >4 мл у мальчиков. Оценку увеличения молочных желез проводят визуально, объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера.

Появление аксиллярного и лобкового оволосения, без увеличения молочных желез у девочек и роста объема яичек у мальчиков не является маркером начала истинного полового созревания. Так как являются признаками продукции андрогенов в основном адреналового происхождения. Чаще увеличение продукции адреналовых андрогенов по срокам совпадает с началом полового созревания, однако до 20–30 % детей могут иметь раннее начало (с 6–7-летнего возраста) повышение синтеза андрогенов надпочечников без активации ГГИ оси.

После 13–13,5 лет у девочек и 13,5–14 лет у мальчиков, при низких базальных значениях гипофизарных и половых гормонов и отсутствии признаков начала полового созревания показано проведения стимуляционных тестов для оценки состояния гипоталами-гипофизарной оси.

Пролактин, ТТГ, Т4св., ИФР-1, так как их отклонения могут приводить к транзиторному или симптоматическому гипогонадизму.

Стимуляционная проба с Гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ)

Методика проведения: определение базальных уровней ЛГ, ФСГ, введение аналога ЛГ-РГ короткого действия, с последующим исследованием гонадотропинов, ЛГ, ФСГ через 1 час и 4 часа после введения.

Используемые препараты: Диферелин п/к 100 мкг, Бусерелин интраназально 100–300 мкг.

Интерпретация: подъем ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм.

Примечание: при конституциональной задержке пубертата, при костном возрасте менее 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков отрицательная проба с аналогами ЛГ-РГ, требует повторного проведения пробы через 1–2 года.

Тест с Хорионическим гонадотропином человеческого (ХГЧ) – проводится у мальчиков, с целью оценки функционального состояния яичек. В настоящее время существует несколько протоколов. В нашей стране используется 3 дневный тест с введением в/м 1500ЕД ХГ с последующим исследованием уровня тестостерона через 24–48 часов после последней инъекции. **Интерпретация:** у детей – подъем абсолютного значения тестостерона более 3,5 нмоль/л позволяет исключить наличие первичного гипогонадизма.

Тест с прогестероном (у девочек). Ежедневно в течение 6 дней микронизированный прогестерон 100–200 мг или синтетические гестагены – 6 дней по 10–20 мг. **Интерпретация:** появление кровянистых выделений через 3–7 дней после приема свидетельствует об удовлетворительной насыщенности организма эстрогенами.

Анализ спермы (спермограмма) – целесообразно проводить после 18-летнего возраста. Исследование эякулята характеризует состояние репродуктивной функции тестикулов. Нормальный эякулят свидетельствует о достаточном уровне половых гормонов в организме пациента.

Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек и органов мошонки и простаты у мальчиков – простой, доступный метод оценки развития гонад, исключения наличия патологических образований и контроля полового созревания. Рекомендуется проведения всем девочкам с любым формами гипогонадизма (АП). Признаками Г. являются: гипоплазия матки, гипоплазия яичников со

скудно развитым фолликулярным аппаратом, у мальчиков – при подозрении на патологические образования и оценки положения яичек, при их отсутствии в мошонке.

Оценка костного возраста. Наиболее простым и доступным косвенным способом диагностики гипогонадизма является определение, так называемого, костного возраста с помощью рентгенологического метода. Половые стероиды (эстрогены в большей степени) влияют на структуру костной ткани. Так как созревание скелета зависит от насыщенности организма половыми гормонами, то оценка костного возраста косвенно позволяет оценить степень половой зрелости организма. Наиболее показательны эти процессы в костях лучезапястного сустава и кисти. КВ определяется путем сопоставления результатов изучения рентгенограмм кистей (выявление фаз и стадий остеогенеза) с соответствующими нормативами. При определении костного возраста следует учитывать и другие признаки нарушения остеогенеза (асимметрия окостенения, извращение порядка остеогенеза и др.) и обращать внимание на крайние его варианты (наиболее ранний и наиболее поздний срок появления точек окостенения и развития синостозов), что может быть обусловлено различными и, в частности, наследственными факторами. Так, увеличение тестикулов в объеме у мальчиков или молочных желез у девочек (первый признак пубертата) соответствует костному возрасту 13,5–14 лет или 10–11 лет соответственно, а пубертатный скачок роста происходит при костном возрасте 14 лет у мальчиков и 12 лет у девочек. После пубертатной активации функции гонад наступает синостоз эпифиза с метафизом в I пястной кости.

Денситометрия (по показаниям) – при подозрении на Г. рутинно в подростковом возрасте не проводится. Показанием к назначению может быть позднее обращение пациента (после 16–18 лет) для оценки степени снижения костной плотности и соответственно рисков развития патологических переломов (крайне редко), а в дальнейшем оценки динамики эффективности проводимого лечения.

МРТ головного мозга (по показаниям) – проводится при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм, в сочетании со снижением функции других тропных гормонов для оценки состояния анатомических структур гипоталамуса и передней доли гипофиза.

Консультация детского гинеколога.

Консультация андролога.

Дифференциальная диагностика.

Исключение заболеваний, приводящих к транзиторным нарушениям гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Тщательный сбор анамнеза, жалобы пациента, физикальный осмотр часто позволяет уже на до лабораторном этапе предположить этиологическую причину гипогонадизма и исключить, симптоматические формы гипогонадизма.

При проведении лабораторных исследований у пациентов с подозрением на гипергонадотропный гипогонадизм будут выявляться: высокие уровни ЛГ, ФСГ, в сочетании со снижением уровня половых стероидов, у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом: нормально- низкие уровни ЛГ, ФСГ и низкие уровни половых стероидов.

В подростковом возрасте наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата.

Конституциональная задержка роста и полового развития: составляет до 80 % от всех причин задержки полового созревания. Значительно чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, в соотношении 8:1. В большинстве случаев КЗРП носит наследственный характер, так называемый наследственный вариант КЗРП, при чем проявления у детей не зависят от того, у кого из родителей наблюдался поздний пубертат. При отсутствииотягощенной наследственности, говорят о спорадическом варианте, который может быть **идиопатический**, т.е. причина, приведшая к задержке пубертата, неизвестна.

До настоящего времени четких критериев дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и КЗРП до 17–18 лет нет. Используемые в настоящее время диагностические тесты для оценки степени созревания ГГГ оси (тест с аналогами ГНРГ) позволяет исключить гипогонадотропный Гипогонадизм в случае адекватного повышение гонадотропинов в ходе проведения теста, однако, отрицательный тест не является диагностическим критерием для подтверждения диагноза гипогонадотропного гипогонадизма до 17–18 летнего возраста. Если тест остается отрицательным после 17–18 лет, то с большой вероятностью имеет место Гипогонадотропный гипогонадизм.

В пользу КЗРП может свидетельствовать: сочетание отягощенного семейного анамнеза (наличие у ближайших родственников позднего пубертата), отставание в росте от сверстников с 9–11 летнего возраста, отставание КВ на 1,5–3 года от паспортного.

Формы гипергонадотропного гипогонадизма

Синдром Клайнфельтера – наиболее частая причина гипергонадотропного гипогонадизма. Обусловлен наличием дополнительной одной и более X хромосомы при мужском кариотипе и фенотипе (47XXY, 47XXY\46XY, 48XXXY и т.д.), Частота 1:500–700 новорожденных мальчиков (0,2 % мужской популяции). Наличие дополнительной X хромосомы обусловлено нарушением мейоза в процессе формирования половых хромосом, либо нарушением митоза в период развития зиготы (характерно для мозаичных вариантов). Классическими проявлениями с.Клайнфельтера являются: маленькие, дряблые яички (менее 2,5 см.), гинекомастия, евнухоидные пропорции. В допубертатном возрасте с. Клайнфельтера может быть заподозрен при наличии крипторхизма и микропениса. В период полового созревания у части пациентов наблюдается спонтанный пубертат с хорошей вирилизацией. Подозрение на с. Клайнфельтера в таком случае возникает при наличии несоответствия между степенью вирилизации и маленьким объемом яичек с дряблой консистенции.

В гормональном профиле: высокие уровни ЛГ, ФСГ и при низком значении тестостерона. У больных с с. Клайнфельтера часто имеются пороки развития внутренних органов: нарушение функции сердечно-сосудистой системы, моче-половой системы, органов зрения, у части пациентов может наблюдаться задержка умственного развития, трудности контакта со сверстниками, трудности в обучении, особенно гуманитарные науки. При с. Клайнфельтера повышен риск новообразований.

Синдром Нуна – относительно частое аутосомно-доминантное врожденное заболевание, имеющее общие фенотипические черты с с. Шерешевского – Тернера, при нормальном кариотипе. Частота встречаемости 1: 1 000–2.500 новорожденных, встречается с одинаковой частотой среди девочек и мальчиков. Характерны задержка полового развития, гипогонадизм, бесплодие, соматические нарушения: короткая шея с крыловидными складками, «бочкообразная» грудная клетка, легкий птоз, аномалии кистей, ушных раковин, мочевого и сердечно-сосудистой систем (80 % больных имеют пороки сердца). Наиболее типичным проявлением данного заболевания является низкорослость, при отсутствии дефицита гормона роста, половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, тогда как

у мальчиков может наблюдаться крипторхизм, гипоплазия яичек, и в пубертатном возрасте – гипергонадотропный гипогонадизм.

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром резистентности к андрогенам, синдром Морриса, синдром тестикулярной феминизации – врожденное нарушение полового развития, вызванные мутацией гена, отвечающего за андрогеновый рецептор у пациентов с кариотипом 46ХУ, клиническая картина сильно варьирует, в зависимости от степени нарушения функции рецептора, и может проявляться полностью нормальным женским фенотипом (полная форма СТФ), различной степенью тяжестью гипоспадиями (неполная форма СТФ) или изолированным нарушением сперматогенеза (синдром Рейфенштейна). Полная форма СТФ в детском возрасте чаще устанавливается случайно, при обнаружении во время оперативного лечения по поводу двусторонних паховых грыж у девочки, в грыжевых мешках тестикул. В подростковом возрасте полная форма СТФ может быть заподозрена при отсутствии менструаций на фоне хорошей эстрогенизации (хорошо развитые молочные железы). В гормональном фоне выявляется: высокий уровень Тестостерона, Э2, повышение ЛГ, и в меньшей степени повышение ФСГ. Окончательно диагноз верифицируется молекулярно-генетическим исследованием гена рецептора к андрогенам.

Синдром регрессии яичек – или синдром «исчезнувших» яичек, патологическое состояние, обусловленное регрессией в период внутриутробного развития нормально-функционирующих яичек. В пользу последнего свидетельствует обнаружение структур семенного канатика при диагностической лапароскопии. Частота встречаемости среди пациентов с двусторонним крипторхизмом менее 3–5 %. Основными этиопатогенетическими факторами считаются васкулярные нарушения, приводящие к нарушению питания яичек, перекут яичек в процессе их опускания, а также генетические дефекты – дефекта гена SF1.

Клинические проявления синдрома исчезнувших яичек варьируют от нормально мужского строения наружных гениталий при непальпируемых яичках, различной степени нарушения строения по типу гипоспадии до полностью нормального женского строения наружных половых органов, что определяется сроками регрессии яичек в период внутриутробного развития.

Синдром 46-XX-male (синдром де ла Шапеля) – редкая форма нарушения формирования пола, характеризующаяся несоответствием между наличием женского кариотипа (46XX) и правильного мужского строения внутренних и наружных половых органов. Частота встречаемости 1:20 000–100 000 новорожденных фенотипических мальчиков. В большинстве случаев обусловлено транслокацией SRУ гена с Y хромосомы на X хромосому в процессе мейоза. Однако описаны случаи XX – мужчин с отрицательным SRУгеном, патогенез этих форм остается до конца не изученным. Клиническая картина синдрома де ля Шапеля напоминает синдром Клайнфельтера, но в отличие от последнего пациенты невысокого роста и не имеют евнухоидных пропорций тела. Основной жалобой является бесплодие. Соматической патологии обычно не выявляется. Интеллект пациентов не нарушен.

Микроделеции Y-хромосомы – в зависимости от участка делеции, клиническая картина может варьировать от гипогонадизма в сочетании с крипторхизмом до изолированных форм бесплодия.

Врожденные тестикулярные дисгенезии – см. протокол нарушения формирования пола.

Дефектом рецептора к ЛГ – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аплазией и гипоплазия клеток Лейдига у мальчиков, и нарушением фолликулогенеза, аменореей у девочек.

Синдром преждевременного истощения яичников: чаще диагностируется во взрослом возрасте, диагностика в период пубертата является казуистикой.

Приобретенные формы: Орхит (при эпидемическом паротите, туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе), Хирургическая кастрация, Травма яичка, Эпидидимит (редко), перекрут яичка, радиационный аутоиммунный орхит, Медикаментозно-индуцированные формы гипогонадизма (цитостатики, антиметаболиты, барбитураты и т.д.).

Формы гипогонадотропного гипогонадизма

Врожденные формы ГГ: синдром Кальманна и другие генетические дефекты. В настоящее время известно более 10 генов, отвечающих за закладку, миграцию и развитие гонадотрофов, мутации в которых будут приводить к гипогонадотропному гипогонадизму у лиц обоих полов.

Врожденный ГГ в составе синдромальной патологии: синдром Прадера – Вилли, синдром Лоуренса – Бардет – Бидля.

Заболевания гипоталамо-гипофизарной области:

- постэнцефалические изменения;
- посттравматические изменения;
- опухолевые процессы;
- при гранулематозных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз);
- гипогонадизм на фоне гиперпролактинемии;
- гипогонадизм на фоне гипотиреоза;
- гипогонадизм на фоне ожирения;
- системные заболевания: сердечно-сосудистые, почечные, эндокринные пангипопитуитаризм, опухоли, грануломатоз, гистиоцитоз, гипофизит, травма, пролактинома.

Гемохроматоз – предозировка препаратами железа (лечение некоторых форм анемия, β-талассемии, частые гемотрансфузии) может приводить как к первичному гипогонадизму, вследствие избыточного отложения железа в гонадах, так и ко вторичному, вследствие накопления железа в гипофизе.

Лечение гипогонадизма. Если гипогонадизм является проявлением другой эндокринной патологии, необходимо проводить лечение основного заболевания (пролактинома, гипотиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Иценко – Кушинга и др.). В дополнительном назначении половых гормонов такие пациенты не нуждаются.

Если гипогонадизм является самостоятельным заболеванием или симптомом заболевания (пангипопитуитаризм и др.), пациенты нуждаются в проведении постоянной заместительной терапии препаратами андрогенов у мужчин или эстроген-прогестагенных препаратов у женщин (первичный, вторичный гипогонадизм), либо препаратами гонадотропинов (вторичный гипогонадизм), т.е. назначение препаратов носит пожизненный характер. Цель фармакотерапии гипогонадизма – полная нормализация состояния и исчезновение клинических симптомов заболевания и восстановление вторичных половых признаков.

Начало лечения гипогонадизма у мальчиков: используются пролонгированные формы эфиров тестостерона для парентерального введения (Сустанон-250, Омнадрен-250). Начальная доза 50–100 мг с постепенным увеличением на 50 мг. 1 раз в 6–8 мес. После достижения дозировки 250 мг. 1 раз в 3–4 недели, возможно использование пролонгированных форм тестостерона с инъекцией 1 раз в 3–4 мес.

Доза лекарственного средства подбирается индивидуально под контролем уровня тестостерона в крови, который на фоне проводимой терапии всегда должен находиться в пределах нормальных показателей (13–33 нмоль/л). Контроль уровня тестостерона в крови проводится через 3 недели и после инъекции. При недостаточном содержании тестостерона в крови частоту инъекций увеличивают до 1 мл 1 раз в 2 недели (D).

Начало лечения гипогонадизма у девочек:

Инициацию пубертата у девочек проводят препаратами эстрогенов. Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (D) (Премарин 625 мкг/сутки) и препараты природных эстрогенов: производные β -эстрадиола – Эстрофем (НовоНордиск), производные эстрадиола валериата – Прогинова (Шеринг). Препараты этой группы назначают в дозе 1 мг в сутки. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей – Дивигель (Орион Фарма), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1 год монотерапии терапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены: Дивина (Орион Фарма), Цикло-прогинова (Шеринг), Трисеквенс (НовоНордиск) и т.д.

Лечение вторичного гипогонадизма. При вторичном гипогонадизме возможно восстановление фертильности путем введения гонадотропинов. Тактика выбора лечения определяется желанием пациента в настоящее время иметь или не иметь фертильность. Однако в детской практике чаще данный вопрос не является актуальным.

Последнее время в литературе обсуждается вопрос о преимуществе начала терапии вторичного гипогонадизма у мальчиков с гонадотропинов, так как данный подход имитирует начало созревания клеток Сертоли в период полового созревания и установление взаимосвязи между клетками Сертоли и Лейдига, что может позволить в будущем поддерживать сперматогенез без дополнительного введения ФСГ (D).

Существует несколько протоколов лечения гонадотропинами:

1. Начало: препараты ФСГ в дозе 75–150 ЕД в/м 1 раз в 2–3 дня не менее 6 мес, с последующим добавлением Гонадотропина хорионического 1 000–3 000 ЕД 1 раз в 3–4 дня, длительно.

2. Начало: Гонадотропин хорионический 1 000–3 000 ЕД 1 раз в 3–4 дня, до достижения уровня тестостерона не менее 12 нмоль/л, с последующим добавлением Препаратов ФСГ в дозе 75–150 ЕД в/м 1 раз в 2–3 дня, под контролем АМГ, ингибина В, спермограммы.

3. Начало: сразу же сочетанное использование препаратов ФСГ в дозе 75–150 ЕД в/м 1 раз в 2–3 дня и Гонадотропина хорионического 1000–3000 ЕД 1 раз в 3–4 дня, длительно.

Прогноз. Адекватная заместительная терапия, как правило, приводит к улучшению самочувствия и уменьшению симптоматики.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Преждевременным половым развитием является появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Этиология и классификация. В основу классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патогенетического процесса в системе гипоталамус – гипофиз – гонады – надпочечники.

Выделяют **истинные или центральные** формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью центральной части гонадостата: гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых стероидов гонадами в данном случае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами.

Ложные или периферические формы ППР обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолью половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов.

В самостоятельную группу выделяют так называемые **гонадотропин-независимые** формы ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями.

При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков увеличивается скорость роста и костного созревания, отражающие системное влияние половых стероидов на организм ребенка. Клинические варианты ППР обладающие данным комплексом признаков определяются как полная форма ППР.

Помимо этого, выделяются так называемые **парциальные (неполные)** формы ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременноепубархе) и изолированным увеличением молочных желез у девочек (преждевременное телархе).

Классификация

1. Гонадотропинзависимое ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

- Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде). Гипоталамическая гамартома секретирует гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ) и активирует гипофизарно-гонадную систему.

- Объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка).

- Органическое поражение ЦНС.

- Идиопатическое ППР.

2. Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие обусловлено активацией стероидсекретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов.

У девочек:

- синдром МакКьюна – Олбрайта – Брайцева;

- персистирующие фолликулярные кисты.

У мальчиков:

- ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы);

- тестостоксикоз.

3. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью.

- Изосексуальное ППР обусловлено секрецией андрогенов у мальчиков, эстрогенов у девочек.

У девочек:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников.

У мальчиков:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников;

- врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы.

- Гетеросексуальное ППР обусловлено повышенной секрецией андрогенов у девочек, эстрогенов у мальчиков, у девочек андроген-продуцирующие опухоли яичников или надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы.

У мальчиков:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников.

4. Изолированные формы преждевременного полового развития:

- Изолированное преждевременное телархе.

- Изолированное преждевременное адренархе.

Клиническая картина. Истинное гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие всегда бывает полным, т.е. у девочек после увеличения молочных желез и ускорения темпов роста появится половое оволосение и наступит менархе, а у мальчиков наряду с увеличением гениталий и ускорением роста будет происходить рост яичек.

При ложном половом развитии у мальчиков по тем или иным причинам происходит андрогенизация, однако нет стимулирующего воздействия ФСГ на гонады, вследствие чего не отмечается роста объема яичек. У девочек при изосексуальном ложном половом развитии эстрогенизация не приводит к наступлению менархе. Возможны ментсруалоподобные кровотечения при кистах яичников или при синдроме МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов, но которые никогда не бывают циклическими.

**Особенности клинической картины
при различных нозологических формах ППР**

Отличительной чертой синдрома МакКьюна – Олбрайта – Брайцева (ОММ 174800) являются пигментные пятна цвета кофе-с-молоком неправильной формы асимметричной локализации и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма, гиперфосфатурическаягипофосфатемия) патологии. Причиной данного заболевания являются активирующие соматические мутации

гена GNAS1, кодирующего альфа-субъединицу G-белка, сопрягающего белковые рецепторы с аденилатциклазой (в частности рецепторы ЛГ и ФСГ), что приводит к повышению цАМФ в клетках яичников и продукции эстрогенов в отсутствие стимуляции гонадотропинами.

Тестостоксикоз (ОММ 176410) заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлено активирующими мутациями в гене LHCGR, кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в отсутствие ЛГ. Отличительной чертой данной патологии является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при маленьком размере яичек (не более 6–8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулирован ФСГ.

Гипоталамическая гамартома (ГГ). Наиболее часто выявляемое образование ЦНС у детей с истинным ППР до 3 лет жизни вне зависимости от пола. Гипоталамическая гамартома не является опухолью, а представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани. ГГ в 70 % случаев вызывает ППР. Помимо ППР гамартоты гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими и поведенческими аномалиями. Типичным для несильного типа гамартот являются приступы насильственного смеха (gelasticseizures). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта. Супра-гипоталамический тип локализации гамартоты может вызывать синдром несахарного диабета.

Глиомы и астроцитомы как причина истинного ППР, встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клиникой ППР, локализуются в области хиазмы и дна 3-го желудочка или распространяются вдоль зрительного тракта. Подавляющее число глиом обладает низкой пролиферативной активностью, и представляют собой доброкачественные пилоидные астроцитомы, обладающие тенденцией к медленному росту. Анапластические астроцитомы (злокачественный вариант глиомы) встречается преимущественно у взрослых. На МР-снимках глиомы представляют собой однородную массу, сходную по плотности с веществом мозга. Оптические глиомы небольших размеров могут манифестировать только симптомами ППР, большие размеры опухоли хиазмы и дна 3-го желудочка могут сопровождаться явлениями несахарного диабета,

СТГ-дефицита, сужением полей зрения, снижением остроты зрения и общемозговыми симптомами, связанными с повышением внутричерепного давления. Достаточно часто симптомы ППР, или ускоренного пубертата, развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-селлярной локализации.

ХГЧ-секретирующие опухоли. С высокой частотой в детском возрасте встречаются ХГЧ-секретирующие гепатобластомы, реже медиастенальные тератомы и тератобластомы, ретроперитонеальные карциномы, хорикарциномы и герминомы гонад. Для краниальных ХГЧ-секретирующих опухолей наиболее типичная локализация-пинеальная область, реже супраселлярнаяцистерна. До 30 % герминативно-клеточных опухолей имеют злокачественный характер. Краниальные ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются многообразной неврологической симптоматикой. При супраселлярной локализации в неврологической симптоматике преобладают симптомы повышения внутричерепного давления и зрительные нарушения, связанные с поражением оптической хиазмы. Возможны эндокринные нарушения: с высокой частотой встречается несахарный диабет, реже-СТГ-дефицит. При опухолях, локализующихся в пинеальной области, ведущей является неврологическая симптоматика, обусловленная сдавлением тенториума: нистагм, парез взора вверх, анизокория, а так же выраженные симптомы внутричерепной гипертензии.

Диагностика. Диагностика ППР происходит поэтапно. На первом этапе необходимо констатировать наличие преждевременного полового развития, выделить группу неполных форм, так называемое изолированное телархе и адренархе.

На втором этапе у пациентов с подтвержденным преждевременным половым развитием необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

Клиническая диагностика преждевременного полового развития основана на оценке стадии полового развития по шкале Таннер.

Оценка объема гонад у мальчиков: при несоответствии размера яичек степени полового развития можно говорить о неполной форме ППР и ложном варианте заболевания.

Оценка менструальной функции у девочек помогает заподозрить гонадотропинзависимое ППР при регулярном менструальном цикле.

Для подтверждения преждевременного полового развития проводится:

- Антропометрия – превышение роста более 2SD относительного целевого роста на данный возраст является признаком ППР.

- Подсчет скорости роста за предшествующие 6–12 мес – увеличение скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствуют в пользу ППР.

- Оценка костного возраста проводится на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правшей) – опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного подтверждают ППР.

Дополнительными методами обследования для подтверждения ППР являются:

- УЗИ органов малого таза для девочек – увеличение размеров матки более 3,4 см, формирование угла между шейкой матки и телом свидетельствуют в пользу ППР; появление эндометрия (М-эхо) является 100 % признаком ППР, но чувствительность данного критерия невысока (42–87 %); увеличение размеров яичников более 1–3 мл свидетельствует в пользу ППР. Применение УЗИ органов малого таза может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики между истинным ППР и изолированным телархе (ВИ). Наличие единичных фолликулов не позволяет дифференцировать ППР от изолированного телархе. Обнаружение кист яичников помогает в диагностике гонадотропин-независимых форм ППР (синдром МакКьюна – Олбрайта – Брайцева и фолликулярных кист яичников).

- Гормоны крови – наибольшей информативностью в диагностике гонадотропинзависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методик и наличии в лаборатории допубертатных нормативов. Превышение ЛГ допубертатных показателей свидетельствует в пользу ППР с высокой специфичностью, особенно у мальчиков, но чувствительность данного критерия для девочек низкая – до 50 % здоровых девочек со второй стадией полового развития имеют допубертатный уровень ЛГ. Определение ФСГ имеет меньшую диагностическую ценность, но соотношение ЛГ/ФСГ помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППР (соотношение выше) от медленно прогрессирующих, не требующих терапии. Определение повышенного уровня стероидов (тестостерона для мальчиков, эстрадиола для девочек) позволяет подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития, и не является информативным на ранних стадиях.

Стимуляционная проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) позволяет дифференцировать гонадотропинзависимые

формы ППР от гонадотропин-независимых и от изолированного гонадотропина у девочек.

Методика проведения пробы: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ, вводится препарат ГнРГ, на фоне стимуляции определяется уровень ЛГ и ФСГ.

Гормональный профиль. У мальчиков с ППР обязательным является исследование уровня 17ОНР для исключения ВДКН, βХГЧ для исключения герминативно-клеточных опухолей и ДГЭА/ДГЭАс для исключения андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников.

У девочек с гетеросексуальным вариантом ППР (изолированное адrenaрхе) обязательным является определение 17ОНР и ДГЭА/ДГЭАс для исключения ВДКН, андростендиона, ДГЭАс и тестостерона для исключения андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

Визуализирующие методы обследования:

- МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР (ВП). Обязательным считается МРТ у всех мальчиков с ППР и у девочек младше 6 лет. Девочкам с дебютом ППР в промежутке от 6 до 8 лет МРТ проводится при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма.

- УЗИ надпочечников и/или мошонки при гонадотропин-независимом ППР у мальчиков.

- УЗИ яичников и/или надпочечников при гонадотропин-независимом ППР у девочек.

- МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения проводится мальчикам с повышенным уровнем ХГЧ с целью поиска герминативноклеточных опухолей.

Проба с АКТГ (синактеном) проводится при наличии у ребенка преждевременного адrenaрхе и позволяет диагностировать неклассические формы ВДКН (протокол проведения пробы и интерпретация результатов изложены в протоколах по ВДКН).

Молекулярно-генетические методы исследования используются для подтверждения моногенных форм ППР (тестотоксикоз, ВДКН).

В зависимости от нозологического варианта, вызвавшего ППР показано дополнительное обследование для исключения других проявлений заболевания.

Пациентам с объемными образованиями головного мозга локализующимися в хиазмально-селлярной области необходимо исключение гипопитуитаризма.

Протокол дополнительного обследования девочек с синдромом МакКьюна – Олбрайта – Брайцева:

- УЗИ щитовидной железы для исключения узлового поражения.

- Гормоны св. Т₄, ТТГ для исключения тиреоидной автономии.

- Гормоны крови: СТГ, пролактин, ИФР₁ для исключения акромегалии и гиперпролактинемии.

- ОГТТ с определением СТГ (по показаниям – при повышенном уровне СТГ и/или ИФР₁).

- МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза (по показаниям – при отсутствии подавления СТГ на пробе или при гиперпролактинемии).

- Сцинтиграфия костей для уточнения распространенности фиброзно-кистозной дисплазии.

- МСКТ (по показаниям).

- Исключение синдрома Кушинга (АКТГ, кортизол крови и мочи, ДГЭАс).

Лечение. Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Целью лечения ППР является, с одной стороны, препятствие прогрессированию костного возраста, и, следовательно, профилактике низкорослости, с другой стороны, препятствие прогрессии полового развития, что позволит адаптировать пациентов с психологической и социальной точек зрения.

Лечение гонадотропинзависимого ППР. Для лечения всех вариантов гонадотропинзависимого ППР существует эффективное средство – пролонгированные аналоги ГнРГ, которые десенсибилизируют гипофиз к стимулирующему воздействию. Эффективность лечения в отношении увеличения конечного роста доказана для мальчиков и девочек младше 6 лет. В группе девочек 6–8 лет достоверного улучшения ростового прогноза не получено. Вопрос о назначении терапии в данной группе пациентов решается индивидуально с учетом психологической составляющей.

В России на сегодняшний день зарегистрированы для использования у детей с ППР 3 препарата из группы пролонгированных аналогов ГнРГ, Диферелин 3,7 5мг, Люкрин 3,7 5 мг и Декапептил-депо

3,75 мг. Все препараты имеют схожую эффективность и безопасность. Препарат назначается в/м 1 раз в 28 дней в дозе 1,875 мг для детей весом менее 15 кг и 3,75 мг для детей с весом более 15 кг.

Непременным условием терапии пролонгированными аналогами ГнРГ является непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций.

На сегодняшний день не существует четких критериев определяющих сроки отмены терапии. Каждый случай рассматривается индивидуально, принимая во внимание следующие критерии:

- Достижение пубертатного возраста (девочки 10–12 лет, мальчики 11–13 лет).
- Достижение костного возраста (девочки 12–13 лет, мальчики 14 лет).
- Снижение скорости роста менее 2 SD для данного костного возраста.
- Достижение роста соответствующего костному возрасту (конечный прогнозируемый рост близкий к целевому).
- Психологическая готовность ребенка и родителей.

Лечение гонадотропин-независимого ППР

Все варианты ППР, обусловленные объемными образованиями надпочечников и гонад лечатся хирургическим методом (см. протокол ведения пациентов с опухолями надпочечников и гонад).

Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативноклеточными опухолями получают лечение у онкологов по соответствующим протоколам.

Для лечения врожденной дисфункции коры надпочечников применяют глюкокортикоиды (см. протокол ведения пациентов с ВДКН). Необходимо помнить о возможной трансформации гонадотропин-независимого ППР в гонадотропинзависимое при костном возрасте близком к пубертатному. Для диагностики данного состояния используется стандартная проба с ГнРГ. При доказанном гонадотропинзависимом характере ППР возможно применение пролонгированных аналогов ГнРГ только с разрешения локального этического комитета и наличия информированного согласия родителей.

Не существует единых общепринятых схем терапии гонадотропин-независимых форм преждевременного полового развития

(синдром МакКьюна – Олбрайта – Брайцева и тестостоксикоз). На сегодняшний день ни у одного из препаратов в показаниях к назначению не имеется преждевременного полового развития. Проводятся научные и клинические исследования по лечению мальчиков с тестостоксикозом и девочек с синдромом МакКьюна – Олбрайта – Брайцева ингибиторами ароматазы 2 и 3 поколений (анастрозол, летрозол, эксеместан) в сочетании с антиандрогенами (ципротерон, бикалутамид) у мальчиков и антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен, фулвестрант) у девочек. Данное лечение проводится только с разрешения этического комитета при наличии информированного согласия родителей и только в специализированных научных центрах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению гипогонадизма у детей. – М., 2013.
2. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с преждевременным половым развитием. – М., 2013.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков. – М., 2013.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза у детей. – М., 2013.
5. Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. – М., 2013.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков. – М., 2013.
7. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. – М., 2012.
8. Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом. – М., 2013.
9. Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков при развитии диабетического кетоацидоза и диабетической комы при сахарном диабете. – М., 2013.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2015. – 4-е изд. доп. 7-й вып. – 49 с.
11. Дедов, И. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения : пособие для врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М., 2012.
12. Молитвословова, Н. Н. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект) / Н. Н. Молитвословова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 4.
13. Дедов, И. И. Синдром Шерешевского – Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : метод. пособие для врачей / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз. – М., 2009.

14. Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского-Тернера / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 3. – С. 11–15.

15. Волеводз, Н. Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Н. Волеводз. – М., 2005. – 283 с.

16. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков / И. И. Дедов [и др.]. – М., 2008. – 39 с.

17. Дедов, И. И. Сахарный диабет у детей и подростков : руководство для врачей / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 247 с.

18. Дедов, И. И. Инсулинотерапия сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков : пособие для врачей / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова. – М., 2003. – 87 с.

19. Современная тактика инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков : пособие для врачей / И. И. Дедов [и др.]. – М., 2004. – 96 с.

20. Дедов, И. И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 7–14.

21. Дедов, И. И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева // Сахарный диабет. – 2010. – С. 1–8.

22. Емельянов, А. О. Трехлетний опыт использования инсулиновых помп в клинической педиатрической практике / А. О. Емельянов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева // Сахарный диабет. – 2007. – № 4.

23. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков / А. О. Емельянов [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 3(48). – С. 143–146.

24. Кураева, Т. Л. Сахарный диабет / Т. Л. Кураева // Справочник детского эндокринолога ; под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой, Т. Ю. Ширяевой. – М. : Литтерра, 2011. – 524 с.

25. Петеркова, В. А. Инсулин Лизпро и помповая терапия у детей и подростков / В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева, А. О. Емельянов // Педиатрия. – 2008. – № 5.

26. Помповая инсулинотерапия у детей и подростков : метод. пособие для педиатров-эндокринологов // В. А. Петеркова [и др.]. – М., 2011.

27. Петеркова, В. А. Использование инсулиновых помп у детей и подростков, больных сахарным диабетом : пособие для врачей /

В. А. Петеркова, А. О. Емельянов, Т. Л. Кураева ; под ред. И. И. Дедова. – М. : Институт проблем управления здравоохранением, 2009. – 32 с.

28. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков : пособие для врачей / В. А. Петеркова [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – М., 2009. – 48 с.

29. Национальный консенсус по помповой инсулинотерапии / В. А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 3–18.

30. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков. Российский консенсус детских эндокринологов / В. А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2, вып. 2. – С. 3–18.

31. Лечение острых осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков : метод. рекомендации / В. А. Петеркова [и др.]. – М., 2010. – 23 с.

32. Алгоритм лечения детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при проведении хирургических операций : метод. рекомендации // В. А. Петеркова [и др.]. – М., 2010. – 24 с.

33. Лечение детей и подростков с сахарным диабетом при интеркуррентных заболеваниях : метод. рекомендации / В. А. Петеркова [и др.]. – М., 2010. – 15 с.

34. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике. 2009 г. Редакторы: Рагнар Ханас, Ким С. Донахью, Джорджианна Клингенсмит, Питер Д.Ф.Свифт. – 239 с.

35. ADA Clinical Practice Recommendations 2006 // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, Suppl. 1.

36. Beck R.W., Hirsch I.B., Laffel L., et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009. – Vol. 32. – 1378–1383.

37. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailley G., Davis S.N., Joyce C., Peoples T., Perkins B.A., Welsh J.B., Willi S.M., Wood M.A.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N. Engl. J. Med. 2010. – 22. – 363(4). – 311–20.

38. Brand C.L. et al. Diabetologia, 2006, EASD. – Vol. 49. – Suppl. 1. – P. 1013.

Учебное издание

Гирш Яна Владимировна

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Учебно-методическое пособие

Печатается в авторской редакции

Верстка Т.А. Ширлинг

Подписано в печать 17.05.2016 г. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 8,4. Уч.-изд. л.7,3. Тираж 100. Заказ № 52.

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.

**ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА-ЮГРЫ**

**БУ ВО ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА-
ЮГРЫ»
СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Кафедра детских болезней

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В
УСЛОВИЯХ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ**

Учебно-методическое пособие

Сургут – 2015

Диагностика и лечение бронхиальной астмы в условиях детской поликлиники : учеб.-метод. пособие/авт.-сост.: В.В. Мещеряков, Н.Л. Акименко / Сургут. гос. ун-т ХМАО-Югры.-Сургут, 2015.- 61 с.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Ранняя диагностика БА и назначение адекватной терапии значительно снижают социально-экономический ущерб от БА и улучшают качество жизни пациентов. Подготовлен новый вариант Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (четвертое издание, исправленное и дополненное). Внедрение в педиатрическую практику предыдущих вариантов программы позволило улучшить диагностику и лечение этого социально значимого заболевания, значительно уменьшить число госпитализаций больных, провести масштабные эпидемиологические исследования. Особое внимание направлено на диагностику астмы у детей младшего возраста и вопросы дифференциальной диагностики заболевания.

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

Авторы-составители:

В.В.Мещеряков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней СурГУ МИ, Н.Л. Акименко, к.м.н., старший преподаватель кафедры детских болезней СурГУ МИ.

Рецензент: профессор, д.м.н.

Я.В. Гирш

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Эпидемиология.....	6
Этиология.....	6
Патогенез.....	9
Клиническая картина.....	14
Классификация.....	17
Особые формы бронхиальной астмы.....	18
Диагностика.....	19
Дифференциальная диагностика.....	27
Летальность.....	29
Профилактика.....	30
Лечение.....	33
Ступенчатый подход к лечению.....	43
Обучение пациента.....	49
Дальнейшее ведение.....	50
Прогноз.....	50
Организация диспансерного наблюдения.....	51
Профессиональная ориентация.....	57
Вакцинация детей, больных бронхиальной астмой.....	57
Немедикаментозные методы лечения.....	59
Образовательные программы для пациентов с бронхиальной астмой и их родителей.....	59
Литература.....	61

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) у детей - заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, с участием целого ряда клеток, в том числе эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, лимфоцитов. Сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей, приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима (Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», 2014).

МКБ-10: J45 Астма; J46 астматический статус (statusasthmaticus)

Эпидемиология

Бронхиальная астма — наиболее распространенное хроническое заболевание у детей и у взрослых, в мире 235 миллионов человек страдают этим заболеванием (Всемирная организация здравоохранения).

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность бронхиальной астмы в несколько раз превышает показатели официальной статистики (Национальная программа, 2014).

Заболеваемость бронхиальной астмой в мире составляет от 4 до 10 % населения (Овчаренко С. И., 2002). В России, по разным данным, распространённость среди взрослого населения колеблется от 2,2 (M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley, 2003) до 5—7 %, а в детской популяции этот показатель составляет около 10 % (А. Черняк, И. И. Воржева, 2006). Заболевание может возникнуть в любом возрасте; примерно у половины больных бронхиальная астма развивается до 10 лет, ещё у трети — до 40 лет. Среди детей, больных бронхиальной астмой, мальчиков в два раза больше, чем девочек. К 30 годам соотношение полов выравнивается (Чучалин А. Г., 1985).

Рост заболеваемости связывают с загрязнением окружающей среды, малоактивным образом жизни, а снижение её в последние годы объясняют успехами базисной терапии. Так, внедрение профилактического лечения и обучения больных в Ирландии повлекло за собой снижение более чем в 5 раз заболеваемости школьников тяжёлой астмой за период с 1992 по 2002 год (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Частота бронхиальной астмы увеличивается во многих странах мира. За последние 20 лет XX в. во многих англоязычных странах сообща-

лось об увеличении распространенности заболевания. В настоящее время опубликованы результаты программы ISAAC, III фаза, представляющей собой повторение I фазы исследования через 5–10 лет в 106 центрах из 56 стран. В большинстве стран распространенность признаков астмы существенно не изменилась между I и III фазами (1993—2003) и в некоторых странах даже уменьшилась (Национальная программа, 2014).

Этиология

Факторы развития заболевания

Существует целый ряд факторов риска, способствующих возникновению и развитию бронхиальной астмы у определённых лиц.

Наследственность. Генетическому фактору уделяется большое внимание. Описаны случаи конкордантности, то есть когда оба из однойцевых близнецов болели бронхиальной астмой. Часто в клинической практике встречаются случаи астмы у детей, матери которых больны астмой; или случаи в нескольких поколениях одной и той же семьи. В результате клинико-генеалогического анализа обнаружено, что у 1/3 больных заболевание носит наследственный характер. Существует термин **атопическая бронхиальная астма** — аллергическая (экзогенная) бронхиальная астма, имеющая наследственный характер. В этом случае, при наличии астмы у одного из родителей, вероятность астмы у ребёнка составляет 20—30 %, а если больны оба родителя, эта вероятность достигает 75 % (Чучалин А. Г., 1985).

Исследование PASTURE, в рамках которого наблюдали за формированием атопии у новорождённых в семьях фермеров и у монозиготных близнецов показало, что, несмотря на генетическую предрасположенность, развитие заболевания можно предотвратить, исключая провоцирующие аллергены и путём коррекции иммунного ответа в период беременности. Норвежскими учёными (Matthias Wjst et al.) установлено, что место и время рождения не влияют на формирование аллергических реакций и бронхиальной астмы (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Профессиональные факторы. Влияние биологической и минеральной пыли, вредных газов и испарений на возникновение респираторных заболеваний исследовалось у 9144 человек в 26 центрах в исследовании ECRHS. Женщины в основном контактировали с биологической пылью, а мужчины в 3—4 раза чаще, чем женщины, — с минеральной пылью, вредными газами и испарениями. Хронический кашель с выделением мокроты чаще возникал у лиц, контактировавших с вредными факто-

рами, именно в этой популяции зарегистрированы случаи впервые возникшей бронхиальной астмы. С течением времени неспецифическая гиперреактивность бронхов у лиц с профессиональной астмой не исчезает, даже при уменьшении контакта с вредным профессиональным фактором. Установлено, что тяжесть профессиональной астмы в основном определяется продолжительностью заболевания и выраженностью симптомов, не зависит от возраста, пола, вредного профессионального фактора, атопии, курения (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Экологические факторы. 9-летнее эпидемиологическое исследование ECRHS-II, включившее 6588 здоровых лиц, подвергавшихся в течение указанного периода воздействию ряда неблагоприятных факторов (выхлопные газы, дым, повышенная влажность, вредные испарения и др.), показало, что у 3 % наблюдаемых в конце исследования возникли жалобы, соответствующие поражению дыхательной системы. После статистического анализа демографических, эпидемиологических и клинических данных был сделан вывод, что от 3 до 6 % новых случаев заболевания провоцируются воздействием поллютантов (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Питание

Исследования во Франции, Мексике, Чили, Великобритании, Италии по влиянию характера питания на течение заболевания показали, что лица, употребляющие продукты растительного происхождения, соки, богатые витаминами, клетчаткой, антиоксидантами, имеют незначительную тенденцию к более благоприятному течению бронхиальной астмы, в то время как употребление продуктов животного происхождения, богатых жирами, белками и рафинированными легкоусваиваемыми углеводами, связано с тяжёлым течением заболевания и частыми обострениями (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Триггеры

Триггерами, то есть факторами, вызывающими приступы удушья и обострения заболевания, являются аллергены для экзогенной бронхиальной астмы и НПВП для аспириновой бронхиальной астмы, а также холод, резкие запахи, физическое напряжение, химические агенты.



Домашний клещ

Аллергены. Большинство аллергенов содержатся в воздухе. Это пыльца растений, микроскопические грибы, домашняя и библиотечная пыль, слущивающийся эпидермис клещей домашней пыли, шерсть собак, кошек и других домашних животных. Степень реакции на аллерген не зависит от его концентрации (Чучалин А. Г., 1985.). В некоторых исследованиях показано, что взаимодействие с аллергенами клеща, домашней пыли, перхоти кошек и собак и грибка рода *Aspergillus* вызывает сенсibilизацию к этим аллергенам у детей до 3 лет. Связь между контактом с аллергеном и сенсibilизацией зависит от вида аллергена, дозы, длительности контакта, возраста ребёнка, а возможно, и от генетической предрасположенности (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Нестероидные противовоспалительные препараты. У некоторых больных приём НПВП вызывает удушье. Если непереносимость аспирина сочетается с рецидивирующими синуситами и полипозом носа, то говорят об астматической триаде. У этих больных можно наблюдать крапивницу, отёк Квинке, пищевую непереносимость, но поиски специфических антител реактивной природы оказались безуспешными (Чучалин А. Г., 1985).

Патогенез



Ключевое звено бронхиальной астмы любого генеза — повышенная реактивность бронхиального дерева. Она обусловлена нарушением вегетативной регуляции тонуса гладких мышц и действием медиаторов воспаления и приводит к периодической обратимой обструкции бронхов, которая проявляется повышением сопротивления дыхательных путей, перерастяжением лёгких, гипоксемией, вызванной очаговой гиповентиляцией и несоответствием между вентиляцией и перфузией лёгких, гипервентиляцией (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

Гиперреактивность дыхательных путей

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является характерным признаком астмы и определяется как уменьшение проходимости дыхательных путей в основном за счет выраженного бронхоспазма в ответ на неспецифические стимулы. Увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов при ремоделировании дыхательных путей является одним из патогенетических компонентов БГР при астме. Другим механизмом БГР является повреждение и апоптоз эпителия, приводящий к «оголению» нервных окончаний. Однако нередко БГР предшествует диагнозу БА и, следовательно, имеет независимые от ремоделирования механизмы развития, включая генетическую предрасположенность. Например, было показано, что полиморфизм гена ADAM33, экспрессирующегося миоцитами бронхов, сочетается с большей частотой развития БГР (Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2014).

Роль вегетативной нервной системы.

На гладкомышечных клетках находятся β_1 -, β_2 - и α - адренорецепторы. Преобладают β_2 -адренорецепторы, по сравнению с ними β_1 -адренорецепторов в 3 раза меньше. Стимуляция β_2 -адренорецепторов снижает реактивность бронхов у больных бронхиальной астмой, однако блокада β -адренорецепторов у здоровых лиц не вызывает заметного изменения реактивности бронхов, стимуляция α -адренорецепторов почти не влияет на тонус гладких мышц бронхов (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

В норме тонус бронхиальной гладкой мускулатуры регулируют преимущественно парасимпатические волокна блуждающего нерва. Использование препаратов, блокирующих проведение возбуждения по парасимпатическим волокнам, приводит к расширению бронхов, а стимуляция этих волокон вызывает бронхоспазм. Тонус гладких мышц бронхов меняется и под действием афферентных волокон, идущих от рецепторов бронхов и входящих в состав блуждающего нерва. Симпатическая нервная система в норме играет незначительную роль в регуляции бронхиальной мускулатуры, но при бронхиальной астме её роль возрастает. Стимуляция немиелинизированных волокон (афферентных волокон типа С, расположенных в стенке бронхов и альвеол) медиаторами воспаления приводит к высвобождению нейропептидов, например вещества Р, которые вызывают сужение бронхов, отёк слизистой и увеличение секреции слизи (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011.).

Биохимические факторы

Кальций играет важную роль в сокращении бронхиальной мускулатуры, так как АТФ-зависимый кальциевый насос, выводящий кальций из клетки, участвует в поддержании мембранного потенциала покоя гладкомышечных клеток. Повышение концентрации кальция внутри клетки приводит к сокращению, а уменьшение — к расслаблению гладкомышечной мускулатуры. Кроме того, повышение внутриклеточной концентрации кальция вызывает высвобождение гистамина, анафилактического фактора хемотаксиса эозинофилов и анафилактического фактора хемотаксиса нейтрофилов из тучных клеток. Предполагается, что в регуляции уровня кальция в тучных клетках участвуют адренорецепторы.

Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) участвуют в регуляции сокращения гладкомышечных клеток бронхов и дегрануляции тучных клеток. Выброс медиаторов тучными клетками под действием М-холиностимуляторов и простагландина $F_2\alpha$ опосредован повышением уровня цГМФ . Стимуляция α -адренорецепторов приводит к снижению уровня цАМФ , что также вызывает дегрануляцию тучных клеток. Сти-

муляция β -адренорецепторов приводит к повышению уровня цАМФ и, как следствие, к угнетению дегрануляции тучных клеток. Полагают, что блокада аденозиновых рецепторов также угнетает дегрануляцию.

В патогенезе экзогенной бронхиальной астмы также участвуют гепарин, тромбоксаны, серотонин, свободные радикалы кислорода, кинины, нейропептиды, протеазы и цитокины (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

Участие клеток воспаления

Тучные клетки. Активация тучных клеток происходит при взаимодействии аллергенов с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток при экзогенной бронхиальной астме. В случае эндогенной астмы активация тучных клеток может происходить под влиянием осмотических стимулов, как например при астме физического усилия. Будучи активированными, они высвобождают медиаторы (гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D2), вызывающие бронхоспазм (GINA 2014 // www.ginasthma.org). Параллельно с этим из фосфолипидов мембраны тучных клеток образуются арахидоновая кислота и фактор активации тромбоцитов. Из арахидоновой кислоты в свою очередь образуются лейкотриены и простагландины (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

Эозинофилы. Количество эозинофилов в дыхательных путях повышено. Эти клетки выделяют основные белки, повреждающие бронхиальный эпителий, а также участвуют в высвобождении факторов роста и ремоделировании дыхательных путей (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Т-лимфоциты. Их количество в дыхательных путях также повышено. Они высвобождают специфические цитокины (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и др.), влияющие на процесс эозинофильного воспаления и выработку IgE В-лимфоцитами. Регуляторные Т-клетки угнетают Th₂-лимфоциты, поэтому повышение активности Th₂-клеток может происходить при снижении количества регуляторных Т-клеток. Возможно увеличение числа Т-клеток, выделяющих Th₁- и Th₂-цитокины в большом количестве (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Дендритные клетки захватывают аллергены с поверхности слизистой бронхов и приносят их в региональные лимфатические узлы, где взаимодействуя с регуляторными Т-клетками стимулируют дифференцировку Т-лимфоцитов в Th₂-клетки (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Макрофаги. Количество макрофагов, как эозинофилов и Т-лимфоцитов, повышено в дыхательных путях. Они могут активироваться при взаимо-

действии аллергенов с IgE с низкой аффинностью, в результате высвобождаются медиаторы воспаления и цитокины (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Нейтрофилы. Количество их в дыхательных путях и мокроте повышено у больных тяжёлой БА и курящих больных. Роль этих клеток в патогенезе не выяснена. Возможно повышение их количества является следствием терапии глюкокортикостероидами (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Медиаторы воспаления

Гистамин и лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. В результате действия гистамина возникает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, лейкотриены же вызывают отсроченный и более длительный бронхоспазм. К медиаторам поздней фазы аллергической реакции немедленного типа относят факторы хемотаксиса и фактор активации тромбоцитов. Последние вызывают хемотаксис, активацию клеток воспаления в слизистой бронхов и стимулируют синтез лейкотриенов в этих клетках. Бронхоспазм, вызываемый ими, возникает через 2—8 часа после начала аллергической реакции и может длиться несколько суток (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

Ремоделирование дыхательных путей

Структурные изменения (ремоделирование) в дыхательных путях являются одним из основополагающих аспектов патогенеза бронхиальной астмы. Гипертрофия гладких мышц, утолщение базальной мембраны, отложение коллагена, изменение соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних, дисбаланс протеаз и антипротеаз и неоангиогенез в значительной степени специфичны для БА. Ремоделирование обнаруживается у больных бронхиальной астмой всех степеней тяжести и практически всех возрастных групп, включая детей дошкольного возраста. Оно является не только непосредственным следствием циклов повреждения и репарации при аллергическом воспалении, но и, по последним данным, независимым фактором, участвующим в патогенезе БА и в поддержании воспаления (Национальная программа, 2014).

Бронхиальная обструкция

Патологические изменения, приводящие к обструкции бронхов, затрагивают слизистую оболочку, подслизистый слой и мышечную оболочку бронхиального дерева. Патологический процесс распространяется

от трахеи и крупных бронхов к терминальным бронхиолам. К сужению бронхов приводят следующие причины:

- Образование слизистых пробок. При астме образуется густая, вязкая слизь, содержащая слущенный эпителий бронхов, эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена. Слизь может частично или полностью закупоривать просвет бронхов. С длительностью и тяжестью приступа из-за дегидратации слизь становится более вязкой.

- Изменения стенки бронхов. При астме количество клеток мерцательного эпителия уменьшается, а бокаловидные клетки, секретирующие слизь, количественно увеличиваются и подвергаются гиперплазии. Возникают также эозинофильная инфильтрация, отёк и утолщение базальной мембраны, в подслизистом слое наблюдаются инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами, гипертрофия и отёк желёз. Мышечная оболочка бронхов гипертрофируется.

- Спазм гладкой мускулатуры бронхов является наиболее вероятной причиной острых кратковременных приступов. Длительность приступов и невосприимчивость к лечению обусловлены закупоркой бронхов слизистыми пробками и отёком слизистой бронхов.

Обструкция усиливается на выдохе, так как в этом случае происходит динамическое сужение дыхательных путей.

Из-за обструкции бронхов часть воздуха задерживается в альвеолах, что приводит к перерастяжению лёгких и удлинению выдоха. Избыточное сопротивление дыхательных путей приводит к увеличению работы дыхания, что ведёт к включению вспомогательных мышц, одышке. В процесс могут быть вовлечены крупные и средние бронхи, однако чаще на первый план выступает обструкция мелких бронхов. Шумное, свистящее дыхание — признак обструкции крупных бронхов, а приступы одышки и кашля чаще возникают при обструкции мелких бронхов. Обструкция ведёт к увеличению остаточного объёма, уменьшению ЖЕЛ и повышению общей ёмкости лёгких. Вследствие обструкции дыхательных путей снижается их вентиляция. В норме снижается перфузия плохо вентилируемых участков, но при астме это происходит далеко не всегда, равновесие между вентиляцией и перфузией нарушается, что приводит к снижению paO_2 . При лёгких и среднетяжелых приступах бронхиальной астмы возникает гипервентиляция, которая приводит к уменьшению $paCO_2$ и дыхательному алкалозу. При тяжёлых и длительных приступах развивается гиповентиляция, повышается $paCO_2$ и возникает дыхатель-

ный ацидоз. Перерастяжение лёгких и снижение paO_2 в альвеолах вызывают капиллярспазм альвеол и повышение давления в лёгочной артерии (Г. Лолор-младший, Д. Тэшкин, 2011).

Клиническая картина

Основными симптомами бронхиальной астмы являются эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и заложенность в грудной клетке. Существенное значение имеет появление симптомов после контакта с аллергеном, сезонная вариабельность симптомов и наличие родственников с бронхиальной астмой или другими атопическими заболеваниями.

Указанные симптомы могут также развиваться при контакте с неспецифическими ирритантами (дымом, газами, резкими запахами) или после физической нагрузки, могут обостряться в ночные часы и уменьшаться в ответ на базисную терапию (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Приступ удушья — наиболее типичный симптом астмы. Характерно вынужденное положение (часто сидя, держась руками за стол) поза больного с приподнятым верхним плечевым поясом, грудная клетка приобретает цилиндрическую форму. Больной делает короткий вдох и без паузы продолжительный мучительный выдох, сопровождаемый дистанционными хрипами. Дыхание происходит с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки, плечевого пояса, брюшного пресса. Межрёберные промежутки расширены, втянуты и расположены горизонтально. Перкуторно определяется коробочный лёгочный звук, смещение вниз нижних границ лёгких, экскурсия лёгочных полей едва определяется.

Часто, особенно при затяжных приступах, возникает боль в нижней части грудной клетки, связанная с напряжённой работой диафрагмы. Приступу удушья может предшествовать аура приступа, проявляющаяся чиханием, кашлем, ринитом, крапивницей, сам приступ может сопровождаться кашлем с небольшим количеством стекловидной мокроты, также мокрота может отделяться в конце приступа. При аускультации определяется ослабленное дыхание, сухие рассеянные хрипы. Сразу же после кашлевых толчков слышно увеличение количества свистящих хрипов, как в фазе вдоха, так и на выдохе, особенно в задненижних отделах, что связано с секрецией мокроты в просвет бронхов и её пассажем. По мере отхождения мокроты количество хрипов уменьшается и дыхание из

Бронхоспазм на физическую нагрузку

Посленагрузочный (постнагрузочный) бронхоспазм характерен для подавляющего большинства (60–90%) детей, больных БА, особенно при недостаточном контроле заболевания. Многолетние наблюдения показывают, что «бронхиальная астма физического напряжения» как самостоятельная форма заболевания у детей не встречается (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Разные виды физической нагрузки неодинаково провоцируют развитие постнагрузочного бронхоспазма: наиболее часто он развивается при беге, особенно в гору, после степ-теста, при езде на велосипеде, относительно редко — при плавании (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Развитие бронхиальной гиперреактивности, бронхоспазма, появление гиперсекреции слизи связывают с липидными медиаторами аллергии, высвобождаемыми при реактинзависимой аллергической реакции. Установлена повышенная способность к высвобождению лейкотриена С₄ после физической нагрузки у детей с бронхиальной астмой, что подтверждает участие медиаторов липидной природы в реализации постнагрузочного бронхоспазма (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Постнагрузочный бронхоспазм является проявлением неспецифической гиперреактивности бронхиального дерева и, как доказано, коррелирует с тяжестью течения бронхиальной астмы. В то же время у детей с контролируемой тяжелой бронхиальной астмой существенно улучшается переносимость физической нагрузки (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Постнагрузочный бронхоспазм может развиваться у больных бронхиальной астмой в любых климатических условиях, но чаще всего при вдыхании холодного (реже — горячего) воздуха и в условиях повышенной влажности (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

При более длительном беге на 4–6-й минуте от начала упражнения, как правило, развивается постнагрузочный бронхоспазм, который может быть клинически выраженным, проявляться типичным приступом удушья или, в отсутствие клинических проявлений, обнаруживаться только при динамической инструментальной оценке ФВД. Характерным для постнагрузочного бронхоспазма является снижение функциональных показателей бронхиальной проходимости; наиболее информативно снижение объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) более чем на 10%. Постнагрузочный бронхоспазм у большинства детей с бронхиальной астмой обычно проходит через 15–20 минут. У части больных физи-

ческая нагрузка вызывает двухфазную реакцию: раннюю (непосредственно через 3–5 минут после нагрузки) и позднюю (отсроченную — через 3–6 часов) (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Клинические особенности бронхиальной астмы у детей при сенсibilизации к различным аллергенам

Бронхиальная астма у детей, обусловленная сенсibilизацией к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, домашней пыли, характеризуется возникновением более частых обострений в домашней обстановке, тогда как при выезде из дома, смене места жительства симптомы урежаются. К уменьшению частоты приступов удушья у таких больных ведет надлежащее гигиеническое содержание жилых помещений. Для клещевой бронхиальной астмы характерно возникновение приступов затрудненного дыхания в ночные часы — в период наибольшей экспозиции аллергенов микрочлещей домашней пыли, присутствующих в постельных принадлежностях.

Течение грибковой БА связано с особенностями распространения грибов и концентрацией их спор в окружающей среде на протяжении года. Так, при БА, вызванной сенсibilизацией к грибам рода *Cladosporium*, *Alternaria*, приступы затрудненного дыхания обычно учащаются в период образования спор грибов, — с марта и до первых заморозков. При сенсibilизации к грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*, весьма распространенных в сырых помещениях и дающих обильное образование спор круглогодично, обострения БА возникают на протяжении всего года, при проживании ребенка в сырых помещениях, а также при употреблении в пищу таких продуктов, как грибы, сыр, кислое молоко, дрожжевое тесто и т. д. Для больных грибковой БА характерно особенно тяжелое течение болезни, при этом нередки затяжные обострения, что обусловлено участием в патогенезе аллергических реакций как I, так и III типа.

Пыльцевая БА обычно возникает в разгар цветения некоторых растений и сочетается с симптомами риноконъюнктивита. В это время учащение приступов у таких детей чаще наблюдается в сухие ветреные дни — в периоды максимальной концентрации пыльцы в воздухе и, наоборот, урежение — в сырую дождливую погоду. У больных пыльцевой БА обострения болезни могут возникать также в связи с употреблением пищевых продуктов, имеющих общие антигенные детерминанты с пыльцой деревьев (яблоки, орехи, березовый сок) и трав (ржаной и пшеничный хлеб, изделия из пшеничной муки, семена подсолнуха, подсолнечное масло, халва).

БА у детей как проявление исключительно пищевой аллергии диагностируется реже, однако в комбинации с сенсибилизацией к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, она наблюдается довольно часто. Обычно развитие приступов пищевой БА связано с сенсибилизацией к рыбе, яйцам, цитрусовым, белкам коровьего молока. Развитию приступа затрудненного дыхания у таких больных обычно предшествуют крапивница, отек губ, иногда боли в животе, диспептические явления (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Классификация

При оценке тяжести заболевания учитывают

- количество ночных симптомов в месяц, неделю, сутки
- количество дневных симптомов в неделю, день
- выраженность нарушений физической активности и сна
- лучшие показатели ОФВ₁ и ПСВ за сутки
- суточные колебания ОФВ₁ и ПСВ

В стратификации астмы по степени тяжести имеется понятие ступени, соответствующей определённым градациям признаков симптомокомплекса астмы. Выделяют четыре ступени, если пациент не принимает базисных препаратов, то каждая из этих ступеней соответствует одной из четырех степеней тяжести: (Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, 2003).

Ступень 1: интермиттирующая БА.

Симптомы возникают реже 1 раза в неделю.

Короткие обострения.

Ночные симптомы возникают не чаще 2 раз в месяц.

ОФВ₁ или ПСВ > 80% от должных величин.

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ < 20%.

Ступень 2: легкая персистирующая БА.

Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день.

Обострения могут влиять на физическую активность, сон.

Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.

ОФВ₁ или ПСВ > 80% от должных величин.

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ - 20-30%.

Степень 3: персистирующая БА средней тяжести.

Симптомы возникают ежедневно.

Обострения могут влиять на физическую активность и сон.

Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю.

Ежедневный прием ингаляционных Р2-аго-нистов короткого действия.

ОФВ1 или ПСВ от 60 до 80% от должных величин.

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 > 30%.

Степень 4: тяжелая персистирующая БА.

Симптомы возникают ежедневно.

Частые обострения.

Частые ночные симптомы.

Ограничение физической активности.

ОФВ1 или ПСВ < 60% от должных величин.

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 >30%.

Наличие хотя бы одного признака тяжести состояния позволяет определить ребенка в данную категорию.

Дети с интермиттирующим течением БА, но с тяжелыми обострениями должны получать терапию, как при персистирующей БА средней тяжести. У детей с любой степенью тяжести, даже с интермиттирующей БА, могут быть тяжелые обострения.

Такой тип классификации, основанный на степени тяжести, важен в ситуации, когда необходимо решить вопрос о стартовой терапии при оценке состояния пациента (Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, 2003).

Особые формы бронхиальной астмы

Существует несколько обособленных клинико-патогенетических вариантов: рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма, аспириновая бронхиальная астма, бронхиальная астма физического усилия, профессиональная астма, ночная астма.

Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма

Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал канадский врач Уильям Ослер (1849—1919) в 1892 году. В дальнейшем был предложен термин рефлюкс-индуцированная астма. Особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), рассматриваемый в качестве причины приступов астмы, чаще всего в ночное время. Гастроэзофагеальный рефлюкс имеется у 50—60 % детей и более, страдающих бронхиальной астмой (Sontag S.J., J. Clin, 2000).

Согласно современным представлениям, патогенез лёгочных заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, возникающих на фоне ГЭРБ, связан с двумя механизмами. Первый — аспирационный, когда развитие бронхоспазма происходит в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева; второй — рефлекторный, когда агрессивные компоненты рефлюксата, попадая в пищевод при рефлюксе, стимулируют вагусные рецепторы пищевода, индуцируя, в результате, приступы удушья.

При подозрении на рефлюксную природу бронхиальной астмы проводят диагностику ГЭРБ (суточную рН-метрию) и, если диагноз подтверждается, лечение ГЭРБ (Бейтуганова И. М., Чучалин А. Г., 1998).

Диагностика

Скрининг

Всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами нужно проводить:

- спирометрию;
- пробы с бронхолитиком, физической нагрузкой;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля.

Диагностика астмы должна базироваться на анамнезе и характерной симптоматике, особенно это актуально для детей раннего возраста, а также на доказательстве обратимой обструкции дыхательных путей по тесту с бронходилататором или по другим тестам.

Анамнез и физикальное обследование.

Вероятность БА возрастает, если в анамнезе есть указания на следующие симптомы: атопический дерматит, аллергический риноконъюнктивит либоотягощенный семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.

Наличие хотя бы одного из следующих симптомов:

- a) кашель, усиливающийся преимущественно в ночное время;
- b) рецидивирующие свистящие хрипы;
- c) повторные эпизоды затрудненного дыхания;
- d) рецидивирующее чувство стеснения в грудной клетке.

Появление или усиление симптомов:

- a) в ночное время;
- b) при контакте с животными, химически ми аэрозолями, клещами домашней пыли, пылью, табачным дымом;

- c) при перепадах температуры окружающей среды;
- d) при приеме ЛС (ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы);
- e) при физической нагрузке;
- f) при любых острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей;
- g) при сильных эмоциональных нагрузках.

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА:

- вздутие (гиперэкспансия) грудной клетки;
- удлинение выдоха или свистящие хрипы при аускультации;
- сухой кашель;
- ринит;
- периорбитальный цианоз - так называемые аллергические тени (темные круги под глазами из-за венозного застоя, возникающего на фоне назальной обструкции);
- поперечная складка на спинке носа;
- атопический дерматит.

Следует учитывать, что в стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать (нормальная физикальная картина не исключает диагноза БА).

У детей до 5 лет диагноз БА основывается главным образом на результатах клинического (но не функционального) обследования и анамнеза. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику.

Инструментальные исследования

Спирометрия. У детей старше 5 лет необходимо определить ОФВ₁, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, ее обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. При оценке показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ важно учитывать этнические особенности и возрастные градации. При нормальной функции легких отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ составляет более 80%, а у детей возможно более 90%. Любые значения ниже приведенных могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза БА также свидетельствует подтверждение обратимости бронхиальной обструкции - увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 12% после ингаляции сальбутамола либо в ответ на пробную терапию ГК.

Признаком правильной техники выполнения спирометрического исследования является воспроизводимость результатов с разбросом значений менее 5%.

При нормальной функции легких отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ составляет более 90%. Любые значения ниже приведенных могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза бронхиальной астмы также свидетельствует увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 12% после ингаляции бронхолитика (200 мкг сальбутамола), что говорит об обратимости бронхиальной обструкции. Для правильной оценки теста, если пациент получает бронхолитики, их необходимо до начала исследования отменить: β₂ — агонисты короткого действия — за 6 часов, β₂ — агонисты длительного действия — за 12 часов, пролонгированные теофиллины — за 24 часа. Дозы бронхолитиков при проведении теста:

Сальбутамол (дозированный аэрозоль);

- детям до 7 лет — одна доза

- детям старше 7 лет — две дозы

Беродуал Н (дозированный аэрозоль):

- детям до 7 лет — одна доза

- детям старше 7 лет — две дозы

Способы расчета бронходилатационного теста:

$$1. \Delta \text{ОФВ}_{1\text{abc}} (\text{мл}) = \text{ОФВ}_{1\text{дилат}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх}} (\text{мл})$$

$$2. \Delta \text{ОФВ}_{1\text{исх}} (\%) = \frac{\text{ОФВ}_{1\text{дилат}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх}} (\text{мл})}{\text{ОФВ}_{1\text{исх}}} \times 100\%$$

$$3. \Delta \text{ОФВ}_{1\text{долж}} (\%) = \frac{\text{ОФВ}_{1\text{дилат}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх}} (\text{мл})}{\text{ОФВ}_{1\text{долж}}} \times 100\%$$

Пикфлоуметрия. Пикфлоуметрия (определение ПСВ) - важный метод диагностики и последующего контроля за лечением БА. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневной оценки течения БА. При анализе показателей ПСВ у детей используют специальные нормограммы, но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2-3 недель для определения индивидуального наилучшего пока-

зателя. ПСВ измеряют утром (обычно наиболее низкий показатель) и вечером перед сном (как правило, наиболее высокий показатель). Заполнение больным дневников самоконтроля с ежедневной регистрацией в нем симптомов, результатов ПСВ и лечения играет важную роль в стратегии лечения БА. Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГК.

Таблица 1.

Должные значения ПСВ (л/мин)*

Рост, см	мальчики		девочки	
	5–14	15	5–14	15
100	24	—	39	—
105	51	—	65	—
110	77	—	92	—
115	104	—	118	—
120	130	—	145	—
125	156	—	171	—
130	183	—	197	—
135	209	—	224	—
140	236	414	250	348
145	262	423	276	355
155	440	329	366	366
160	488	356	371	371
165	368	456	382	76
170	394	463	408	381
175	421	469	435	385
180	—	479	—	390
185	—	482	—	394
190	—	488	—	398

* По Godfrey S., Kamburoff P.L., Nairn J.R. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years // Br. J. Dis. Chest. 1970. V. 64. P. 15

Таблица 2.

Должные значения ПСВ в зависимости от роста (л/мин)*

Рост 109	112	114	117	119	122	124	127	130	132	135	137
ПСВ 147	160	173	187	200	214	227	240	254	267	280	293
Рост 140	142	145	147	150	152	155	158	160	163	165	167
ПСВ 307	320	334	347	360	373	387	400	413	427	440	454

* По Polger G., Promedhat V. *Pulmonary Function Testing in Children: Techniques Standards*. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1971.

Вариабельность ПСВ рассчитывают по суточным и недельным разбросам утренних и вечерних показателей.

Суточная вариабельность.
$$\text{ПСВ} = \frac{\text{ПСВ}_{\text{в}} - \text{ПСВ}_{\text{у}}}{0,5 (\text{ПСВ}_{\text{в}} + \text{ПСВ}_{\text{у}})} \times 100\%$$

Недельная вариабельность.
$$\text{ПСВ} = \frac{\text{ПСВ}_{\text{в max}} - \text{ПСВ}_{\text{у min}}}{0,5 (\text{ПСВ}_{\text{в max}} + \text{ПСВ}_{\text{у min}})} \times 100\%$$

Выявление гиперреактивности дыхательных путей.

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, в постановке диагноза БА может помочь исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку. В исследовательских целях для выявления бронхиальной гиперреактивности можно использовать тест с метахолином или гистамином. При диагностике БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность.

У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого теста совместно с определением ОФВ1 или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.

Исследование функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста.

Наибольшие трудности исследования функции внешнего дыхания возникают у детей первых лет жизни, так как они не могут выпол-

нять традиционные дыхательные маневры и обследоваться методом стандартной спирографии.

Методы исследования функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста: импульсная осциллометрия, определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока (Rint), методы анализа частотно-амплитудных характеристик звуковой волны дыхания (бронхофонография), сопротивление воздухоносных путей, измеренное методом плетизмографии, форсированная спирометрия со специальными детскими программами («жевательная резинка», «коктейль», «свечи», «свисток» и пр.), оценка функционального остаточного объема техникой разведения газов, измерение индексов разведения газов, капнография, максимальный поток, характеризующий функциональный остаточный объем ($V_{\max FRC}$).

В отечественной педиатрической практике наибольшее применение и развитие в получили первые три из перечисленных выше методов. Импульсная осциллометрия может использоваться у детей дошкольного возраста для оценки бронхиальной проходимости, и особенно ее лабильности. Учитываются пороговая величина, характеризующая бронходилатирующий ответ — 28% для показателя Rrs и 35% — для Xrs. С помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока также можно оценить бронхиальную проходимость. Повышенное сопротивление свидетельствует о наличии бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой. Уменьшение показателя Rint после бронхолитического средства по крайней мере на 20% следует рассматривать как положительный тест, т. е. наличие обратимости бронхиальной обструкции.

Исследование газов крови и кислотно-основного состояния особенно необходимо при тяжелых приступах, так как оно определяет меры интенсивной терапии. Бронхиальная астма вызывает значительные нарушения газообмена только во время тяжелых приступов. Степень артериальной гипоксемии коррелирует с тяжестью обструкции дыхательных путей. При легких и умеренных приступах возникает гипоксемия за счет возрастания интенсивности дыхания. Увеличение PCO_2 указывает на тяжелую обструкцию, мышечную слабость, альвеолярную гиповентиляцию.

Пульсоксиметрия — важный метод оценки состояния при тяжелом приступе бронхиальной астмы. Определение уровня сатурации оксигемо-

глубина отражает в большей степени вентиляционно-перфузионные нарушения, чем состояние вентиляционной функции легких. Метод клинически значим и легко выполним.

Лабораторные исследования

Кожные тесты с аллергенами или определение общего или специфических IgE в сыворотке крови малоинформативны для диагностики БА. Однако эти исследования помогают выявить аллергический характер заболевания, установить факторы риска и триггеры, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды. Определение тяжести обострения БА показано в таблице 3.

Таблица 3.

Определение тяжести обострений

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Стадия немого легкого
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении	В покое; прекращает принимать пищу	
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Спутанность или заторможенность сознания
ЧД	Повышена	Повышена	Высокая (>30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие дополнительной мускулатуры, втяжение надгрудинной ямки	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное торако-абдоминальное движение
Сухие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС ¹	<100/мин	100-200/мин	>120/мин	Брадикардия
ПСВ	>80%	60-80%	<60%	
РаО ₂	Обычно нет необходимости	>60 мм рт.ст.	<60 мм рт.ст.	

	мости изме- рять			
PaCO ₂	<45 мм рт.ст.	<45 мм рт.ст.	>45 мм рт.ст.	
S ₂ O ₂	>95%	91-95%	<90%	

¹Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму

В международных документах предлагают использовать индекс риска астмы (Asthma Predictive Index (API) для выявления факторов, предрасполагающих к БА в раннем детстве (табл. 4):

Таблица 4.

Распознаются дети с высоким риском астмы (2–3лет)		
>3 (4) эпизодов свистящих хрипов за последний год И		
Один большой критерий	ИЛИ	Два малых критерия
У одного из родителей подтвержденный диагноз астмы		Чувствительность к пищевым аллергенам
Подтвержденный диагноз atopического дерматита		Эозинофилия в крови (>4%)
Чувствительность к аэроаллергенам		Свистящее дыхание не связано с инфекцией

Неблагоприятным фоном для раннего развития бронхиальной астмы у детей являются перинатальные повреждения центральной нервной системы.

В связи с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста (узкий просвет бронхиального дерева, слабо развитый мышечный слой, значительное развитие кровеносных и лимфатических сосудов) бронхоспазм обычно не является у них ведущим механизмом в патогенезе обострений бронхиальной астмы. На первом месте выступает воспаление слизистой оболочки бронхов, ее отек и гиперсекреция слизи, большая продолжительность обострений.

Провокация обструкции бронхов острой респираторной инфекцией, однотипная клиническая картина, функциональные и лабораторные изменения, объединяются в фенотип — вирус-индуцированной БА.

Сходство с обструктивным бронхитом весьма затрудняют дифференциальный диагноз. Бронхиальная астма в раннем возрасте часто не распознается, и больные лечатся нерационально.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БА чаще всего приходится проводить со следующими заболеваниями.

- Дисфункция голосовых связок (псевдоастма).
- Бронхиолит.
- Аспирация инородного тела или молока у детей грудного возраста.
- Муковисцидоз.
- Первичные иммунодефицита.
- Синдром первичной цилиарной дискинезии.
- Трахео- или бронхомаляция.
- Пороки развития сосудов, вызывающие внешнее сдавление дыхательных путей.
- Стеноз или сужение дыхательных путей, связанные с наличием гемангиом или других опухолей, гранулем или кист.
- Облитерирующий бронхиолит.
- Интерстициальные заболевания легких.
- Застойные пороки сердца.
- Туберкулез.
- Бронхолегочная дисплазия.
- Долевая эмфизема.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание.

Данные анамнеза:

- Появление симптомов заболевания в возрасте до 2 лет.
- Респираторный дистресс синдром и/или применение ИВЛ.
- Неврологическая дисфункция в неонатальном периоде.
- Отсутствие эффекта от применения бронхолитиков.
- Свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой.

- Затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота.
- Диарея.
- Плохая прибавка массы тела.
- Сохранение потребности в оксигенотерапии в течение более чем 1 недели после обострения заболевания.

Таблица 5.

Клинические критерии дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом на фоне острой респираторной инфекции

Признаки	Бронхиальная астма	Обструктивный бронхит
Возраст первых проявлений	старше 1 года	младше 1 года
Появление бронхообструктивного синдрома	с 1-го дня ОРИ	на 3-й день ОРИ и позднее
Эффект бронхолитической терапии	высокий	умеренный
Повторяемость бронхообструктивного синдрома	3 и более	впервые возможны повторения
Наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями — в том числе по материнской линии	имеется	нет
Наличие в анамнезе других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит)	имеется	нет
Наличие катаральных явлений	возможно	всегда

Физикальные данные:

- Деформация пальцев рук в виде «барабанных папочек».
- Шумы в сердце.
- Стридор.
- Очаговые изменения в легких.
- Крепитация при аускультации.
- Цианоз.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

- Очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки.
- Анемия.
- Необратимая обструкция дыхательных путей.
- Гипоксемия.

Летальность

Смертность — отношение числа людей, причиной смерти которых была бронхиальная астма, к средней численности населения. Летальность — отношение числа людей, причиной смерти которых была бронхиальная астма, к числу пациентов с зарегистрированным диагнозом «бронхиальная астма».

Для бронхиальной астмы (БА) практическая значимость данных по смертности выше, чем по летальности, поскольку показатель смертности не зависит от общепризнанной проблемы гиподиагностики астмы. Каждый случай зарегистрированной смерти от БА требует отдельного пристального изучения, так и статистика смертности/летальности представляется важной в оценке ситуации качества ведения больных с БА.

Факторы повышенного риска смерти от бронхиальной астмы:

- отсутствие плановой противовоспалительной терапии (ИГКС) в амбулаторных условиях;
- нарушение комплаенса со стороны пациента/родителей (подростковый возраст, стероидофобия, позднее обращение за медицинской помощью, несоблюдение условий гипоаллергенного быта и т. п.);
- врачебные ошибки при оказании неотложной помощи;
- позднее назначение глюкокортикостероидных препаратов;
- передозировка ингаляционных β_2 -агонистов;
- передозировка теофиллина;
- недооценка тяжести течения бронхиальной астмы;
- отсутствие или неэффективные схемы плановой терапии глюкокортикостероидами;
- отсутствие письменных инструкций у больного и членов его семьи по неотложной терапии обострения.

Неуправляемые факторы риска:

- тяжелое течение заболевания с частыми рецидивами;
- повторные астматические состояния или тяжелые обострения, потребовавшие в анамнезе реанимации/интенсивной терапии;

- подростковый или ранний детский возраст больного;
- низкий социальный, культурный, экономический уровень семьи.

По данным различных исследований (Lamer E., 1988; Коростовцев Д. С., 1999), наибольший риск летальных исходов наблюдается у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой (отсутствие противовоспалительного эффекта базисной терапии) и длительным стажем заболевания (не менее 3 лет, в среднем — 9,1 года). Однако литературные данные подтверждают, что при любой степени тяжести и стаже заболевания неконтролируемая астма — потенциально летальная болезнь (Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2014).

Профилактика

Первичная профилактика. Профилактика БА связана с предупреждением развития аллергии у ребенка. Первичная профилактика БА направлена на предотвращение возникновения заболевания у лиц из группы риска. В настоящее время не существует эффективных пренатальных мер по первичной профилактике БА.

Постнатальная профилактика БА и аллергии предусматривает проведение следующих мероприятий.

1. Следует поощрять грудное вскармливание, его преимущества включают защитный эффект от возникновения свистящих хрипов в раннем возрасте.

2. Курящих родителей необходимо предупредить о вреде курения для ребенка, в том числе об увеличении частоты возникновения свистящих хрипов. Воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально оказывает неблагоприятное влияние на течение заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией.

Вторичная профилактика. Мероприятия по вторичной профилактике БА ориентированы на детей, у которых доказано наличие сенсибилизации, возможно наличие астмаподобных симптомов (кашля, свистящих хрипов, затруднения дыхания), но БА еще нет. Это дети из групп риска, у которых удастся выявить:

- семейный анамнез БА или аллергии (риск БА до 50%);
- другие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит, риск БА - 10-20%);

- повышенную концентрацию общего IgE (более 30 МЕ/мл) в сочетании с выявлением специфических IgE-АТ к белкам коровьего молока/куриного яйца, к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл (у ребенка с атопическим дерматитом или аллергическим ринитом риск возрастает до 70%).

В целях вторичной профилактики БА в группах риска предлагается превентивная терапия цетиризином. В исследовании ЕТАС показано, что назначение цетиризина в дозе 0,25 мг/кг/сут в течение 18 месяцев детям из группы высокого риска (сотягощенным аллергоанамнезом и кожными проявлениями аллергии) с бытовой или пылевой сенсibilизацией приводит к снижению частоты бронхообструкции с 40 до 20%. В других, более ранних исследованиях была установлена протективная роль специфической иммунотерапии в группах риска.

Третичная профилактика направлена на уменьшение воздействия провоцирующих факторов для улучшения контроля БА у больных детей и уменьшения потребности в лекарственной терапии.

Элиминационный режим

Соблюдение элиминационного режима может способствовать уменьшению тяжести течения уже существующего заболевания. Частый контакт с аллергенами у сенсibilизированных пациентов способствует усилению симптомов БА, бронхиальной гиперреактивности, ухудшению функции легких.

Из аллергенов, с которыми человек контактирует в быту, следует выделить аллергены клещей домашней пыли, животных(имеющих шерсть или мех), тараканов и грибов.

Мероприятия для уменьшения воздействия аллергенов клещей домашней пыли.

1. Необходимо использовать специальные непроницаемые чехлы для матрацев, подушек и одеял.
2. Ковры или ковровые покрытия следует заменить на линолеум, деревянные полы либо паркет.
3. Все постельные принадлежности нужно ежедневно стирать в горячей (55-60°C) воде.

4. Ковры необходимо обрабатывать акарицидными жидкостями и/или таниновой кислотой.
5. Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками.
6. Мягкие игрушки нужно стирать в горячей воде или периодически замораживать. Применение домашних ионизаторов воздуха не приводит к уменьшению выраженности симптомов БА.
7. Необходимо устранить очаги плесени и не допускать высокой влажности в квартире в течение всего года.

Мероприятия для уменьшения контакта с аллергенами домашних животных.

1. Не следует пускать животное в спальню или основную жилую комнату.
2. Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками.
3. Даже после полного удаления животных из дома может пройти много месяцев, прежде чем концентрация аллергена снизится до приемлемых величин.

Пищевая аллергия редко является фактором обострения БА, главным образом у детей раннего возраста.

Риск аллергической сенсибилизации у детей увеличивает пассивное курение. Оно также повышает частоту и тяжесть симптомов у детей, страдающих БА. Всем пациентам с БА и родителям детей с БА следует воздерживаться от курения.

Важным в плане профилактики БА является ограничение контакта с поллютантами внутри и вне помещений. Адекватная вентиляция и вытяжные устройства позволяют снизить концентрацию оксидов азота, угарного и углекислого газа, бытовых аэрозолей. Пищевые факторы как триггеры БА могут быть актуальными в группе детей раннего возраста или у больных с пыльцевой сенсибилизацией. В процессе проведения элиминационно-провокационных тестов должны быть выявлены и в дальнейшем исключены из питания больных продукты, вызывающие обострение болезни. Подлежат полному исключению из применения ацетилсалициловая кислота и другие НПВС в связи с их способностью

запускать особые механизмы аллергии, которые могут привести к тяжелым и угрожающим жизни обострениям БА у детей с повышенной чувствительностью к ним. Важным является анамнестическое выявление аллергии на пенициллин с последующим исключением этой группы препаратов ввиду угрозы развития анафилактических реакций.

Одной из причин обострений и неконтролируемого тяжелого течения БА могут быть частые ОРВИ, а также сопутствующие риносинуситы.

Лечение

Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА является комплексным понятием, включающим, согласно рекомендациям GINA ([Global INitiative for Asthma www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)), совокупность следующих показателей. Минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале симптомов нет).

Минимальное количество обострений (или нечастые обострения).

Отсутствие необходимости в скорой помощи.

Минимальная потребность в бета-адреномиметиках и других препаратах скорой помощи (в идеале не применяют).

Отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку.

Циркадные вариации ПСВ менее 20%.

Нормальная (близкая к нормальной) ПСВ.

Отсутствие нежелательных лекарственных явлений или их минимальные проявления.

Для лечения бронхиальной астмы используются препараты базисной терапии, воздействующие на механизм заболевания, посредством которых пациенты контролируют астму, и симптоматические препараты, влияющие только на гладкую мускулатуру бронхиального дерева и снимающие приступ.

К препаратам **симптоматической терапии** относят бронходилататоры:

- β_2 -адреномиметики

- ксантины

К препаратам **базисной терапии** относят

- кромоны

- ингаляционные глюкокортикостероиды

- антагонисты лейкотриеновых рецепторов

- моноклональные антитела

Если не принимать базисную терапию, со временем будет расти потребность в ингаляции бронходилататоров (симптоматических средств). В этом случае и в случае недостаточности дозы базисных препаратов рост потребности в бронходилататорах является признаком неконтролируемого течения заболевания (Ю. И. Фещенко. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы).

Средства неотложной терапии (см. табл. 6)

Таблица 6.

Препараты неотложной помощи			
Препарат	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
б2-адреномиметики: Сальбутамол (ДАИ)* Сальбутамол (небулайзер) Фенотерол (ДАИ) Фенотерол (раствор для небулайзерной терапии)	1 доза — 100 мкг По 1 -2 ингаляции до 4 раз в день 2,5 мг/2,5 мл: детям < 6 лет 1,25 мл, > 6 лет 2,5 мл 1 доза — 100 мкг По 1 -2 ингаляции до 4 раз в день 1 мг/мл: детям < 6 лет 10 капель, > 6 лет 20 капель	Тахикардия, тремор, головная боль, раздражительность	При ингаляционном применении более быстрое начало действия по сравнению с пероральными формами. При использовании 1 баллончика за 1 мес. можно предположить плохой контроль БА, при использовании 2 баллончиков - тяжелый, угрожающий жизни характер течения
Антихолинергические препараты: Ипратропия бромид (ДАИ) Ипратропия бромид (раствор для небулайзерной терапии)	1 доза — 20 мкг По 2-3 ингаляции до 4 раз в день 250 мкг/мл: детям < 3 лет 30 капель	Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	Более медленное начало действия, применяют при непереносимости Рг-адреномиметиков
Комбинированные препараты: Фенотерол + Ипратропия бромид (ДАИ)	По 2 ингаляции до 4 раз в день 1 -2 мл: детям	Тахикардия, тремор- скелетных мышц, головная боль, раздражи-	

Фенотерол + ипратропия бромид (раствор для небулайзерной терапии)	< 6 лет 10 капель, > 6 лет 20 капель	тельность. Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	
Теofilлины короткого действия: Аминофиллин	150 мг >3 лет по 12-24 мг/кг/сут	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, нарушения ритма	Необходим мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке крови

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Кромоны

К кромонам относят кромогликат натрия (Интал) и недокромил натрия (Тайлед). Эти средства показаны в качестве базисной терапии бронхиальной астмы интермиттирующего и лёгкого течения. Кромоны уступают по своей эффективности ИГКС (ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.). Так как существуют показания для назначения ИГКС уже при лёгкой степени бронхиальной астмы (Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, 2003), кромоны постепенно вытесняются более удобными в использовании ИГКС. Не оправдан также переход на кромоны с ИГКС при условии полного контроля над симптомами минимальными дозами ИГКС (С. Ю. Терещенко, Н. А. Смирнов, С. В. Бычковская, С. Н. Буйнова, Т. Г. Голосова, И. В. Петрова, 2006).

Глюкокортикостероиды

При астме применяются ингаляционные глюкокортикостероиды, которым не свойственно большинство побочных действий системных стероидов. При неэффективности ингаляционных кортикостероидов добавляют глюкокортикостероиды для системного применения.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)



Ингалятор Беклазон ЭКО

ИГКС — основная группа препаратов для лечения бронхиальной астмы. Ниже представлена классификация ингаляционных глюкокортикостероидов в зависимости от химической структуры:

Негалоенированные

- будесонид (Пульмикорт, Бенакорт, Буденит Стери-Неб)
- циклесонид (Альвеско)

Хлорированные

- беклометазона дипропионат (Бекотид, Беклоджет, Кленил, Беклазон Эко, Беклазон Эко Лёгкое Дыхание)
- мометазона фураат (Асманекс)

Фторированные

- флунизолит (Ингакорт)
- триамценолона ацетонид
- азокорт
- флутиказона пропионат (Фликсотид)

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с подавлением деятельности клеток воспаления, уменьшением продукции цитокинов, вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, снижением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, предотвращением прямой миграции и активации клеток воспаления, повышением чувствительности β -рецепторов гладкой мускулатуры. ИГКС также увеличивают синтез противовоспалительного белка липокортина-1, путём ингибирования интерлейкина-5 увеличивают апоптоз эозинофилов, тем самым снижая их количество, приводят к стабилизации клеточных мембран. В отличие от системных глюкокортикостероидов, ИГКС липофильны, имеют короткий период полувыведения, быстро инактивируются, обладают местным (топическим) действием, благодаря чему имеют минимальные системные проявления. Наиболее важное свойство — липофильность, благодаря которому ИГКС накапливаются в дыхательных путях, замедляется их высвобождение из тканей и увеличивается их сродство к глюкокортикоидному рецептору. Лёгочная биодоступность ИГКС зависит от процента попадания препарата в лёгкие (что определяется типом используемого ингалятора и правильностью техники ингаляции), наличия или отсутствия носителя (лучшие показатели имеют ингаляторы, не содержащие фреон) и от абсорбции препарата в дыхательных путях.

До недавнего времени главенствующей концепцией назначения ИГКС была концепция ступенчатого подхода, что означает что при более тяжёлых формах заболевания назначаются более высокие дозы ИГКС.

Таблица 7.**Эквивалентные дозы ИГКС, мкг**

Международное название	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат	200—500	500—1000	1000
Будесонид	200—400	400—800	800
Флунизолид	500—1000	1000—2000	2000
Флутиказона пропионат	100—250	250—500	500
Триамсинолона ацетонид	400—1000	1000—2000	2000

Основой терапии для длительного контроля воспалительного процесса являются ИГКС, которые применяются при персистирующей бронхиальной астме любой степени тяжести и по сей день остаются средствами первой линии терапии бронхиальной астмы. Согласно концепции ступенчатого подхода: «Чем выше степень тяжести течения БА, тем большие дозы ингаляционных стероидов следует применять». В ряде исследований показано, что у пациентов, начавших лечение ИГКС не позже 2 лет от начала заболевания, отмечены существенные преимущества в улучшении контроля над симптомами астмы, по сравнению с начавшими такую терапию по прошествии 5 лет и более (Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, 2003).

Комбинации ИГКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков



Симбикорт Турбухалер

Существуют фиксированные комбинации ИГКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков, сочетающие в себе средство базисной терапии и симптоматическое средство. Согласно глобальной стратегии GINA, фиксированные комбинации являются наиболее эффективными средствами базисной терапии бронхиальной астмы, так как позволяют снимать приступ и одновременно являются лечебным средством (GINA 2014 // www.ginasthma.org). В России наибольшей популярностью пользуются две такие фиксированные комбинации:

- сальметерол + флутиказон (Серетид 25/50, 25/125 и 25/250 мкг/доза, Серетид Мультидиск 50/100, 50/250 и 50/500 мкг/доза, Тевакомб 25/50, 25/125 и 25/250 мкг/доза)
- формотерол + будесонид (Симбикорт Турбухалер 4,5/80 и 4,5/160 мкг/доза, Форадил Комби 12/200 и 12/400 мкг/доза)



Серетид «Мультидиск»

В состав препарата Серетид входит салметерол в дозе 25 мкг/доза в дозированном аэрозольном ингаляторе и 50 мкг/доза в аппарате «Мультидиск». Максимально-допустимая суточная доза салметерола — 100 мкг, то есть максимальная кратность применения Серетида составляет 2 вдоха 2 раза для дозированного ингалятора и 1 вдох 2 раза для приспособления «Мультидиск». Это даёт Симбикорту преимущество в том случае, если необходимо увеличить дозу ИГКС. Симбикорт содержит формотерол, максимально-допустимая суточная доза которого составляет 24 мкг, делает возможным ингалироваться Симбикортом до 8 раз в сутки. В исследовании SMART выявлен риск, связанный с применением салметерола по сравнению с плацебо. Кроме того, бесспорным преимуществом формотерола является и то, что он начинает действовать сразу после ингаляции, а не через 2 часа, как салметерол (А. Н. Цой, В. В. Архипов, 2004).

Глюкокортикостероиды для системного применения

Глюкокортикостероиды для системного применения или системные глюкокортикостероиды (СГКС) могут применяться внутривенно небольшими дозами при обострениях астмы, перорально короткими курсами или длительно. Значительно реже используется внутривенное введение больших доз СГКС (пульс-терапия).

СГКС могут применяться длительно при неэффективности ингаляционных глюкокортикостероидов. При этом бронхиальная астма характеризуется как стероидозависимая и присваивается тяжёлое течение заболевания.

Побочные действия СГКС включают остеопороз, артериальную гипертензию, сахарный диабет, подавление функциональной активности гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой системы, катаракту, глаукому, ожирение, истончение кожи с образованием стрий и повышенной капиллярной проницаемостью, мышечную слабость.

Снижать дозы ИГКС допускается только после полной отмены СГКС (Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, 2003).

Антилейкотриеновые препараты

В настоящее время известны следующие антагонисты лейкотриенов:

- зафирлукаст (Аколат)
- монтелукаст (Сингуляр)
- пранлукаст

Препараты этой группы быстро устраняют базальный тонус дыхательных путей, создаваемый лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы. Благодаря этому широкое применение эта группа препаратов получила при аспириновой бронхиальной астме, в патогенезе которой имеет место усиленная активация 5-липоксигеназной системы и повышенная чувствительность рецепторов к лейкотриенам. Антагонисты лейкотриенов особенно эффективны при этой форме астмы, терапия которой нередко вызывает трудности.

Зафирлукаст способствует достоверному улучшению по сравнению с плацебо показателей ОФВ₁, ПСВ и устранению симптомов при добавлении к ИГКС (Княжеская Н. П., 2000).

Применение монтелукаста в сочетании с ИГКС и пролонгированными β_2 -агонистами, особенно при наличии аллергического ринита, позволяет быстрее улучшить контроль над заболеванием, снизить дозу ИГКС (Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества, 2005).

Недавно проведенное в Великобритании исследование показало, что антагонисты рецепторов к лейкотриенам также эффективны, как и ингаляторы, содержащие глюкокортикостероиды. Антилейкотриеновые препараты, такие как Монтелукаст (Сингуляр) и Зафирлукаст (Аколат), подверглись рандомизированному контролируемому исследованию в группе из 650 больных бронхиальной астмой в течение 24 месяцев. Результаты исследования опубликованы в *New England Journal of Medicine*. Авторы исследования полагают, что применение антилейкотриеновых препаратов возможно у 4-х из 5 больных бронхиальной астмой, в особенности у тех пациентов, которые не хотят применять ГКС-ингаляторы из-за их

побочных эффектов или из-за стероидофобии. (Asthma Pill As Effective As Inhalers And Easier To Use).

Моноклональные антитела

Сравнительно недавно был разработан новый препарат — Омализумаб (фирмой Novartis производится под торговым названием Ксолар), представляющий концентрат антител к IgE. Ксолар связывает свободный IgE в крови, тем самым препятствуя дегрануляции и выходу БАВ, которые запускают ранние аллергические реакции.

Ксолар может применяться у лиц старше 12 лет со средней и тяжёлой формами персистирующей бронхиальной астмы, с аллергической астмой, триггерами которой являются круглогодичные аллергены, подтверждённой кожными тестами или исследованием специфического IgE (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Препарат исследован в Study 1 и Study 2 с общим количеством пациентов 1071 в возрасте от 12 до 76 лет, получавших беклометазона дипропионат, разделённых на 2 группы (получавших подкожно ксолар или плацебо). Добавление Ксолара к имеющейся терапии ИГКС позволяют значительно снизить дозу ИГКС, сохранив при этом контроль над симптомами астмы. По данным Study 3, где в качестве ИГКС был выбран флутиказона пропионат, разрешалось добавлять к терапии длительнодействующие бронходилататоры, и в котором принимали участие более тяжёлые пациенты, разницы между ксоларом и плацебо выявлено не было (XOLAIR. Omalizumab for subcutaneous use, 2008).

β_2 -адреномиметики длительного действия



Ингалятор салметерола

К β_2 -адреномиметикам длительного действия в настоящее время относят:

- формотерол (Окис, Форадил)
- салметерол (Серевент)
- индакатерол



Форадил — формотерол фирмы Новартис

β_2 -адреномиметики короткого действия



Беротек — короткодействующий β_2 -агонист

Ассортимент β_2 -адреномиметиков короткого действия представлен следующими препаратами:

- фенотерол (беротек)
- сальбутамол (вентолин, Саламол Стери-Неб)
- тербуталин (бриканил)

Являются наиболее эффективными из существующих бронхолитиков, и поэтому им принадлежит первое место среди препаратов купирования острых симптомов астмы в любом возрасте. Предпочтителен ингаляционный путь введения, так как он обеспечивает более быстрый эффект при более низкой дозе и меньших побочных эффектах. Ингаляция β_2 -агониста обеспечивает выраженную защиту от бронхоспазма на фоне физической нагрузки и других провоцирующих факторов, в течение 0,5-2 ч (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Ксантины

К ксантинам относят эуфиллин, используемый для экстренного купирования приступа и теофиллин с длительным действием, принимаемый перорально. Эти препараты использовались до β_2 -адреномиметиков и в некоторых ситуациях используются в настоящее время. Показана эффективность теофиллина в качестве монотерапии и терапии, назначаемой в дополнение к ИГКС или даже СГКС у детей в возрасте старше 5 лет. Он эффективнее плацебо, устраняет дневные и ночные симптомы и улучшает функцию лёгких, а поддерживающая терапия им обеспечивает защитный эффект при нагрузке. Добавление теофиллина у детей с тяжёлой астмой, позволяет улучшить контроль и снизить дозу ГКС. Предпочтение отдаётся препаратам замедленного высвобождения с изученным всасыванием и полной биодоступностью вне зависимости от приёма пищи (Теопек, Теотард). В настоящее время терапия производными ксантинов имеет вспомогательное значение, как метод купирования приступов при малой эффективности, или отсутствии других групп препаратов (GINA 2014 // www.ginasthma.org).

Ступенчатый подход к лечению

Ступень 1, легкая интермиттирующая БА.

У больных легкой интермиттирующей БА симптомы болезни появляются только при контакте с аллергеном или триггером. Если такового нет, симптомы болезни отсутствуют, а показатели функции легких находятся в пределах нормы. Интермиттирующую форму БА также диагностируют у больных с эпизодами БА физического усилия. Нечастые симптомы и не нарушенная функция легких являются основанием для того, чтобы не

рекомендовать при этой форме БА длительную терапию противовоспалительными препаратами. Больные нуждаются в лекарственной терапии в периоды обострения болезни.

В качестве средств неотложной помощи используют ингаляционные формы сальбутамола*.

Если у пациента необходимость в приеме ЛС появляется чаще 1 раза в неделю на протяжении более 3 месяцев, его следует расценивать как больного с легкой персистирующей БА. Дети с интермиттирующей БА, но с тяжелыми обострениями должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести.

Степень 2, легкая персистирующая БА. Препараты выбора у детей любого возраста -ИГК в низких дозах (беклометазон, флутиказон, будесонид)*. В качестве альтернативных препаратов для контроля БА рассматривают теофиллины замедленного высвобождения и кромоны. В случае сохранения симптомов болезни у пациента, начавшего лечение БА с использования теофиллина медленного высвобождения или кромонов, следует спустя 4 недели назначить ИГК.

Монотерапия другими препаратами (кроме ГК) менее эффективна для контроля воспаления при БА.

Исследование монотерапии бета-2-адрено-миметиками длительного действия у детей выявило некоторую эффективность этих препаратов, однако результаты исследований противоречивы. Применение антилейкотриеновых препаратов у детей с легкой персистирующей БА не изучалось. У больных с более тяжелыми формами заболевания препараты этой группы обладают умеренной эффективностью, поэтому их можно использовать у некоторых пациентов для контроля БА^o.

У детей старше 12 лет в качестве стартовой терапии может быть выбрана комбинация ИГК и длительно действующего бета-2-адреномиметика.

Как было показано в исследовании GOAL, такой подход способен обеспечить полный контроль БА у большего количества пациентов при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ИГК.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, пациенту должен быть доступен ингаляционный бета-2-адреномиметик быстрого действия для купирования симптомов при необходимости, однако частота его применения не должна превышать 3-4 раз в сутки. Применение симптоматических препаратов более 4 раз в сутки указывает на плохой контроль БА на данной схеме терапии, в таких случаях следует считать, что пациент имеет более тяжелую степень БА.

Ступень 3, среднетяжелая персистирующая БА. При среднетяжелой персистирующей БА симптомы возникают ежедневно в течение длительного времени или ночью, чаще 1 раза в неделю. Диагноз персистирующей БА средней тяжести ставят пациенту с исходным значением ПСВ до приема ЛС более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения и вариабельностью ПСВ от 20 до 30%. Если течение БА не удастся контролировать низкими дозами ИГК (ступень 2), то такую БА следует расценивать как персистирующую средней степени тяжести.

Больные со среднетяжелой персистирующей БА должны ежедневно принимать противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания. Препаратами выбора у детей старше 5 лет являются ИГК в низких/средних дозах и бета-2-адреномиметики длительного действия, а у детей младше 5 лет - ИГК в средних дозах. Лучше всего в качестве средств усиливающей терапии изучены ингаляционные бета-2-адреномиметики длительного действия⁵³. Кроме того, можно также применять теofilлин медленного высвобождения⁸ и антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст)⁸. Эффективность этих препаратов варьирует у отдельных пациентов, поэтому дополнительную терапию следует выбрать индивидуально.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, у пациента должен быть ингаляционный бета-2-адреномиметик быстрого действия, который он должен использовать при необходимости для купирования симптомов, но не чаще 3-4 раз в сутки.

Если контроля БА достичь не удается, следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

Ступень 4, тяжелая персистирующая БА. Терапией первого ряда при тяжелой персистирующей БА у детей является комбинация ИГК (флутиказон, будесонид) в высоких дозах и ингаляционных длительно действующих бета-2-адреномиметиков (салметерол, формотерол). С этой целью рекомендованы также препараты комбинированной терапии, так называемые фиксированные комбинации (флутиказон + салметерол, будесонид + формотерол). Дополнительное назначение бета-2-адреномиметика длительного действия к базисной терапии ИГК при неконтролируемом течении болезни дает больший клинический эффект, чем увеличение дозы ИГК в 2 раза и более*. Хотя ингаляционные бета-2-адреномиметики длительного действия лучше всего изучены и наиболее предпочтительны в качестве дополнительной терапии, однако можно использовать теofilлин медленного высвобождения, антилейкотриеновые

препараты⁸. В некоторых случаях на 2-4-й ступенях терапии может потребоваться применение короткого курса системных ГК для быстрого достижения контроля заболевания. По материалам Executive Summary of the NAEPP Expert Panel Report (2002), рекомендуемая доза пероральных ГК для короткого курса составляет 1 -2 мг/ кг/сут (по преднизолону) и не должна превышать 60 мг/сут. Длительное лечение перораль-ными ГК следует начинать в минимально возможных дозах, лучше всего в виде однократного приема утром для сведения к минимуму возможных побочных эффектов. При переводе больных пероральных ГК на ИГК необходимо наблюдать их на предмет развития симптомов надпочечниковой недостаточности. У больных, получающих комбинированную терапию, начать снижение объема лечения следует с уменьшения дозы ИГК примерно на 25% каждые 3 месяца. После того как доза ГК составит менее 800 мкг будесонида в сутки (для детей младше 12 лет) или эквивалента, следует отменить дополнительную терапию⁹. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

При тяжелой БА контроль над симптомами достигается далеко не всегда, в таком случае цель лечения заключается в получении наилучших возможных результатов.

В дополнение к базисной терапии используется бета-2-адреномиметик быстрого действия по потребности для облегчения симптомов, но желательнее не чаще 3-4 раз в сутки.

Ступенчатый подход лечения БА подразумевает увеличение уровня терапии при возрастании степени тяжести заболевания. Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести БА должна основываться на имеющихся клинических признаках и дозах ежедневно принимаемых ЛС. Например, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами легкой персистирующей БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. То есть при ступенчатом подходе к терапии переход на более высокую ступень показан в том случае, если контроля не удастся достичь или он теряется на фоне проводимой терапии, причем необходимо быть уверенным, что пациент правильно принимает препараты. Целью лечения является достижение контроля над болезнью с применением наименьшего количества препаратов.

Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей ступени лечения дает возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение. После того как контроль над заболеванием установлен и поддерживается в течение не менее 3 месяцев,

следует провести попытку уменьшения объема терапии (ступень вниз) и определить минимальное лечение, необходимое для сохранения контроля. Если контроль поддерживается не менее 3 месяцев, степень тяжести должна быть пересмотрена в соответствии с новым лечением.

Ступень 5. Варианты лечения для пятой ступени:

- Анти-IgE-терапия (Омализумаб): наиболее рекомендована для пациентов с тяжелой степенью аллергической астмы, не поддающейся контролю с помощью лечения на 4-й ступени.

- Лечение в зависимости от результатов микроскопии мокроты: для пациентов с постоянными симптомами и/или дающее частые обострения на высоких дозах ИГКС или ИГКС/ДДБА лечение может основываться на эозинофилии $>3\%$ в индуцированной мокроте. При тяжелой астме эта стратегия приводит к уменьшению обострений и/или назначению низких доз ИГКС через рот.

- Бронхиальная термопластика: может быть назначена при тяжелой астме у некоторых взрослых пациентов. Доказательств эффективности мало, и долгосрочные эффекты пока не выяснены.

Контроль ответа на терапию и ее коррекция осуществляются в течение 1-3 мес после начала лечения, далее каждые 3-12 мес и после обострения в течение недели.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Один из традиционных способов лечения бронхиальной астмы, влияющий на её иммунологическую природу. АСИТ обладает таким терапевтическим действием, которое распространяется на все этапы аллергического процесса и отсутствует у известных фармакологических препаратов. Действие АСИТ охватывает собственно иммунологическую фазу и приводит к переключению иммунного ответа с Th₂-типа на Th₁-тип, тормозит как раннюю, так и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, угнетает клеточную картину аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактивность. Проводится пациентам от 5 до 50 лет при экзогенной бронхиальной астме. Через определённые промежутки времени вводят подкожно аллерген, постепенно увеличивая дозу. Продолжительность курса — не менее 3 месяцев. Наиболее эффективна АСИТ с аллергенами домашней пыли малоэффективна. Допускается одновременное использование не более 3 видов аллергенов, вводимых с интервалом не менее 30 минут.

Кроме аллергенов для лечения бронхиальной астмы также используются введения гистаглобулина. В течение последнего десятилетия вводятся в практику назальный и сублингвальный способы введения аллергенов. К настоящему времени в России зарегистрировано несколько видов оральных аллергенов для проведения АСИТ (пыльца деревьев, грибы, клещи). (Аллерген-специфическая иммунотерапия, 2008; М. М. Маркатун. 2011).

Использование небулайзеров

При бронхиальной астме важным моментом в осуществлении успешной терапии является доставка лекарственного препарата к очагу воспаления в бронхах, чтобы добиться этого результата нужно получить аэрозоль заданной дисперсности. Для этого применяются специальные аппараты, называемые небулайзерами, по сути представляющие собой ингалятор, производящий аэрозоль с частицами заданного размера. Общий принцип работы аппарата состоит в создании мелкодисперсного аэрозоля введённого в него вещества, который за счёт малых размеров частиц проникнет глубоко в мелкие бронхи, которые преимущественно и страдают от обструкции.

В России наиболее распространены два типа небулайзеров — ультразвуковые и компрессорные. Каждый из них имеет как свои достоинства, так и недостатки.

Ультразвуковые, более компактные и малошумные, пригодны для ношения с собой, с их помощью можно вводить масляные растворы. Компрессорные за счёт воздушного насоса относительно велики, они требуют стационарного питания от сети переменного тока, за счёт работы того же компрессора довольно шумные, но они обладают немаловажным достоинством, с их помощью можно вводить суспензии, и они примерно на 40—50 % дешевле аналогичных ультразвуковых моделей (Небулайзерная терапия).

Немедикаментозное

Метод Бутейко — специально разработанный комплекс упражнений.

Сторонниками данного метода считается, что одна из причин, ведущих к развитию и усугублению симптомов бронхиальной астмы является снижение альвеолярной вентиляции углекислого газа. Основной задачей при лечении бронхиальной астмы с помощью дыхательной гимнастики Бутейко является постепенное повышение процентного содержания углекислого газа в воздухе лёгких, что позволяет за очень короткий срок уменьшить гиперсекрецию и отёк слизистой оболочки бронхов, снизить повышенный тонус гладких мышц стенки бронхов и тем самым уstra-

нить клинические проявления болезни. Метод включает применение дыхательных упражнений, направленных на уменьшение альвеолярной гипервентиляции и/или дозированную физическую нагрузку. Во время дыхательных упражнений пациенту предлагают с помощью различных дыхательных техник постепенно уменьшить глубину вдоха до нормы (А. Е. Новожилов, 2008).

Спелеотерапия (греч. *speleon* — пещера) — метод лечения длительным пребыванием в условиях своеобразного микроклимата естественных карстовых пещер, гротов, соляных копей, искусственно пройденных горных выработок металлических, соляных и калийных рудников.

Галотерапия (греч. *hals* — соль) метод лечения пребыванием в искусственно созданном микроклимате соляных пещер, где основным действующим фактором является высокодисперсный сухой солевой аэрозоль (галоаэрозоль).

Галотерапию широко применяют как в курортных, так и городских медицинских центрах. Аэрозоли солей тормозят размножение микрофлоры дыхательных путей, предотвращая развитие воспалительного процесса. Адаптация организма к специфическому микроклимату спелеокамеры сопровождается активацией симпатико-адреналовой системы, усилением выработки гормонов эндокринными органами. Увеличивается количество фагоцитирующих макрофагов и Т-лимфоцитов, уменьшается содержание иммуноглобулинов А, G и E, повышается лизоцимная активность сыворотки крови. У пациентов с бронхиальной астмой галотерапия способствует удлинению периода ремиссии и переходу пациента на более низкую степень тяжести, что влечёт за собой и возможность перехода к меньшим дозам и более щадящим средствам базисной медикаментозной терапии. (А. В Червинская, А.Я. Накатис, 2005).

Обучение пациента

Обучение пациента подразумевает установление партнерства между ним, его семьей и медицинским работником. Хорошее взаимопонимание очень важно как основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности)⁸. Пациентов необходимо обучить:

- избегать факторов риска;
- правильно принимать ЛС;
- различать ЛС для контроля заболевания и для купирования симптомов обострения;
- мониторингу симптомов заболевания, пикфлоуметрии (у детей старше 5 лет);

- распознавать признаки, предполагающие ухудшение БА, и предпринимать соответствующие действия;
- обратиться за медицинской помощью при необходимости.

Дальнейшее ведение

Персистирующую БА гораздо эффективнее контролировать с помощью длительной противовоспалительной терапии, чем лечением только симптомов обострения заболевания.

Существует два подхода для достижения контроля над БА.

1. Быстрое достижение контроля путем на чала лечения с более высокого уровня (например, короткий курс пероральных ГК и/или при менение более высоких доз ИГК в сочетании с бета-2-адреномиметиком длительного действия в дополнение к терапии, соответствующей степени тяжести БА у пациента).

2. Начало лечения со ступени, соответствующей степени тяжести заболевания с после дующим увеличением на ступень вверх при необходимости. Первый подход более предпочтителен. Ступень вверх («step up»), если контроль над заболеванием не достигнут.

Улучшение состояния должно наступить в течение месяца (обязательно нужно проверить технику ингаляции ребенка, комплаент-ность, исключить факторы риска).

Ступень вниз («step down»): если контроль над заболеванием сохраняется в течение 3 месяцев, уменьшение количество ЛС и их дозы (препаратов базисной терапии - приблизительно на 25%) в соответствии со ступенчатым подходом для достижения минимального объема лечения, необходимого для сохранения контроля. При комбинированной терапии снижение объема терапии должно начинаться с ИГК до достижения дозы, эквивалентной 500 мкг по беклометазону, затем может быть рассмотрена возможность отмены второго препарата комбинации.

Терапию необходимо пересматривать каждые 3-6 месяцев (если контроль БА достигнут). Дополнительными и крайне важными компонентами ведения пациентов с БА являются постоянный мониторинг симптомов и ПСВ с ведением дневника самоконтроля и разработка индивидуального плана действий.

Прогноз

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих признаков атопии и атопических заболеваний в семейном анамнезе, симптомы обычно исчезают в дошкольном возрасте, и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться

минимальные изменения функции легких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптомы будут сохраняться и в более позднем возрасте, невелика. У детей раннего возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижении взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистенции БА во взрослом возрасте.

Прогноз для жизни и трудоспособности при адекватной терапии условно благоприятный. Периоды ремиссии могут продолжаться в течение нескольких лет (Г. Б. Федосеев, М. А. Петрова, 2008).

Для того чтобы оценить, достигнут ли контроль над астмой, можно использовать Тест по контролю над астмой (АСТ). В России этот тест одобрен Российским респираторным обществом, Союзом педиатров России, Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. Тест разработан для регулярной оценки состояния, чтобы проверить, есть ли необходимость обратиться за консультацией к специалисту и изменить терапию. Существует как взрослый (с 12 лет), так и детский вариант Теста (с 4 до 11 лет). Представляет собой несколько вопросов в зависимости от ответа на которые начисляются баллы, их сумма указывает на уровень контроля заболевания (Тест по контролю над астмой, 2011).

Организация диспансерного наблюдения

В 80-х гг. XX столетия МЗ были изданы приказы по диспансеризации при различных заболеваниях, в том числе бронхиальной астме, определявшие основные правила ведения пациентов: частота и характер осмотра специалистами, оздоровительные мероприятия, длительность наблюдения и критерии снятия с учета. В настоящее время актуальность диспансеризации существенно возросла в связи с прогрессирующим ростом распространенности бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. В 2010 г. изданы приказы о порядке оказания медицинской помощи: приказ Минздравсоцразвития России от 4 февраля 2010 г. № 60н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с аллергическими заболеваниями и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами», и приказ Минздравсоцразвития России от 7 апреля 2010 г. № 222н «Порядок организации оказания медицинской помощи

больным с бронхо-легочными заболеваниями пульмонологического профиля» (см. приложение), в которых диспансеризация не нашла должного отражения. Согласованное мнение экспертов по диспансеризации детей с БА приводится в данном разделе.

Диспансерное наблюдение является одним из важных компонентов успешного лечения больного БА, которое проводят участковый педиатр (врач общей практики или семейный врач) и врач-специалист аллерголог и/или пульмонолог. В диспансеризации при необходимости участвуют и другие врачи-специалисты: отоларинголог, дерматолог, окулист, гастроэнтеролог, кардиолог, стоматолог, фтизиатр, медицинский психолог.

В диспансерном наблюдении нуждаются не только больные БА, но и дети, имеющие высокий риск формирования заболевания. В группу повышенного риска включаются дети с отягощенным аллергологическим анамнезом и имеющие проявления атопии (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек).

При диспансерном наблюдении осуществляется ежегодная оценка и переоценка тяжести БА и, при необходимости, коррекция терапии.

В задачи участкового педиатра входят:

- раннее выявление детей с БА;
- наблюдение детей с риском развития БА проводится в декретированные сроки: на первом году — ежемесячно первые 6 мес., затем в 9 и 12 мес., далее ежегодно;
- нередко начальные проявления БА протекают под маской респираторной инфекции, в связи с чем так называемые «часто болеющие дети» требуют углубленного обследования и направления к специалистам;
- контроль за детьми с БА осуществляется в соответствии с индивидуальным планом наблюдения: пациентов с легкой БА 1 раз в 12 мес., среднетяжелой и тяжелой БА — не реже 1 раза в 6 мес. (с исследованием ФВД);
- амбулаторное лечение БА проводится по показаниям или по рекомендации специалиста;

- оценка эффективности начальной противовоспалительной базисной терапии у детей со среднетяжелой и тяжелой БА проводится через 1 мес., далее при эффективности терапии — через 3–6 мес. При неэффективности необходима госпитализация в специализированный стационар;
- обязательный компонент — выявление и санация очагов хронической инфекции;
- отбор детей с БА для этапного лечения в местных санаториях, специализированных детских санаториях, в специализированных детских дошкольных учреждениях и оздоровительных лагерях;
- организация восстановительного комплексного лечения;
- оформление медицинских заключений для детей-инвалидов с тяжелой БА;
- советы по профориентации больного ребенка.

План диспансеризации детей с БА согласовывается с аллергологом и/или пульмонологом. При наличии сопутствующего аллергического ринита, атопического дерматита — с отоларингологом, дерматологом. При необходимости привлекаются другие специалисты: гастроэнтеролог, кардиолог, фтизиатр, окулист, стоматолог. Диспансерный осмотр специалистом проводится, при легкой и средней тяжести БА — 2 раза в год; при тяжелой — 4 раза в год.

В амбулаторных условиях основой профилактики обострений БА является разобщение больного с «виновными» и потенциальными триггерами. Перечень непереносимых аллергенов обязательно отражается на титульном листе истории развития больного ребенка. Учитывая особенность детей с атопией быстро расширять спектр сенсibilизации при контакте с высокоаллергенными воздействиями среды, необходимо ограничивать в диете и быту больных не только те аллергены, к которым выявлена сенсibilизация, но проводить весь комплекс мероприятий. Реализация этого возможна только при постоянном тесном контакте участкового педиатра с родителями.

Способствовать нарастанию уровня сенсibilизации и усугублять течение БА могут очаги хронической инфекции. Для своевременного выявления и санации очагов инфекции детей с БА в период ремиссии не реже 1 раза в 6 месяцев осматривают стоматолог и отоларинголог.

Этапы диспансерного наблюдения регистрируются в истории развития ребенка (форма 112), календарный план диспансеризации — в карте дис-

пансерного наблюдения (форма 30). В конце календарного года участковый педиатр оформляет в истории развития ребенка эпикриз, в котором отражает динамику течения БА (тяжесть, частоту обострений), проведенное лечение, его эффективность (контролируемость). С учетом этих данных составляется план диспансерного наблюдения на следующий год.

При диспансеризации у специалистов (аллерголог/ пульмонолог) уточняется или подтверждается диагноз БА (см. табл. 7.7); выясняется, выполняет ли в полном объеме пациент назначения врача и соблюдает ли он рекомендации по режиму. Необходимо просмотреть дневник пациента, график пикфлоуметрии за прошедший период и прокомментировать правильность их ведения и полученную информацию. Важно, чтобы пациент на визит приносил свой пикфлоуметр и ингаляционные формы лекарств для проверки техники выполнения ингаляций и маневра пикфлоуметрии. Оцениваются побочные эффекты и безопасность принимаемых препаратов. Проводится исследование ФВД с бронхолитическим тестом.

Отношения семьи и врача должны быть доверительными. Важно понять, осознает ли пациент (семья) смысл проводимого лечения, ориентируется ли в группах препаратов. Ответить на вопросы пациента. Пригласить его на занятия в астма-школу. В заключение приема врач дает подробные письменные рекомендации по режиму и терапии. Проверяет, понял ли пациент (семья), как правильно выполнять эти назначения. Определяет дату следующего посещения. Вся эта информация отражается в амбулаторной карте пациента.

Таблица 8.

Диспансерные группы у специалиста

Характеристика группы	Частота осмотра
БА	Легкая—1 раз в 6 мес. средней тяжести, тяжелая—1 раз в 3–6мес. В период проведения АСИТ
БА и АР	Не реже 1 раза в 6 мес. В период проведения АСИТ
БА и атопический дерматит	1 раз в 3–6 мес. В период подбора диеты—1 раз в 7–14 дней

Больные с БА получают рекомендации по элиминационным мероприятиям, базисной терапии; обучаются методам мониторингования течения заболевания (дневник пациента, пикфлоуметрия) и направляются для дис-

пансерного наблюдения к участковому педиатру. Участковый педиатр направляет больных с БА для аллергообследования (1 раз в год). Дети с установленным диагнозом находятся на диспансерном наблюдении, им проводится необходимое лечение, в том числе в условиях отделения восстановительной медицины или дневного стационара. Перевод детей с БА на обследование и лечение в специализированное отделение осуществляется с учетом течения болезни.

Диспансерное наблюдение пульмонологом /аллергологом:

- углубленное обследование ФВД, анализ показателей пикфлоуметрии;
- проведение аллергологического обследования;
- при выявленных причинно-значимых аллергенах проведение АСИТ (только аллерголог);
- назначение базисной терапии первичным больным БА с учетом тяжести болезни;
- при повторных визитах оценка эффективности терапии БА по клиническим данным, показателям ФВД) и пересмотр терапии по необходимости;
- наблюдение и проведение лечения сопутствующих АР, АД;
- рекомендации по элиминационным мероприятиям;
- направление на восстановительное лечение и санаторно-курортное лечение;
- рекомендация по оформлению инвалидности;
- рекомендации по занятиям спортом, дыхательной гимнастикой, профориентации;
- организовывать и проводить образовательные программы с учетом возраста.

Многообразие клинических вариантов, отличающихся по тяжести, ответу на проводимую терапию, сочетанию заболеваний, по социальному статусу и психологическому настрою семьи требует от врача дифференцированного индивидуального подхода в каждом случае.

Важным этапом диспансерного наблюдения и комплексной терапии детей с астмой является санаторно-курортное лечение. Больных направляют в санаторий в период ремиссии, после проведения аллергообследования и санации очагов инфекции.

Критерии эффективности диспансеризации:

- частота обострений астмы и их суммарная продолжительность;
- длительность и полнота ремиссии (полный контроль астмы);
- дни нетрудоспособности матери в связи с уходом за ребенком, дни пропущенных занятий в школе;
- количество дней, проведенных больным в стационаре за год;
- динамика показателей ФВД в период ремиссии.

Следует помнить, что длительная ремиссия БА не гарантирует от рецидива заболевания. При длительном отсутствии обострений БА целесообразно констатировать не выздоровление, а стойкую ремиссию и продолжить наблюдение детей этой группы в условиях педиатрического участка. На данном этапе диспансерного наблюдения в задачи участкового педиатра входит контроль стабильности ремиссии, ежегодное исследование ФВД.

После достижения 18 лет пациенты с БА передаются под наблюдение терапевта (врача подросткового кабинета) и в случае необходимости, пульмонолога/аллерголога. Для обеспечения преемственности диспансерного наблюдения участковый педиатр оформляют передаточный эпикриз. В эпикризе отражают анамнез жизни, этапы развития болезни, частоту госпитализаций, данные аллергообследования, количество курсов АСИТ. Указывают препараты, применяемые для купирования приступов, препараты, контролируемые астму, длительность и частоту их применения. Указывают динамику тяжести течения болезни и ее контро-

лируемость в разные возрастные периоды и на момент передачи пациента. Приводят данные ФВД.

Профессиональная ориентация

Врач, у которого подросток состоит на диспансерном учете, проводит врачебно-профессиональное консультирование. При астме не рекомендуются профессии, связанные с физическим перенапряжением, с воздействием неблагоприятных метеорологических факторов, ингаляционных и контактных аллергенов (шерсть, мех, медикаменты, химикаты, пыль). Способствовать прогрессированию заболевания может профессиональный контакт с веществами, оказывающими токсическое или механическое воздействие на органы дыхания (ингаляционные ирританты, цемент, лаки, краски, органические растворители и др.).

Среднее и высшее специальное образование рекомендуется по следующим специальностям: электромашиностроение, контрольно-измерительные приборы, связь, радиовещание и телевидение, экономика, математика, история, искусствоведение, здравоохранение, юриспруденция, гуманитарные и лингвистические направления.

Вакцинация детей, больных бронхиальной астмой

С современных позиций вакцинация детей с бронхиальной астмой занимает ведущее место в превентивной педиатрии. Обоснована необходимость обеспечения детей с заболеваниями респираторной системы своевременной безопасной вакцинацией в соответствии с календарем прививок, а также дополнительного введения в их индивидуальный график иммунопрофилактики прививок против пневмококковой и гемофильной тип В инфекций.

Целесообразно вакцинировать детей с бронхиальной астмой, ведущими триггерами обострения у которых являются респираторные инфекции. При этом необходимо соблюдать следующие моменты:

- иммунизация проводится у детей с бронхиальной астмой только в периоды ремиссии (в том числе и медикаментозной) длительностью не менее 4–8 нед.;

- при рецидивировании респираторной патологии верхних и/или нижних дыхательных путей, способствующей неконтролируемому течению

бронхиальной астмы, может быть индивидуально решен вопрос о целесообразности вакцинации пневмококковой инфекции (ПКИ7 или Пневмо-23), у детей раннего возраста групп риска — против гемофильной инфекции (АктХиб; Пентаксим или Хиберикс);

- иммунизации не подлежат дети во время обострения бронхиальной астмы независимо от степени тяжести;

- вакцинация всегда проводится на фоне базисной терапии основного заболевания;

- проблемным детям вакцинацию осуществляют в специализированном стационаре или в центрах (кабинете) иммунопрофилактики;

- дети, получающие специфическую аллерговакцинацию (АСИТ), могут быть вакцинированы только по строгим эпидемиологическим показаниям бесклеточной коклюшной вакциной или АДС, АДС-М, противополиомиелитной инактивированной вакциной через 2–4 нед. после введения очередной дозы аллергена с последующим продолжением АСИТ через 4–5 нед. после вакцинации.

При этом АСИТ необходимо продолжить с введения того разведения, которое использовалось перед вакцинацией. Кожные пробы с аллергенами могут быть поставлены за 10–15 дней до или через 1,5–2 мес. после введения вакцинных препаратов. При сочетании бронхиальной астмы с поллинозом вакцинацию детей нельзя проводить в период цветения растений — с апреля по октябрь.

Учитывая то, что острые респираторные инфекции являются наиважнейшими триггерами бронхиальной астмы, все мероприятия, направленные на профилактику ОРЗ у детей с бронхиальной астмой, часто болеющих ОРЗ, представляются перспективными. В комплекс мероприятий входят как общеукрепляющие мероприятия, закаливание и т. д., так и использование специальных топических поливакцинных препаратов, а также средств профилактики вирусных инфекций — индукторов эндогенных интерферонов. Использование комплекса этих мероприятий позволяет снизить частоту интеркуррентных острых респираторных заболеваний и обострений очагов хронической инфекции и тем самым способствует урежению обострений бронхиальной астмы.

Вместе с тем следует учитывать, что данных для оценки всех преимуществ и риска вакцинации у детей с бронхиальной астмой недостаточно, что требует разумной осторожности и проведения дальнейших исследований.

Немедикаментозные методы лечения

Немедикаментозные методы направлены в основном на устранение причинно-значимых внешних факторов и тренировку систем, обеспечивающих компенсацию биологических дефектов, что позволяет эффективно использовать их на ранних стадиях заболевания. Хорошо сочетаются с базисной терапией. Немедикаментозные методы позволяют уменьшить объем и длительность применения лекарственных препаратов. При правильно выбранных показаниях - не приводят к каким-либо осложнениям.

К ним относятся: диетотерапия, дыхательная гимнастика, лечебная физкультура, массаж и вибромассаж, спелеотерапия и горноклиматическое лечение, физиотерапия, бальнеотерапия, психотерапия.

Образовательные программы для пациентов с бронхиальной астмой и их родителей

Образовательные программы являются неотъемлемой частью комплексного лечения детей с бронхиальной астмой; целью проведения программ является развитие сотрудничества между врачом и пациентом, врачом и родителями. Особенностью таких программ в педиатрии является обязательная адаптация обучающих методов к восприятию группы пациентов с учетом их психомоторного развития и возрастных особенностей психологии.

Особую группу обучения составляют подростки с бронхиальной астмой. Существуют различные формы и методы обучения пациентов: индивидуальные и групповые методики, видеообучение, специализированные интернет-сайты, адаптированные программы для детей младшего возраста (сказкотерапия), тренинги с участием психологов. Одной из распространенных форм является Астма-школа.

В организации работы Астма-школ очень важна подготовка специалистов для проведения занятий, желателен предыдущий педагогический опыт и знание основ психологии, в том числе детского и подросткового возраста. Тематические курсы усовершенствования, дающие вра-

чам коммуникативные навыки работы с пациентами, проводимые с участием психологов,— оптимальный вариант подготовки специалистов для Астма-школ, что демонстрирует опыт подготовки врачей для методики «ПАРУС» (подробности на сайте <http://lech.mma.ru/child>).

Несмотря на разнообразие вариантов проведения Астма-школ по длительности и интенсивности обучения, программа для пациентов и родителей обязательно должна включать следующие темы:

- элементарные сведения об анатомии, физиологии дыхания, сущности заболевания;
- понимание бронхиальной астмы как хронического заболевания, а потому необходимости постоянного контроля и лечения;
- сведения об основных аллергенах и irritантах, принципах элиминационной терапии и аллерген-специфической иммунотерапии;
- самоконтроль состояния: симптомы и оценка пикфлоуметрии, навык измерения ЧСС, ЧД, заполнения дневника самонаблюдения;
- базовые знания об основных группах препаратов для лечения бронхиальной астмы, понятие базисной и симптоматической терапии;
- знакомство с основными видами средств ингаляционной доставки препаратов и освоение техники ингаляции;
- разбор алгоритмов действий при приступе и обострении бронхиальной астмы, планы самоконтроля в «системе цветových зон»;
- характеристика основных немедикаментозных методов лечения (различные методики дыхательных гимнастик, массажа, закаливания, физиолечения) как альтернативных и вспомогательных вариантов терапии;
- обучение родителей необходимым навыкам экстренной доврачебной помощи (устранение неблагоприятных факторов, водный режим, элементы релаксации, дыхательная гимнастика, психотерапевтические приемы; медикаментозное лечение, организационные вопросы);
- обсуждение вопросов социальной и психологической адаптации детей с бронхиальной астмой и профориентации.

Литература:

1. Астма (рус.). Всемирная организация здравоохранения
2. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Medlinks.ru. 2011
3. Барановская Т. В. Лечение обострений бронхиальной астмы. 2008.
4. Бейтуганова И. М., Чучалин А. Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма // РМЖ. — 1998. — Т. 6, № 17.
5. Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества // «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология». Издательский дом «Здоров'я України». — 2005. — № 1.
6. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
7. Княжеская Н. П., Потапова М. О. Глюкокортикостероидная терапия бронхиальной астмы // Consilium-Medicum. — 2003. — Т. 5, № 4.
8. Лолор Г.-младший, Тэшкин Д. Клиническая иммунология и аллергология. Глава 7. Бронхиальная астма. Официальный сайт иммунологической службы Тверской области. 2008.
9. Маркатун М. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергии и бронхиальной астме. Аллерголог.ру — Аллергия и Астма. 2008.
10. Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (четвертое издание, исправленное и дополненное).
11. Новожилов А. Е. Описание метода Бутейко. 2008.
12. Овчаренко С. И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение. — РМЖ, 2002. — Т. 10, № 17.
13. Оценка эффективности и безопасности применения в клинической практике препарата Фостер у больных бронхиальной астмой (Реферат). Consilium Medicum, том 12, № 11, стр. 67-71, ISSN 2075-1753.
14. Тест по контролю над астмой. 2011.
15. Терещенко С. Ю., Смирнов Н. А., Бычкова С. В., Буйнова С. Н., Голосова Т. Г., Петрова И. В. Эффективность различных режимов поддерживающей противовоспалительной терапии при лёгком/среднетяжёлом течении бронхиальной астмы у детей. Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования кадет (контролируемая астма у детей) // Аллергология. — 2006. — № 2.

16. Федосеев Г. Б. Классификация бронхиальной астмы. Вклад академика А. Д. Адо и профессора П. К. Булатова в формирование представления о бронхиальной астме.
17. Федосеев Г. Б., Петрова М. А. Бронхиальная астма. Современные представления. Мир Медицины. 2008.
18. Фещенко Ю. И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы.
19. Цой А. Н., Архипов В. В. Бронхиальная астма. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препарата. // *Consilium-Medicum*. — 2004. — Т. 6, № 10.
20. Червинская А. В., Накатис А.Я. Современные стандарты применения соляных пещер в реабилитационной и восстановительной медицине. Курортные ведомости. 2005 №.4(31) - С.48-49.
21. Черняк Б. А., Воржева И. И. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 10.
22. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. — 1985.
23. Asthma Pill As Effective As Inhalers And Easier To Use
24. GINA 2014 // www.ginasthma.org
25. Harold S. Nelson, MD; Scott T. Weiss, MD, MS; Eugene R. Bleeker, MD; Steven W. Yancey, MS; Paul M. Dorinsky, MD; the SMART Study Group The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial // *Chest*. — 2006.
26. M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley. Global Burden of Asthma. — 2003. — 20 с.
27. Pauwels R. A., Löfdahl C. G., Postma D. S., et al. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // *N Engl J Med*. — 1997; 337:1405—11.
28. Sontag S.J. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J. Clin. Gastroenterol*. 2000 Apr; 30 (3 Suppl): p. 9-30.
29. XOLAIR. Omalizumab for subcutaneous use, 2008

**ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА-ЮГРЫ**

**БУ ВО ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА-
ЮГРЫ «СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Кафедра детских болезней

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов, аспирантов по
специальности «Педиатрия»

Сургут 2015

Исследование функции внешнего дыхания в педиатрии: Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов, аспирантов /В.М. Олехнович, О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков, Я.В. Гирш, Л.Л. Катанасова, Е.С. Кузнецова, О.А. Герасимчик, А.Б. Гедрова/ Сургут. гос. ун-т ХМАО-Югры.-Сургут, 2015.- 49с.

В данном пособии рассмотрены вопросы исследования вентиляционной и других функций легких в свете последних достижений в области клинической физиологии дыхания в педиатрии.

Пособие составлено в соответствии с учебной программой, является углубленным дополнением к существующим руководствам по педиатрии для клинических ординаторов и аспирантов, кроме того, пособие может быть использовано в обучении слушателей ФПК, оно будет также полезно для практических врачей и врачей функциональной диагностики.

Рецензент:

А.А. Тепляков - к.м.н., доцент кафедры детских болезней МИ СурГУ.

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

Содержание

Введение	4
Основные сокращения и обозначения	5
Спирометрия	6
Анализ результатов спирографии	8
Пневмотахография и исследование кривой петли поток-объем	11
Пикфлуометрия	12
Основные синдромы нарушения функции внешнего дыхания:	15
Обструктивный	16
Рестриктивный	16
Пробы с бронходилататорами	17
Провокационные пробы	18
Бодиплетизмография	21
Диффузионная способность легких	24
Бронхофонография	27
КОС	30
Газотранспортная функция крови	33
Основные синдромы нарушения механики дыхания	41
Приложение	43
Литература	49

ВВЕДЕНИЕ

Методическое пособие «Исследование функции внешнего дыхания у детей» переработанное и дополненное новыми современными данными. Методы инструментального исследования ФВД являются обязательными для пациентов с бронхолегочной патологией, позволяют дополнять клиническую картину заболеваний объективной информацией, выявлять синдромы характерные для определенных нозологических форм, контролировать эффективность лечения, определять прогноз.

Наиболее распространенным на сегодняшний день является исследование вентиляционной функции легких. В настоящее время исследование ФВД производится в основном с помощью стационарных и переносных спирометров. Широкое распространение получили портативные приборы, не требующие электрического питания - пикфлоуметры. Пневмотахометр – простой прибор, все еще широко распространенный в лечебных учреждениях. Для мониторинга обструкции особенно удобны различные модификации «вентилометров» - портативных спирометров и спирографов, работающих на батарейках или аккумуляторах и измеряющих жизненную емкость легких наряду с несколькими показателями пробы форсированного выдоха. Такие приборы применимы и в диагностике, с их помощью можно проводить бронхолитические и провокационные пробы в отсутствие более дорогих и совершенных спирографов.

В педиатрическую практику широко внедряются новые высокоинформативные методы диагностики аппарата внешнего дыхания: бодиплетизмография, пневмотахография, исследование петли поток-объем, функциональные провокационные и фармакологические пробы, капнография, определение газового состава крови, исследование диффузионной способности легких, бронхофонография и др. При этом одни из них широко вошли в арсенал методов современного функционального исследования внешнего дыхания, в то время как другие внедряются в клиническую практику.

Для исследования функциональных возможностей легких в клинических условиях помимо диагностического оборудования необходимы квалифицированные специалисты в области функциональной диагностики, патофизиологии дыхания и, естественно, врачи, способные определять необходимость того или иного обследования и интерпретировать полученные данные.

Новые приборы, широко представленные на различных этапах медицинского обслуживания детей, позволяют сегодня определить нарушения внешнего дыхания. Однако не всегда настоящие и будущие пользователи представляют всю совокупность методов, с помощью которых можно оценить ФВД, и знакомы с их значением в диагностике.

Цель учебно-методического пособия - раскрыть диагностическую ценность исследования аппарата внешнего дыхания. При этом врачу, проводящему исследование ФВД у ребенка, важно понимать, что точность и достоверность исследования вентиляционной и других функций легких во многом будет зависеть, среди прочего, от его умения найти контакт и взаимопонимание с ребенком во время исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- \dot{V} - поток (объемная скорость) газа
- ERV - Expiratory reserve volume - резервный объем выдоха
- FEF $x\%$ - Forced expiratory flow = $V \max x\%$ *
- FEF/FIF $x\%$ - максимальная объемная скорость экспираторного/инспираторного потока при $x\%$ ЖЕЛ.
- FEV₁. Forced expiratory volume in 1 second (litres) - объем форсированного выдоха за 1 секунду
- FRC - Functional residual capacity - функциональная остаточная емкость легких
- FVC - - Vital capacity during forced full expiration (litres) - форсированная жизненная емкость легких FVC (ФЖЕЛ)
- Gaw - удельная проводимость бронхов (величина, обратная Raw)
- IC- Inspiratory capacity - дыхательный объем
- IRV - Inspiratory reserve volume - резервный объем вдоха
- ITGV - Intra thoracic gas volume - внутригрудной объем
- MIF – maximal inspiratory flow– то же для форсированного вдоха с обозначением точки измерения скорости на петле поток-объем.
- MMEF - средняя объемная скорость MMEF (СОС) - Middle maximum expiratory flow
- MVV- maximal voluntary ventilation- максимальная вентиляция легких за 1 минуту
- MEF- maximal expiratory flow – максимальная скорость выдоха; индексы 75, 50, 25, 75-25 обозначают точку измерения скорости на петле поток-объем (% форсированной жизненной емкости, остающейся не выдохнутой в легких на момент измерения).
- PEF - Peak expiratory flow rate (litres/minute)- пиковая (максимальная) объемная скорость выдоха
- PIF - Peak inspiratory flow rate (litres/minute) - максимальная (пиковая) скорость форсированного вдоха.
- R, Raw - Resistance airways- бронхиальное сопротивление или сопротивление дыхательных (воздухоносных) путей
- R_A) – аэродинамическое сопротивление дыхательных путей
- RV - Residual volume - остаточный объем легких
- TLC- Total lung capacity- общая емкость легких
- V - объем газа
- VC - Vital capacity - жизненная емкость легких

* два символа сокращения данных показателей

СПИРОМЕТРИЯ

Спирометрия – метод регистрации изменений объема легких во времени, с компьютерной обработкой сигналов, относительно несложный безопасный неинвазивный диагностический метод.

Методика спирометрии.

Наибольшее распространение получили приборы «открытого типа», в которых пациент дышит обычным комнатным воздухом. Основной частью таких приборов является пневмотахограф: трубка с небольшим сопротивлением, по обе стороны которого во время дыхания манометром регистрируется давление, зависящее от скорости воздушного потока.

Современные приборы обеспечивают автоматический анализ исследований по нескольким программам. В открытых спирометрах их обычно три: жизненной емкости, форсированной жизненной емкости и максимальной вентиляции (обозначение кнопок на панели приборов, соответственно, «VC», «FVC» и «MVV»). Анализ форсированного вдоха и выдоха FVC компьютер осуществляет на графике, представляющем зависимость объемной скорости и объема; график называют петлей поток-объем (рис. 1). Измеряются максимальный подъем в графике на оси скорости PEF и скорости в момент выдыхания 75%, 50% и 25% FVC.

Все объемы и скорости, определяемые при исследовании, анализируют приведенными к стандартным условиям 37°C температуры и 100% влажности при атмосферном давлении на момент измерения (так называемые условия BTPS); эта корректировка производится в современных приборах автоматически. Желательно проводить исследования в одно и то же время, - например, утром через 1,5-2 часа после завтрака.

Процедура спирометрии неинвазивна, безопасна, но требует сотрудничества с испытуемым. Исследование проводят в положении сидя, грудь и живот должны быть освобождены от стягивающей одежды (стоя FVC и VC на 1-2% выше, а лежа на 7-8% ниже; наклон шеи снижает PEF из-за увеличения аэродинамического сопротивления трахеи, максимальное разгибание, наоборот, PEF несколько увеличивает). Пациента присоединяют к прибору через загубник, который он берет в рот, нос зажимают клипсой.

Обязательна предварительная тренировка обследуемого ребенка, которая состоит в объяснении дыхательного маневра без подключения к спирометру. Дети, обследуемые впервые, лучше усваивают инструктаж, если наблюдают за больными, неоднократно участвовавшими в процедуре: они убеждаются в безболезненности, безопасности исследования, у них снимается чувство тревоги, появляется желание «вдохнуть и выдохнуть». Следует исключить все посторонние факторы, которые могут вызвать эмоциональное возбуждение (шум, присутствие посторонних лиц и т.д.).

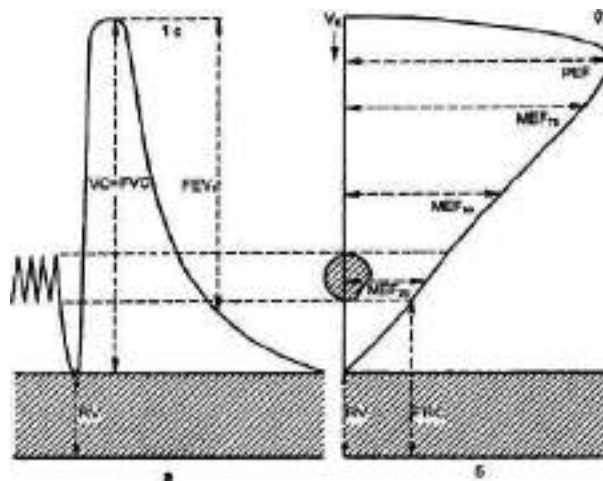


Рис.1. Форсированный выдох в отображении на спирограмме (а) и на графике поток—объем (б). Заштрихованный круг - цикл спокойного вдоха и выдоха. VC-жизненная емкость легких; FVC-форсированная жизненная емкость легких; FEV₁ - объем форсированного выдоха за 1 с; RV - остаточный объем; FRC — функциональная остаточная емкость; PEF — максимальная скорость форсированного выдоха; MEF₇₅, MEF₅₀, и MEF₂₅ -мгновенные скорости в момент выдыхания 75, 50 и 25% FVC. Ось объемной скорости - V_E, ось изменения объема – стрелка V_E.

Форсированный вдох и выдох. Перед форсированным вдохом и выдохом пациент должен несколько минут отдохнуть. Затем вновь одевают зажим, присоединяют к прибору, испытуемый делает максимально глубокий медленный выдох и тут же максимально глубокий форсированный вдох и сразу за ним форсированный максимально глубокий выдох. Данную пробу повторяют 3-4 раза.

Выбор пробы форсированного выдоха для анализа обычно делается по лучшей сумме объема FVC и объема форсированного выдоха за 1 сек FEV₁, причем значения FVC и FEV₁ в выбранной пробе не должны отличаться от таковых в трех повторных попытках более 5%, и если последнее недостижимо, выбирают лучшую из 8 проб.

Чтобы убедиться в правильности проведенного исследования, можно рассмотреть его не только в координатах объем-поток, но и объем-время – эту возможность предоставляет большинство современных спирометров, потому что в таком «традиционном» варианте видна длительность форсированного выдоха и крутизна начала.

Общепринятыми являются следующие правила: (1) на кривой поток-объем не должно быть артефактов (например, от покашливания), (2) кривая должна иметь «хороший старт».

Главные правила при проведении спирометрии относятся к форсированному выдоху: резкости его начала, длительности (3-6 сек) и воспроизводимости трех попыток по FVC и FEV₁ (± 5%). У детей, однако, эти правила не всегда строго выполняемы.

Приборы формулируют нарушения методики, например, следующим: «Неустойчивый старт» («Hesitating Start»), «Преждевременное окончание» («Premature Term»), «Слабое Усилие» («Weak Effort»), «Кашель?» («Cough?»), «Вдох>выдоха» («INH>EXH»), означающее, что объем вдоха существенно больше выдоха (или наоборот: «EXH>INH»); «Неподходяще» («No Match») - о разнице по FVC и FEV₁ между пробами более 5%.

Спирометрическая диагностика количественно оценивает обструктивные и рестриктивные нарушения, а также гиперинфляцию (эмфизему), развивающуюся чаще всего вторично вследствие обструкции бронхов. Типичные изменения спирометрических показателей при обструктивном и рестриктивном синдромах

представлены в приложении 1. Сердечно-сосудистые и любые тяжелые заболевания также ведут к снижению проб с глубоким вдохом и выдохом, хотя, конечно, наиболее резко изменяются показатели при поражении легких. Особое влияние на показатели ФВД оказывают патологические состояния верхних дыхательных путей, такие заболевания как ринит, гайморит, синуситы, назофарингит и др. ведут к значительному искажению показателей, отражающих респираторные функции.

На результаты функциональных проб сильнее всего влияют медикаменты, воздействующие на симпатическую и парасимпатическую нервную систему, а также курение, кофе и крепкий чай перед исследованием; подробнее об этом в разделе «Провокационные пробы».

Анализ результатов спирометрии

Функциональные исследования показывают:

- 1) какие показатели отклонены от должных и на сколько;
- 2) каким изменениям соответствуют найденные отклонения: обструкция, рестрикция, бронхоспазм, коллапс бронхов, фиброз, эмфизема, ослабление силы дыхательной мускулатуры;
- 3) степень нарушений, резервы функции и динамику.

Клинициста также интересует диагноз и эффективность лечения. Многие вопросы может решить совместное обсуждение врача функциональной диагностики и педиатра или специалиста (пульмонолога, аллерголога).

Лучше всего оценивается обструкция по снижению скоростей форсированного выдоха при условии, что его объем (FVC) близок норме. При повышенном FVC порядка 130% должной следует делать пробу с «субмаксимальным» усилием, т.е. с FVC близкой 100%. Если же FVC ниже 80% должной, то скорости форсированного выдоха у детей нередко повышаются, - когда выдох короткий и потому неполный, но последнее бывает не только от неправильной методики, но, по-видимому, и от бронхиального коллапса. На практике рестрикция, сопровождающаяся снижением FVC (и VC) маскирует обструкцию, и, например, при хронических бронхолегочных процессах или кифосколиозе (ригидной грудной клетке). Клинически манифестная бронхиальная астма может не сопровождаться снижением скоростных показателей, и присутствие бронхоспазма тогда доказывается пробой с бронхолитиком, динамическим наблюдением, а также провокационными пробами.

Нормативы (должны) показатели получаемые при спирометрии коррелируют с ростом, возрастом и полом, их представляют в виде регрессионных уравнений, которые вводят в электронную память прибора, который печатает отчет после проведенного исследования в абсолютных величинах и в процентах отклонения каждого из показателей от должествующей нормы. В современные спирометры вводится несколько нормативов на выбор. В настоящее время в Европе распространены нормативы Европейского общества угля и стали ECCS. В отечественные приборы закладываются нормативы Р.Ф. Клемента для взрослых и И.Е.Ширяевой и соавт. для детей. Чаще пользуются нормативами Knudsen; в них учтены рост, пол, возраст и даны отдельные уравнения до 11 лет и старше 11-12 лет, что теоретически обосновано, поскольку в пубертатном возрасте происходит ускорение роста. Упрощенно за нижнюю границу нормы можно принять 80% для VC, FVC, FEV₁, MMV, 70% для PEF и MEF₇₅₋₂₅, 70% для MEF₇₅ и MEF₅₀, 60% для MEF₂₅ и нормой считать приблизительно 80-120% для FRC, 70-140% для RV, 80-120% для TLC.

Основные показатели, анализируемые при спирометрии:

- ДО (V_T, tidal volume), дыхательный объем или глубина дыхания; л.

- МОД (MV, minute volume), минутный объем дыхания, равный произведению двух предыдущих показателей; л/мин.
- ЖЕЛ (VC, vital capacity), жизненная емкость легких; л. Максимальное количество воздуха, выдыхаемое после максимально глубокого вдоха.
- ФЖЕЛ (FVC, forced vital capacity) , форсированная жизненная емкость легких; л. Обозначают также FEV - forced expiratory volume. Максимальное количество воздуха, выдыхаемое форсированно после максимально глубокого вдоха.
- VC и FVC – важнейшие показатели. Их увеличение происходит при физических тренировках, уменьшение - при ослаблении дыхательной мускулатуры и рестрикции (то есть уменьшении растяжимости легких и грудной клетки), при уменьшении легочной поверхности и застойных явлениях в малом кругу, а также - в особенности FVC - при эмфиземе и обструкции.
- ФЖЕЛ₁(FEV₁, forced expiratory volume per 1 second) , форсированная жизненная емкость за 1 сек; л. Объем FVC, выдыхаемый за 1 сек. В пробе форсированного выдоха второй по важности показатель после FVC, и оценка динамики обструкции, например, прослеживается на основании прежде всего этих двух показателей. Снижается при обструкции и возрастает при рестрикции, если при этом FVC не резко снижена. В большинстве спирометров подсчитывается также FVC_{0,5}, то есть объем, выдыхаемый за 0,5 сек, и данный показатель у детей, по-видимому, чувствительнее, чем FEV₁, в отношении диагностики обструкции, однако нормативы его плохо разработаны и при анализе он используется мало.
- Индекс Тиффно: $\frac{FEV_1 \times 100\%}{VC}$
- Индекс Генслера: $\frac{FEV_1 \times 100\%}{FVC}$.

Показатели близки, они снижаются при обструкции, увеличиваются при рестрикции. Индекс Генслера менее чувствителен в отношении диагностики обструкции, но им пользуются гораздо чаще потому, что он измеряется в одной и той же пробе FVC, тогда как для подсчета классического индекса Тиффно требуется дополнительное измерение VC. Соответственно, погрешности индекса Генслера вдвое меньше, чем Тиффно. У здоровых детей величина индексов находится в пределах 83-86%, независимо от пола, возраста и антропометрии. Существенным считают снижение ниже 70%.

- ПСВ (PEF (PEFR), peak expiratory flow) , пиковая скорость форсированного выдоха; л/с или л/мин. Снижение указывает на обструкцию дыхательных путей. При преимущественном снижении данного показателя, по сравнению со скоростями второй половины выдоха, можно предполагать сужение верхних дыхательных путей (до долевых бронхов) или ослабление усилия, создаваемого при выполнении пробы. Популярность данного показателя связана с тем, что его измеряет простой портативный пикфлоуметр, и на основании резкого падения PEF, в частности, квалифицируется тяжелое обострение астмы.
- МСВ₇₅₋₂₅ (MEF₇₅₋₂₅, maximal expiratory flow) , максимальная скорость выдоха (обозначаемая также СОС₂₅₋₇₅, средняя объемная скорость, или МОС₂₅₋₇₅, максимальная объемная скорость или мгновенная объемная скорость) на участке выдыхания 75-25% FVC, если отчитывать от объема остающегося в легких в процессе выдоха, и 25-75% FVC, если считать по % выдохнутого легочного объема; л/с (рис. 1). Снижение указывает на обструкцию преимущественно центральных бронхов (то есть порядка 5-7-й генерации).
- МСВ или МОС₇₅, МОС₅₀ , максимальные скорости (МОС₂₅MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅) при выдыхании соответствующего % FVC; л/с. Снижение наблюдается при обструкции, причем снижение начальной скорости MEF₇₅ (и PEF) связывают с сужением крупных бронхов (выше 6-7 генерации), а конечной MEF₂₅ - с обструкцией периферических бронхов (9-10 генерации и ниже). У

детей моложе 12 лет такая топическая диагностика обструкции менее надежна, чем в старшем возрасте.

Часто обозначение MEF заменяют на FEF, forced expiratory flow. Скорость MEF₇₅ обозначают FEF₂₅, а конечную MEF₂₅ как FEF₇₅. Скорость при выдыхании 75-25% FVC при этом обозначают FEF₂₅₋₇₅ или MMEF, maximal mid-expiratory flow.

- ПСВд (PIF, peak inspiratory flow) , пиковая скорость форсированного вдоха; л/с. Снижение указывает на обструкцию на вдохе или на ослабление усилия, создаваемого инспираторной дыхательной мускулатурой. Сходный показатель измеряет пневмотахометр.
- ПСВ/ПСВд (PEF/PIF) , отношение пиковых скоростей выдоха и вдоха. Характеризует отношение обструкции выдоха и вдоха. Снижение показателя, то есть преимущественное снижение PEF, указывает на возможность коллабирования бронхов, что типично для бронхиальной астмы. Превышение PIF над PEF на фоне рестрикции может быть признаком ригидности бронхов и перибронхиального склероза.
- Петля поток-объем дает наглядное представление о максимальных скоростях пробы FVC.
- МВЛ (MVV, maximal voluntary ventilation, MBC, maximal breathing capacity) , максимальная вентиляция легких; л/мин. Характеризует предельные возможности аппарата дыхания, зависящие как от механических свойств легких, так и от готовности выполнять пробу в связи с общей тренированностью. MVV помогает распознать симуляцию легочного заболевания: кривая тогда, как правило, равномерная с небольшой глубиной. Существенным является отклонение примерно более 20%.
- ФОЕ (FRC, functional residual capacity) , функциональная остаточная емкость; л. Объем легких после спокойного выдоха. Увеличивается при гиперинфляции (эмфиземе), что рассматривается иногда в качестве симптома обструкции мелких бронхов. Уменьшается при рестрикции, ателектазах и отеке легкого.
- ОО (RV, residual volume) , остаточный объем; л. Объем легких после максимального выдоха. Изменяется при тех же нарушениях, что и предыдущий показатель, но часто увеличен из-за недостаточно глубокого выдоха вследствие плохого сотрудничества ребенка при выполнении пробы. Должная средняя в л равна 1,3 x рост в м – 1,10 /.
- ОЕЛ (TLC, total lung capacity) , общая емкость легких; л. Объем легких на высоте максимального вдоха. Увеличивается при гиперинфляции (эмфиземе) за счет увеличения FRC (а также при росте VC, что является положительным), снижается при рестрикции.

Оценка результатов спирометрического исследования ребенка имеет целью установить тип нарушений вентиляционной функции и определить степень этих нарушений. Принято различать три основных типа нарушений: обструктивный, рестриктивный (ограничительный) и смешанный тип вентиляционных расстройств.

Подробное описание патофизиологических и диагностических критериев данных нарушений представлены в отдельной главе и в таблице (см. приложение 1) .

При сопоставлении клинических данных и результатов спирометрического исследования надо всегда помнить, что последнее, если оно проведено однократно, является отражением тех изменений, которые имели место в момент исследования. Функциональное состояние меняется иногда быстро и резко (например, при бронхиальной астме). Следовательно, сопоставление результатов функциональных исследований внешнего (легочного) дыхания с клиническими данными правомерно только в том случае, если они получены одновременно. Кроме того, только на основании клиники нельзя судить о полноте ремиссии заболевания необходимо учитывать и результаты функционального обследования. Поэтому понятно большое значение, которое приобретают повторные спирометрические исследования.

ПНЕВМОТАХОГРАФИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ КРИВОЙ ПЕТЛИ ПОТОК-ОБЪЕМ

Пневмотахография (ПТГ) – метод графической регистрации потока (объемной скорости движения воздуха) при выполнении определенных маневров. Наиболее информативна и наглядна пневмотахограмма форсированного выдоха, когда повышается внутригрудное давление и лучше выявляются обструктивные нарушения. Т.о., проводится проба ФЖЕЛ, и в результаты представляются в координатах поток-объем – кривая петли поток-объем (КПО). Исследование проводят с помощью автоматического пневмотахографа или специальной программы в структуре диагностических комплексов для исследования функций аппарата внешнего дыхания. Их использование позволяет определять большое количество параметров КПО. Однако наиболее часто используются показатели потоков на уровне 25, 50, 75% ФЖЕЛ и пиковую скорость выдоха. Обозначаются они соответственно МОС25 % (V_{max25} %), МОС50 % (V_{max50} %), МОС75 % (V_{max75} %) и ПОС (PEF). По величине скорости в этих точках (рис. 1) косвенно судили о проходимости крупных, средних, мелких бронхов.

До недавнего времени имелось представление о том, что показатели потока в начале форсированного выдоха определяются проходимостью крупных проксимальных бронхов, а по мере дальнейшего выдоха – проходимость все более дистальных отделов бронхиального дерева. Таким образом, пытались оценить уровень (локализацию) бронхиальной обструкции. Однако последующие исследования не подтвердили такого предположения, и сегодня от определения уровня бронхиальной обструкции только на основании показателя КПО отказались.

Более справедливо, по-видимому, говорить о начальной стадии бронхиальной обструкции (доклинической её стадии) в случае снижения только показателей дистальной части КПО при условии неизменной величины ОФВ1 и индекса Тиффно. Если же снижены все показатели КПО, а также ОФВ1 и индекс Тиффно, то следует думать о выраженной обструкции.

Так же, как и при спирографии, при проведении ПТГ необходимо следить за качеством выполнения пробы ребенком, т.к. форма КПО подвержена значительным вариациям. Наиболее вариабильны показатели потока в начале форсированного выдоха, более стабильны показатели средней части КПО на участке выдоха 75 – 25% ФЖЕЛ.

Однако метод пневмотахографии несет в себе ряд неизбежных существенных недостатков. Это, прежде всего, необходимость выполнения форсированного маневра ФЖЕЛ. Некачественное выполнение пробы (в частности, по субъективным причинам) существенно искажает результаты и, соответственно, их клиническую оценку. Иногда выполнение маневра ФЖЕЛ невозможно, ибо оно усугубляет состояние больного (например, в период обострения бронхиальной астмы), оно может быть затруднено у маленьких детей или у пациентов в тяжелом состоянии. Все это заставляет искать другие методические подходы к оценке вентиляционной функции легких. Такие задачи решают методы оценки механики дыхания.

ПИКФЛУОМЕТРИЯ

Пикфлоуметрия – это измерение с помощью портативного аппарата (пикфлоуметра) пиковой скорости выдоха (ПСВ), которая отражает проходимость бронхиального дерева (1). Пикфлоуметрия в сочетании с клиническими и другими функциональными методами (спирография, бодиплетизмография) применяется для оценки тяжести как заболевания в целом, так и степени тяжести его обострения, главным образом – при бронхиальной астме (2, 3). В сравнении с указанными выше другими функциональными методами исследования, позволяющими более полно охарактеризовать состояние функций внешнего дыхания, пикфлоуметрия вследствие

простоты её выполнения обеспечивает возможность ежедневного мониторинга проходимости бронхиального дерева, в том числе – в домашних условиях. Пикфлоуметрия является объективным методом оценки назначенной врачом терапии (в т. ч. - ингаляционной) и позволяет диагностировать нарушение бронхиальной проходимости в начале обострения заболевания, например, бронхиальной астмы, когда ещё нет явных клинических симптомов бронхообструкции, с целью своевременной терапевтической коррекции. Пикфлоуметрия является основным объективным методом контроля над симптомами бронхиальной астмы (3).

Для измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) могут применяться различные виды пикфлоуметров (механические, электронные). Пикфлоуметрия применяется у детей с 5-6 летнего возраста. Важным является необходимость обучения ребёнка форсированному выдоху для правильного выполнения этой методики. С этой целью могут использоваться детские пикфлоуметры в виде игрушки, стимулирующие достижение должных показателей ПСВ с помощью специальных насадок. Измерение ПСВ обычно проводят два раза в сутки (утром после пробуждения и вечером, спустя 10-12 часов) в одно и то же время до приёма лекарственных средств, в том числе – ингаляций. При каждом измерении желательнее сделать 3 попытки форсированного выдоха в мундштук пикфлоуметра и учитывать при этом максимальный результат. Записываются при этом цифровые значения или регистрируют графическое изображение результатов.

Обычно нормальные значения ПСВ характеризуются довольно широким диапазоном, особенно у детей. Поэтому определение должной ПСВ (лучшее значение, которое целесообразно достичь) является первым этапом проведения пикфлоуметрии. Должное значение ПСВ определяется по номограмме, либо по таблице должных величин, как правило, в зависимости от возраста, массы тела и роста ребенка. У детей чаще всего применяются нормативы ПСВ Г. Полгара и В. Промедхата, учитывающие рост ребёнка (таблица 1).

Таблица 1.

Должные значения ПСВ в зависимости от роста (л/мин) *

рост	109	112	114	117	119	122	124	127	130	132	135	137
ПСВ	147	160	173	187	200	214	227	240	254	267	280	293
рост	140	142	145	147	150	152	155	158	160	163	165	167
ПСВ	307	320	334	347	360	373	387	400	413	427	440	454

* Должные значения ПСВ в зависимости от роста (л/мин) указаны по Polger G., Promedhat V. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques Standards. Philadelphia Pa; W.B. Saunders Company, 1971.

Фактическая ПСВ сравнивается с должной величиной и определяется в процентах по формуле: ПСВ факт. / ПСВ долж. X 100%. Этот показатель характеризует проходимость бронхиального дерева в % по отношению к норме.

Важным является также определение variability значений ПСВ. Суточная variability определяется по формуле: (ПСВутр. – ПСВвеч.) X 100% / ½(ПСВутр. + ПСВвеч.); недельная variability: (ПСВутр. макс. – ПСВвеч. мин.) X 100% / ½(ПСВ утр. макс. + ПСВ веч. мин.). Variability ПСВ характеризует лабильность бронхомоторного тонуса, увеличение этого показателя более 20% свидетельствует об отсутствии стабильности состояния и недостаточном контроле заболевания.

Поскольку ухудшение показателей пикфлоуметрии является ранним предиктором клинического обострения, дети и их родители должны быть хорошо обучены не только методике выполнения, но и оценке результатов исследования. Чтобы помочь им контролировать заболевание, сопровождающееся бронхиальной обструкцией, например, бронхиальную астму, необходимо знать оценочные границы значений ПСВ по результатам лечения по зонам графика пикфлоуметрии. Так, если показатели ПСВ находятся в «зеленой» зоне (нормальные показатели: ≥80% от долж.),

то это означает, что заболевание протекает стабильно, изменений терапии не требуется. Показатели ПСВ в «желтой» зоне (умеренно снижены: $\geq 60\%$ от долж.) свидетельствуют об имеющихся проявлениях обструкции и необходимости обратиться к врачу для коррекции терапии в течение ближайших трех дней. Показатели ПСВ в «красной» зоне (резкое снижение показателей: $< 60\%$ от долж.) диктуют необходимость немедленного обращения к врачу для срочной коррекции терапии. Пациент должен также знать, что увеличение суточной или недельной вариабельности ПСВ более 20% также свидетельствует о необходимости коррекции терапии.

Новым направлением в использовании пикфлоуметрии является мониторинг обратимости бронхиальной обструкции. В отличие от спирографии, с помощью которой проводят лишь разовые бронходилатационные тесты, пикфлоуметрия позволяет мониторировать обратимость бронхиальной обструкции у больного, получающего ингаляции бронхолитиков, благодаря возможности ежедневно выполнять исследование, в том числе – в домашних условиях. Это позволяет исследовать динамику обратимости бронхиальной обструкции, что наиболее актуально при бронхиальной астме, поскольку обратимость обструкции бронхов является важным звеном патогенеза и функциональным критерием данного заболевания (4, 5, 6).

Такой подход позволяет в первую очередь определить наличие потребности в регулярной бронхолитической терапии или отсутствие таковой (6, 7). Длительное наблюдение за больными, получающими комбинированную терапию бронхиальной астмы (противовоспалительную и бронхолитическую) при выполнении ими ежедневно 2 раза в день пикфлоуметрии до и через 30 минут после ингаляции бронхолитика («парная» пикфлоуметрия) позволило установить, что у части пациентов на фоне комбинированной терапии происходит уменьшение обратимости обструкции до такой степени, что исходные показатели ПСВ соответствуют норме, а проба с бронхолитиком оказывается отрицательной ($\Delta\text{ПСВ} < 13\%$) – 1-й тип «парной» кривой (рис. 2). Отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальных исходных значениях ПСВ следует рассматривать как объективный критерий отсутствия потребности в постоянных ингаляциях бронхолитика, а значит – возможности перевода больного на противовоспалительную монотерапию. При этом доказано, что для достижения стойкой клинико-функциональной ремиссии необходимо, чтобы указанные выше пикфлоуметрические особенности регистрировались не менее одного месяца (6, 7). Не следует забывать, что эти функциональные особенности должны сочетаться с отсутствием каких-либо симптомов заболевания. Напротив, регистрация положительной пробы с бронхолитиком (низкий исходный уровень ПСВ, восстановление ПСВ до нормы после бронхолитика – 2-й тип «парных» кривых – рис. 3) свидетельствует о наличии потребности в нём, т.е. необходимости продолжения комбинированной терапии. Практика показывает, что для заключения о наличии или отсутствии потребности в бронхолитике при осуществлении пикфлоуметрии достаточно 1-2 раза в неделю проводить в домашних условиях исследование ПСВ до и после ингаляции бронхолитика.

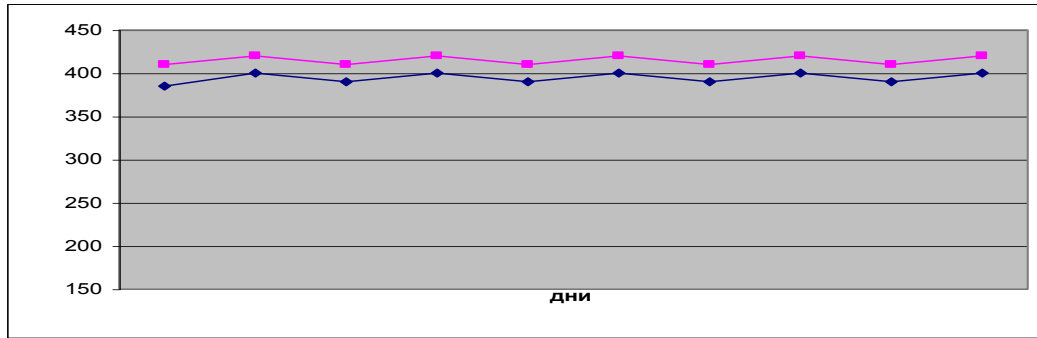


Рис. 2. Фрагмент «парной» ПФМ-кривой ребёнка 13 лет с лёгкой персистирующей БА в периоде достижения контролируемого состояния на фоне терапии «флютиказон + сальметерол» (по 50 + 25 мкг, соответственно, 2 раза в сутки), назначенной после очередного обострения и установленной изначально среднетяжёлой БА. Рост 160 см, должные значения ПСВ – 413 л/мин (100% от нормы) – 330 л/мин (80 % от нормы). Фактические исходные значения ПСВ – 385 – 400 л/мин (93 – 97% от нормы). Суточные колебания ПСВ – 4-9%. Δ ПСВ = 5,0 – 6,5 %.

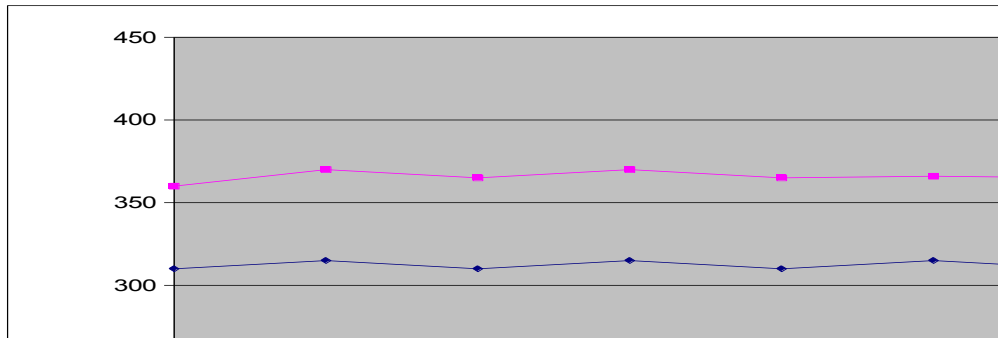


Рис. 3. Фрагмент «парной» ПФМ-кривой ребёнка 12 лет в периоде достижения контролируемого состояния при среднетяжёлой БА на фоне терапии «флютиказон + сальметерол» (по 125 + 25 мкг, соответственно, 2 раза в сутки). Рост 148 см, должные значения ПСВ – 350 л/мин (100% от нормы) – 280 л/мин (80 % от нормы). Фактические исходные значения ПСВ – 300 – 315 л/мин (86 – 90% от нормы). Суточные колебания ПСВ – 2-5%. Δ ПСВ = 16-20%.

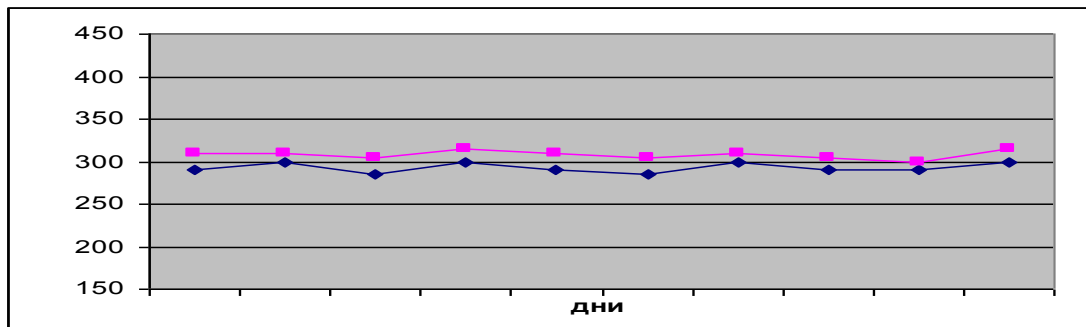


Рис.4. Фрагмент «парной» пикфлоуметрической кривой ребёнка 13 лет с тяжёлой БА в периоде ремиссии на фоне терапии «флютиказон + сальметерол» (по 500 + 50 мкг, соответственно, 2 раза в сутки). Рост 155 см, должные значения ПСВ – 387 л/мин (100% от нормы) – 310 л/мин (80 % от нормы). Фактические исходные значения ПСВ – 285 – 300 л/мин (74 – 78% от нормы). Суточные колебания ПСВ – 5-9%. Δ ПСВ = 7,0 – 9,5%.

Применение «парной пикфлоуметрии позволяет также объективизировать степень тяжести бронхиальной астмы. Регистрация на фоне проведения комбинированной базисной терапии 1-го типа «парной» кривой (рис. 2) характерно для лёгких форм

астмы (интермиттирующей и персистирующей), 2-го типа – среднетяжёлой (рис. 3), отсутствие полной обратимости при низких исходных значениях ПСВ и отсутствие восстановления ПСВ до нормы (3-й тип «парной» кривой, рис. 4) – тяжёлой степени заболевания (8, 9). Применение «парной» пикфлоуметрии, в сравнении с классической, позволяет повысить уровень контроля за заболеванием и качество жизни, уменьшить число обострений (10).

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Обструктивный, рестриктивный и смешанный типы вентиляционных расстройств

Для осуществления эффективной (результативной) легочной вентиляции необходимо два условия: беспрепятственное прохождение воздуха по бронхиальному дереву до респираторного отдела (альвеол); наличие достаточного количества альвеол, способных к газообмену, и адекватное увеличение их объема при дыхании, т.е. наличие достаточной площади, через которую происходит газообмен.

Соответственно этому выделяют два типа вентиляционной недостаточности: *обструктивная* - связанная с нарушением прохождения воздуха по бронхам (повышение аэродинамического сопротивления в бронхах);

рестриктивная (ограничительная) - связанная либо с уменьшением суммарной площади газообмена, либо со снижением способности легочной ткани к растяжению при дыхании (как правило, эти две причины взаимосвязаны).

В реальных условиях при заболевании органов дыхания имеется сочетание и обструктивных, и рестриктивных нарушений, т.е. имеет место смешанная вентиляционная недостаточность, однако одна из форм может преобладать. Выделение этих форм помогает понять ведущий механизм вентиляционной недостаточности и назначить патогенетически обоснованное лечение.

Обструктивные нарушения ФВД

Обструкция дыхательных путей может быть вызвана сужением их просвета слизью, инородным телом, отеком, спазмом, сдавлением извне или коллапсированием, то есть сближением стенок и перегибом бронхов.

Признак обструкции - снижение скорости форсированного выдоха и вдоха, FEV_1 , FIV_1 , MVV , а также VC и FVC , понижение индексов Тиффно и Генслера, увеличение MTT , RV , FRC . На графике поток-объем бронхиальную обструкцию наиболее удобно диагностировать по снижению MEF_{50} или MEF_{75-25} , эти показатели чувствительны и достаточно специфичны.

При астме PEF и MEF_{75} часто снижаются резче, чем MEF_{75-25} и MEF_{50} , но на них хуже ориентироваться, поскольку они в большей степени снижаются также от ослабленного усилия.

Нижней границей нормы принимаются 80% FVC , 81% FEV_1 , 71% PEF , 74% MEF_{75} , 72% MEF_{50} , 62% MEF_{25} ,

умеренная обструкция – 79-65% FVC , 80-66% FEV_1 , 70-74% PEF , 73-51% MEF_{75} , 71-48% MEF_{50} , 61-27% MEF_{25} ,

значительная обструкция – снижение ниже 65% FVC , 66% FEV_1 , 47% PEF , 51% MEF_{75} , 48% MEF_{50} , 27% MEF_{25} .

Все классификации степеней обструкции и вообще функциональных нарушений всегда приближительны, подобно таковым для клинической тяжести

больных. Можно делить на степени – «умеренная» и «значительная» или с подразделениями «нижняя граница нормы», «небольшая обструкция», «крайне тяжелая» и др.. О «риске обструкции» допустимо говорить, когда основные анализируемые показатели, характеризующие обструкцию, находятся на нижней границе нормы и лишь один из них (часто конечная скорость MEF_{25}) несколько ниже нормы. При этом может иметь место «скрытая обструкция», диагностируемая пробой с бронхолитиком.

Спирографическая оценка обструкции на практике эффективней других существующих методов. Тем не менее, с уменьшением FVC ниже 80% или с увеличением FVC более 110% должной эта оценка менее корректна.

Диагноз рестрикции

Рестрикция, по общепринятым определениям, - ухудшение растяжения легких и грудной клетки вследствие инфильтрации легочной ткани, фиброза, плевральных спаек, ригидности стенок грудной клетки. Растяжимость легочной ткани можно измерить сложной методикой внутрипищеводной манометрии

«Статическая» рестрикция из-за ригидности легочной ткани характерна для пневмоний, особенно хронических, для отека легких, болезни Хамман-Рича, легочного синдрома при коллагенозах, пневмокониозов (антракоз, силикоз), дистресс-синдрома. При астматическом приступе в динамических условиях (то есть при форсированном дыхании) растяжимость всей системы легкие-грудная клетка резко ухудшается вследствие гиперинфляции, бронхоспазма и в еще большей степени из-за спазма и дискоординации дыхательной мускулатуры, причем последней способствует также гиперинфляция, ухудшающая условия работы дыхательной мускулатуры. Ригидность грудной клетки характерна для сколиоза и ожирения.

Из спирографических показателей теснее других коррелирует с статической растяжимостью легких общая емкость легких TLC; снижение ее ниже 80% указывает на тканевую рестрицию. Затем по информативности следует жизненная емкость VC (FVC в этом отношении менее ценно), и ее снижение ниже 80% также достаточно надежно указывает на рестрицию легочной ткани, если нет выраженной гиперинфляции (эмфиземы). Когда же последняя присутствует, тогда снижение VC и особенно FVC можно трактовать в качестве признаков обструкции мелких бронхов или зависимой от нее динамической (альвеолярно-воздушной) рестрикции, создаваемой гиперинфляцией.

В начальные стадии легочного фиброза и других заболеваний, сопровождающихся истинной тканевой рестрицией, FRC и RV могут быть существенно не снижены или даже несколько увеличены вследствие сопутствующей эмфиземы TLC.

На петле поток-объем при тканевой рестрикции скорости увеличены (если нет заметной обструкции), ускорена продолжительность форсированного выдоха и увеличены индекс Тиффно и отношение FEV_1 к FVC. В покое у больных несколько учащено дыхание и снижен дыхательный объем.

Спирографическая оценка тканевой легочной рестрикции во многих случаях предположительна и заключение о ней с уверенностью ставится лишь, когда исследование проведено у больного с соответствующей патологией. Ограничения расправления легких вызываются не только внутрилегочными причинами, но и внелегочными со стороны грудной клетки и брюшной стенки, что на практике диагностируется только клинически.

Диагноз гиперинфляции

Гиперинфляция или гипервоздушность – увеличение воздухонаполнения легких любой причины, - например, при затруднении выдоха. Терминологически при

функциональных исследованиях гиперинфляцию иногда сближают с эмфиземой, но это не точно, так как эмфизему еще характеризует деструкция альвеолярных стенок и нередко повышение растяжимости вследствие утраты легкими эластических свойств.

В большинстве случаев причиной гиперинфляции и эмфиземы является бронхиальная обструкция, особенно мелких бронхов: примерно так, например, квалифицируется увеличение воздушности легких в период ремиссии бронхиальной астмы. Одновременно проявляют тенденцию к снижению (или резко снижены при значительной гиперинфляции) VC, FVC (а также нередко и резервный объем выдоха), тогда как скорости могут быть близки норме, но в пробе с бронхолитиками улучшаются все показатели.

Пробы с бронходилататорами

Пробы с ингаляционными бронходилататорами позволяют оценить обратимость бронхиальной обструкции, подобрать наиболее подходящий для пациента бронхолитический препарат с учетом как превалирующего механизма бронхоспастической реакции (адренергический, холинергический и др.), так и индивидуальной чувствительности к тому или иному препарату, уточнить оптимальные дозы и пути введения препарата. Эти тесты широко используются у детей как при БА, так и при хронической неспецифической патологии легких.

При обследовании конкретного пациента необходимо помнить, что обратимость обструкции - величина переменная и у одного и того же больного может быть разной в периоды обострения и ремиссии заболевания.

Бронходилатационный ответ на препарат зависит от его фармакологической группы, пути введения и техники ингаляции. Факторами, влияющими на бронходилатационный ответ, также являются: назначаемая доза; время, прошедшее после ингаляции; бронхи-альная лабильность во время исследования; состояние легочной функции

Проба считается корректно проведенной, если больной до этого не получал лекарств, влияющих на бронхиальный тонус, минимум в течение 12 часов (для пролонгированных препаратов сутки) и 6 часов для короткодействующих.

Обычно используют ингаляционное введение лекарственного вещества, хотя возможны и другие пути введения. При приеме его внутрь спирографию повторяют через 1 час, при внутримышечной инъекции - через 30 минут, при ингаляции – около 15 минут для β_2 -адреномиметиков и 20-30 минут для М-холиноблокаторов (атровент).

Для диагностики препараты назначают в заведомо достаточной дозе: дети старше 7 лет вдыхают две дозы медикамента - то есть дважды 0,1 вентолина, или дважды 0,02 мг атровента; детям моложе 7 лет назначают одну дозу.

Антихолинергический препарат атровент (ипратропиум бромид), иногда более эффективен при эмфиземе и хронических бронхитах в старшем возрасте

Существенной положительной динамикой обычно считается повышение FEV₁ на 12% и более от исходного при одновременном повышении FVC или такое же повышение FVC, если FEV₁ не понизилось. Меньшее повышение FEV₁ не столь достоверно, поскольку у больных астмой после назначения плацебо также наблюдается прирост этого показателя порядка +10%.

Прирост показателей, являющийся существенным, для взрослых больных с хронической обструкцией дыхательных путей оценивается по FVC как $\geq 11\%$, а по FEV₁ $\geq 13\%$, по MEF₇₅₋₂₅ $\geq 23\%$.

Когда располагают только пикфлоуметром, то существенным считают увеличение максимальной скорости форсированного выдоха свыше 20%.

Если отсутствует существенная динамика по указанным критериям, иногда проводят исследование с другим препаратом.

Иногда после бронхолитика показатели не улучшаются, а ухудшаются, тогда как исходные спирографические характеристики близки норме. Парадоксальная

реакция на бронхолитики, как известно, может иметь место у очень тяжелых больных, но им вообще проведение спирографии обычно не показано.

Исследования с бронхолитиками в обострении астмы часто проводятся препаратом, которым лечится больной, в терапевтической дозировке, а не заведомо высокой.

Провокационные пробы

Провокации применяют главным образом для разделения больных без явных признаков бронхиальной обструкции и на тех, кто склонен к бронхоспазму. Диагностируемую таким способом предрасположенность к бронхоспазму называют повышенной бронхореактивностью. От бронхореактивности отличают бронхочувствительность - по особенностям прироста сопротивления бронхов в ответ на дозу бронхоконстриктора. Факторы, оказывающие влияние на результат провокационных проб, приведены в табл.2 Также рекомендуют перед пробой за 2 часа не пить кофе, чай и другие кофеинсодержащие продукты 6 часов, не курить, не заниматься интенсивной физической работой и быть на холоде или сильном ветру за несколько часов до исследования. Пролонгированные бронхолитики не следует принимать в течение суток.

Гиперреактивность является неременным, но не специфическим диагностическим признаком бронхиальной астмы. Кроме бронхиальной астмы, гиперреактивность характерна для других обструктивных заболеваний легких, например, для муковисцидоза, а также для сенной лихорадки, саркоидоза, сердечной недостаточности, аспирации инородного тела, дистресс синдрома старшего возраста, последствия дыма, химических раздражающих веществ или утопления, а также выявляется практически при всех хронических бронхолегочных процессах, развивающихся на фоне структурных изменений или аномалий развития.

Таблица 2.

Факторы, влияющие на реактивность бронхов

Фактор	Время
А. Повышают	
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	До 6 нед
Антигенная сенсibilизация с поздней реакцией	До 1 нед
Экологическая антигенная сенсibilизация	Несколько месяцев
Профессиональная сенсibilизация	Несколько недель или месяцев
Б. Снижают	
В2-агонисты короткого действия	6 ч
В2-агонисты длительного действия	8ч
Антихолинергические агенты	8-12 ч
Кромоны	Несколько недель
Глюкокортикостероиды, в т.ч. ингаляционные	Несколько недель
Антигистаминные препараты	48 ч
Пролонгированные теофиллины	24 ч

Медикаментозные провокации бронхоспазма проводят гистамином, метахолином, ацетилхолином, карбохолином, аденозином, обзиданом. Наиболее совершенны приборы закрытого типа, посредством которых ингалируется препарат в повышающейся дозировке и при этом постоянно проводится измерение сопротивления дыхательных путей. Пологая зависимость ответа от дозы свидетельствует о низкой реактивности бронхов, крутая – о высокой. При использовании спирографии признаком бронхоспазма принято считать снижение FEV₁ не менее, чем на 20% от исходной, при одновременном понижении FVC.

Исследование начинают с ингаляции физиологического раствора, а завершают ингаляцией бронхолитика и функциональным исследованием, которое должно констатировать нормализацию легочной функции через 10-20 минут после лечебной ингаляции. Самая низкая концентрация медикамента, при которой отмечены признаки бронхоспазма, квалифицируется в качестве пороговой и является мерой неспецифической бронхиальной реактивности.

При проведении пробы с помощью спирографа рекомендуется следующая методика. Гистамин (наиболее часто применяется для исследований) распыляется ингалятором с потоком газа около 8 л/мин и распылением около 200 мг раствора за минуту при размере частиц 0,5-5 мкм. Вначале ингалируют физраствор в течение 30 с, затем измеряют FVC и FEV₁; затем 30 с ингалируют 0,25 мг/л гистамина и повторяют спирографию; затем 30 с ингалируют 0,5 мг/л гистамина и опять проводят спирографию; процедура продолжается до тех пор, пока FEV₁ не снизится на 20% от исходного значения совместно со снижением FVC или не будет достигнута высшая концентрация гистамина 32 мг/л. Результаты выражаются как концентрация гистамина, приводящая к 20%-му падению FEV₁ (ПК 20% -PC20%).

Так же главным образом на FEV₁ ориентируются при «непрямой» стимуляции - холодным воздухом (это позволяют делать специальные приборы), дозированной физнагрузкой, ингаляцией воды и осмотическими растворами.

Можно отметить также несоответствие субъективной оценки затрудненности дыхания самими больными и данными исследования: часть испытуемых жалуется на дыхательный дискомфорт только при тяжелом бронхоспазме, когда FEV₁ снижается вдвое, тогда как другие ощущают его уже при минимальных нарушениях со снижением FEV₁ всего на 10%.

Проба с аспирином для диагностики так называемой «аспириновой астмы». При подозрении на нее аспирин назначают перорально по нарастающей схеме, начиная с 10 мг. Пробу считают положительной, если FEV₁, VC или PEF снижаются на 15% и более, когда одновременно появляются клинические признаки бронхиальной обструкции или раздражения слизистой носа и глаз; если же клинические симптомы отсутствуют, то пробу считают положительной при снижении этих показателей более, чем на 20%. Пробу проводят только в ремиссию, когда FEV₁, VC и PEF выше 70% должных; требуется также возможность для оказания неотложной помощи.

Физические нагрузки с целью провокации бронхоспазма у взрослых рекомендуют проводить в объеме 85% аэробной способности, и положительным ответом считают снижение FEV₁ на 15%. Условия проведения нагрузок сходны с таковыми для медикаментозных провокаций, то есть исключение за 8-12 часов бронхолитиков, за 24 препаратов типа интала и т.д. К числу противопоказаний относятся сердечно-сосудистая и ортопедическая патология, а также детренированность (например, после постельного режима).

С помощью велоэргометра дозированная нагрузка осуществляется следующим образом. После регистрации показателей форсированной жизненной емкости (пробу проводят только при исходном FEV₁ выше 80% должной), измерения артериального давления и частоты пульса ребенок вращает педали со скоростью 60 в мин с нагрузкой 1,5 ватт на кг массы в течение 10 минут. Врач или медсестра при этом следят за состоянием больного и контролируют пульс. Нагрузку прекращают при ухудшении состояния, появлении сердечной аритмии, учащении пульса свыше 150 в мин или

вдвое от исходного, заметном снижении или повышении артериального давления (нагрузку проводят при частоте пульса 170). Для суждения о провокации бронхоспазма повторную регистрацию FVC проводят через 5-10 мин после нагрузки, когда имеет место наивысшее падение показателей. Положительной считается проба во всех случаях совместного снижения FEV₁ и FVC, даже если это снижение порядка нескольких %, когда больной жалуется на одышку, возникающую у него при беге или ходьбе. Если таких жалоб нет, то положительной пробу следует считать при снижении FEV₁ на 15% и более. Если же показатели резко ухудшены, назначают ингаляцию бронхолитика и повторяют исследования через полчаса-час для слежения за нормализацией функции легких. Спровоцированная одышка всегда купируется легко.

При проведении пробы на тредмиле рекомендуют наклон дорожки 15° и скорость для детей 5-6 лет - 6 км/час, 9-10 лет - 6,5, 11-12 лет - 7, 13-14 лет - 7,5 км/час. Исследование проводят на 4-5 минуте после окончания бега.

У детей, нагрузки в помещении менее информативны, чем, когда они проводятся на улице. Это можно объяснить тем, что главным провоцирующим фактором бронхоспазма является гипервентиляция с охлаждением и высушиванием дыхательных путей. В ремиссию, когда функция легких близка норме, короткая интенсивная нагрузка в теплом помещении на велоэргометре провоцирует бронхоспазм очень редко, тогда как на тредмиле чаще, но еще чаще, если больной 7-12 минут (обычно около 8) бежит вне помещения. Тест лучше «работает» в холодную погоду, однако в теплую реже жалобы на одышку и, соответственно, реже необходимость в проведении теста.

У детей, недавно заболевших «с астмой на физическую нагрузку» (с жалобами на одышку при нагрузке менее месяца), когда исходные показатели в пределах нормы и нет существенного роста после бронхолитика – данная проба гораздо чаще положительная, чем у больных с такими же жалобами, но леченных препаратами типа интала, и вообще длительно болеющих и получавших соответствующее медикаментозное лечение.

БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИЯ

Метод основан на законе Бойля-Мариотта, позволяющем определить связь между изменениями давления в камере и альвеолах. Бодиплетизмограф представляет собой герметично закрывающуюся камеру объемом примерно 800 литров, куда помещается пациент, который дышит через пневмотахографическую трубку (рис. 5).

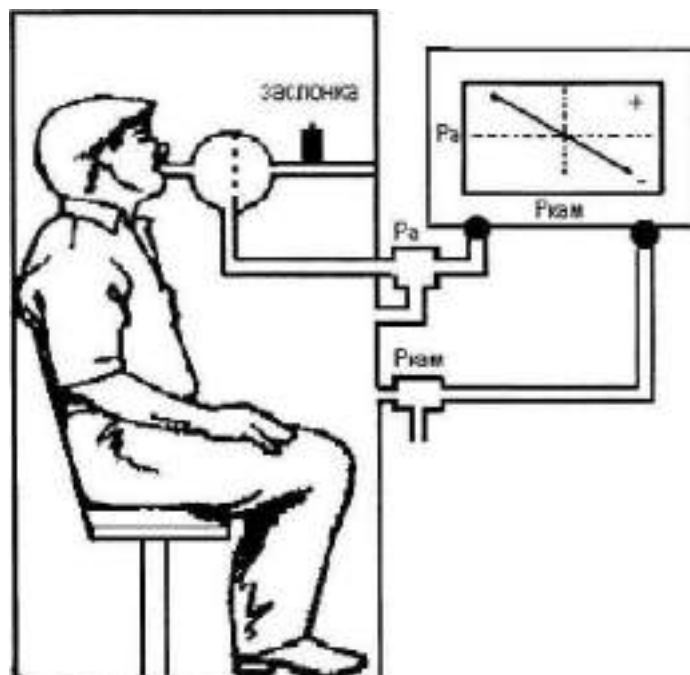


Рис. 5. Схема бодиплетизмографического метода

Непосредственно измеряются величины потока, ротового давления и давления в камере. Поэтому метод бодиплетизмографии позволяет получить «петлю бронхиального сопротивления», наклон которой к оси давления камеры обратно пропорционален величине R_{aw} , а также качественно оценить форму петель бронхиального сопротивления (рис. 6,7), которые оказываются очень характерными для различных патологических процессов в легких.

Бодиплетизмография (плетизмография всего тела) является основным методом исследования механики дыхания и широко используется для диагностики основных нарушений функции внешнего дыхания. В рамках бодиплетизмографического исследования проводится оценка таких важных компонентов респираторной функции, как бронхиальное сопротивление (R_{aw}), внутригрудной объем и структура статических легочных объемов, а также качественная оценка формы петли бронхиального сопротивления (протокол бодиплетизмографии представлен в приложении 4).

Определение внутригрудного объема и структуры статических легочных объемов

Определение внутригрудного объема производится с помощью двух отдельных маневров, проводимых в строгой последовательности в пределах одного теста. В момент перекрытия воздушного потока образуется два изолированных объема - легкие пациента (объемом газа в желудочно-кишечном тракте пренебрегают) и оставшийся объем камеры. Для каждой из этих камер применим закон Бойля-Мариотта (произведение объема газа на его давление не меняется до и после изменения объема газа). Тогда, зная изменения $P_{рот}$ и $P_{кам}$, а также величину объема камеры (которую находят путем вычитания объема тела пациента из объема пустой камеры), рассчитывается величина объема газа, находящегося в легких (внутригрудной объем - ВГО). Строго говоря, кроме легочного объема он включает объем газа в желудочно-кишечном тракте, но им пренебрегают в силу его небольшой величины по отношению к объему газа в легких.

Поскольку перекрытие производят обычно на уровне спокойного выдоха, то рассчитанная величина ВГО по смыслу тождественна величине ФОЕЛ. Она и равна практически таковой у здорового человека. Однако при наличии в легких невентилируемых или плохо вентилируемых зон последние не войдут в величину

ФОЕЛ, поскольку будут недоступны для диффузии инертного газа. Таким образом, если измерить величины ФОЕЛ и ВГО у одного больного, то разница их будет отражать объем невентилируемых и плохо вентилируемых пространств в легких. В современных бодиплетизмографах расчет величин объемов (ВГО, ОЕЛ, ФОЕЛ, ООЛ, РО выд), потоков и бронхиального сопротивления проводится автоматически.

Оценка бронхиального сопротивления

Бронхиальное сопротивление определяет скорость движения воздуха по бронхиальному дереву. Оно является одной из важнейших характеристик вентиляционной функции легких, увеличение этого показателя отражает развитие бронхообструктивного синдрома.

По определению, величина бронхиального сопротивления выражается отношением $P_{тб}$ к величине потока V ($R_{aw} = P_{тб}/V$). Величина $P_{тб} = |P_A - P_{рот}|$.

Для непосредственного расчета R_{aw} необходимо установить связь между $P_{рот}$ и $P_{кам}$. Для этого пациенту предлагается сделать попытки вдоха и выдоха при перекрытой дыхательной трубке, при этом образуется замкнутое пространство «альвеолы - бронхи - ротовая полость - пневмотахографическая трубка», давление во всех участках которого, согласно закону Паскаля, будет одинаковым, и величины $P_{рот}$ и P_A выравниваются. Таким образом, измерив ротовое давление в момент перекрытия, получают величину альвеолярного давления P_A . Тогда $R_{aw} = P_{кам} \cdot \chi \cdot \text{tg} \beta / \dot{V}$.

Увеличение бронхиального сопротивления, как следует из определения этой величины, характеризует бронхообструктивный синдром. Можно ли при этом оценить уровень бронхиальной обструкции (оценить, сужены ли дистальные или проксимальные участки бронхиального дерева). На первый взгляд, если представить величины R_{aw} на уровне разных генераций бронхов, может показаться, что наибольшие величины должны быть на уровне дистальных бронхов, так как диаметр их наименьший. Согласно закону Пуазейля, R обратно пропорционально радиусу трубки в 4-й степени. Но следует учесть, что суммарная площадь поперечного сечения бронхов резко увеличивается по мере ветвления бронхиального дерева, а линейная скорость движения воздуха при этом прогрессивно уменьшается. Расчеты на основе модельных представлений показали, что наибольшая величина R_{aw} соответствует бронхам 5-7 генерации и она резко уменьшается при продвижении к дистальным бронхам. Таким образом, на периферические бронхи (диаметром менее 2 мм) приходится не более 10% от общего аэродинамического сопротивления дыхательных путей. Поэтому значительное увеличение R_{aw} более характерно для обструкции проксимальных отделов бронхиального дерева.

В качестве иллюстрации можно привести следующий пример обструкции бронхов мелкого калибра, при котором центральный компонент остается неизменным, а периферический возрастает на 100% (табл. 3).

Таблица 3

Влияние центральных и периферических бронхов на общее аэродинамическое сопротивление (см вод. ст./л/с)

Сопротивление	Норма	Обструкция мелких бронхов
центральных бронхов	0,9	0,9
периферических бронхов	0,1	0,2
общее	1,0	1,1

Следует обратить внимание на то, что общее сопротивление возрастает незначительно, лишь на 10%, при повышении сопротивления периферических бронхов на 100%. Таким образом, центральный компонент сопротивления дыхательных путей является доминирующим фактором в плетизмографическом определении бронхиального сопротивления.

Оценка петель бронхиального сопротивления

Метод бодиплетизмографии позволяет качественно оценить форму петель бронхиального сопротивления, которые оказываются очень характерными для различных патологических процессов в легких (рис. 6).

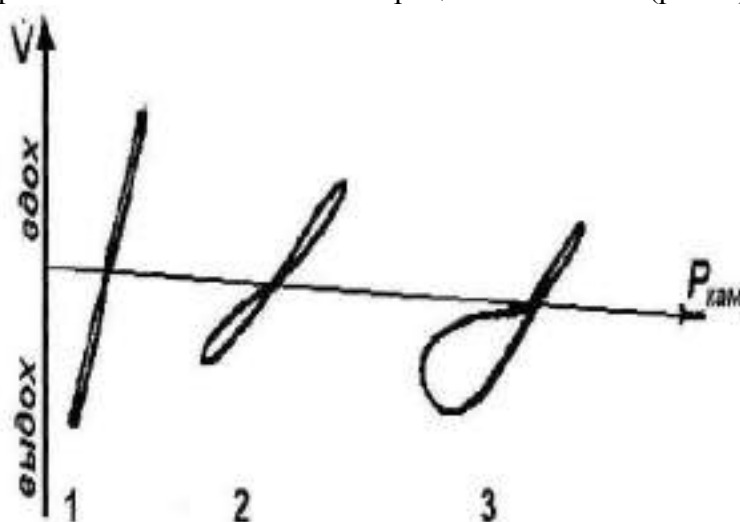


Рис. 6. Схема изменения формы петель бронхиального сопротивления при различных нарушениях механики дыхания: V - воздушный поток при дыхании; P_{кам} - давление в камере плевры

1 - соответствует норме, практически прямолинейная форма зависимости свидетельствует о неизменности бронхиального сопротивления на протяжении всего дыхательного цикла на вдохе и выдохе; 2 - вариант петли, характерной для бронхообструктивного синдрома, при этом отмечается непостоянство бронхиального сопротивления на протяжении дыхательного цикла; 3 - характерная петля при эмфиземе легких (утрата эластических свойств легких, уменьшение эластической тяги), когда сопротивление на выдохе значительно превышает сопротивление на вдохе и на протяжении выдоха постоянно меняется, образуя «булавовидную» форму петли.

Точного биофизического обоснования различных форм петель бронхиального сопротивления пока дать не представляется возможным, однако наглядность различия их форм может помочь в диагностике конкретных механизмов нарушения вентиляционной функции легких (рис. 7).

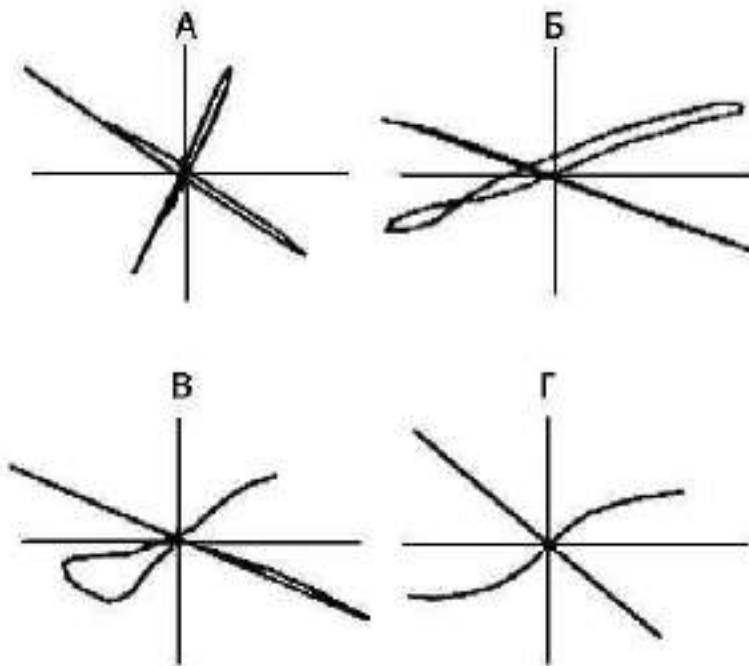


Рис. 7. Вид кривых бронхиального (аэродинамического) сопротивления: А - в норме; Б - при обструктивной патологии; В - при выраженной эмфиземе легких; Г - при стенозе трахеи

ДИФФУЗИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕГКИХ

Определение, диагностическая значимость и информативность параметров диффузионной способности легких (трансфер-фактора)

В настоящее время для оценки функционального состояния легких используется термин трансфер-фактор (transfer-factor), который определяется как скорость поглощения газа в легких в отношении к градиенту парциальных напряжений этого газа между альвеолами и плазмой крови легочных капилляров. Ранее для обозначения этого показателя в литературе также использовался термин "диффузионная способность легких" — ДСЛ (англ. DL). Однако, когда было установлено, что, помимо диффузии, на интенсивность переноса газа через альвеоларно-капиллярную мембрану влияет много физиологических процессов, более верным стали считать термин - трансфер-фактор. Трансфер-фактор (DL) рассматривается как характеристика диффузионной способности легких и измеряется для уточнения вклада диффузионных нарушений, в первую очередь, изменения диффузии кислорода, в снижение физической работоспособности, формирование артериальной гипоксемии и дыхательной недостаточности.

Наиболее доступны и чаще всего применяются два метода исследования DL с использованием в качестве тест-газа окиси углерода: метод устойчивого состояния — Steady State (SS) и метод однократной задержки дыхания — Single Breath (SB)

Данный подход заключается в использовании для оценки DL тест-газа, способного быстро проникать в эритроциты и обладающего настолько высоким сродством к гемоглобину (НЬ), что связывается с ним полностью, и, следовательно, его плазменной концентрацией можно пренебречь. Обычно для этих целей используется СО, близкий с кислороду по молекулярной массе и растворимости в альвеоларно-капиллярной мембране, но в 200 раз активнее связывающийся с НЬ. Из-за быстрого и прочного связывания с НЬ парциальное давление газа в плазме не увеличивается, разница альвеоло-капиллярного градиента парциального напряжения газа по обе стороны мембраны остается максимальной и количество СО, покинувшего вдыхаемую смесь, ограничивается диффузией и целиком зависит от диффузионных характеристик альвеоларно-капиллярной мембраны.

Для исследования детей метод SS начал применяться раньше; в ряде работ описаны

его возможности при хронических болезнях легких в детском возрасте. Было показано, что показатель DL_{CO} , измеренный методом устойчивого состояния, отражает интенсивность переноса газа через функционирующую в момент измерения "эффективную площадь газообмена",

Исследование проводится в середине утра или послеполуденное время, после приема пищи и отдыха. Перед выполнением теста DL_{CO} пациенту не должны проводиться лечебные процедуры или исследования, связанные с вдыханием чистого кислорода; пациент не должен курить, а также работать с оборудованием, выделяющим в атмосферу повышенное количество CO . У пациентов с обратимой бронхиальной обструкцией исследование проводится после ингаляции бронходилататора.

По методике устойчивого состояния пациент дышит в течение 2-3 минут газовой смесью, содержащей 0,05-0,1 об% CO . Измерение разницы концентрации CO на вдохе и выдохе позволяет рассчитывать скорость его поглощения, а альвеолярную концентрацию CO определяют по его концентрации в конце выдоха.

Метод одиночного вдоха предполагает осуществление глубокого вдоха от уровня ООЛ до уровня ОЕЛ газовой смеси содержащей 0,3 об% CO и 10% гелия. На глубине вдоха проводят задержку дыхания (примерно 10 сек) в течение которой и измеряют диффузию CO . Использование гелия позволяет рассчитать весь объем альвеол, в которых происходит смешивание CO и тем самым, определить исходную величину P_{aCO} , а сравнив ее с напряжением в конце выдоха, рассчитывают скорость прохождения CO через мембрану.

Результаты, получаемые обоими методами различны: у здорового человека показатель DL_{SS} приведенный к площади тела, равен примерно 12 мл/мин/мм рт ст/м², а DL_{sb} - 18 мл/мин/ мм рт ст/ м².

Эти различия связаны с тем, что во втором случае при глубоком вдохе площадь диффузии больше, чем в первом случае при спокойном дыхании. При наличии обструктивных нарушений за счет неравномерности распределения вентиляции и кровотока результаты обоих методов могут различаться еще больше, что связано с разным суммарным альвеолярным объемом в котором измеряется диффузия.

Измерение диффузионной способности легких применяется сравнительно редко, т.к. требует специальной дорогостоящей аппаратуры.

Факторы, влияющие на DL_{CO}

Правильная интерпретация результатов исследования DL_{CO} возможна только при учете разнообразных факторов, способных оказать на него существенное влияние.

Отмечается положительная зависимость DL_{CO} с ростом и показателями мышечной массы и отрицательная — с возрастом. Женщины при сравнимых возрасте и размерах тела имеют DL_{CO} на 10% меньше, чем мужчины.

Необходимо учитывать фактор курения. У злостных курильщиков, а также у пациентов, подвергающихся по роду своей деятельности воздействию CO , возможно ложное занижение DL_{CO} . С другой стороны, обратимое кратковременное снижение DL_{CO} у курильщика может быть связаны с воздействием курения на легочный кровоток, а выявление хронического снижения DL_{CO} при длительном стаже курения заставляет исключать эмфизему.

Развитие синдрома гипервоздушности легких у больных бронхиальной астмой, а также у профессиональных спортсменов, музыкантов и лиц с повышенной толерантностью к нагрузкам может приводить к ложному завышению DL_{CO} .

Оценка объема легких необходима во всех случаях выраженной бронхиальной обструкции, при которой нарушение смешения газов в легких приводит к снижению эффективного альвеолярного объема и занижению DL_{CO} .

Значительное снижение парциального давления альвеолярного кислорода (например, в условиях высокогорья), также приводит к завышению DL_{CO} , а при его повышении DL_{CO} уменьшается. Завышение DL_{CO} может быть обусловлено повышением альвеолярного $PaCO_2$.

Отклонение от нормы показателей гемоглобина также влияют на DL_{CO} . Например, при анемии отсутствие коррекции на содержание НЬ при расчете DL_{CO} приводит к ложному ее занижению, а при полицитемии DL_{CO} повышается.

Изменения DL_{CO} при заболеваниях легких

Наиболее частой причиной стойкого снижения DL_{CO} (в большей мере DL_{CO} методом устойчивого состояния) считаются диссеминированные процессы в легких, при которых в результате интерстициального отека, фиброза и деструкции капилляров увеличивается диффузионное расстояние, снижается объем капиллярной крови и нарушаются вентиляционно - перфузионные отношения. Среди них: идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммена— Рича), легочные гранулематозы, асбестоз, силикоз, экзогенный альвеолит, саркоидоз, радиационный фиброз, бронхиоло-альвеолярный рак, альвеолярный протеиноз, заболевания соединительной ткани, обширные воспалительные поражения легких (пневмония, абсцесс, диссеминированный туберкулез, иногда даже в течение некоторого времени после клинического улучшения) и хронический интерстициальный отек. В то же время нервно-мышечная патология и поражения грудной стенки, для которых также характерен рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции, обычно не являются причиной снижения DL_{CO} . DL_{CO} снижается при хронической обструктивной болезни легких, особенно при наличии выраженной эмфиземы. Снижение DL_{CO} при генерализованной эмфиземе обусловлено уменьшением эффективной площади газообмена в результате обширных деструктивных изменений альвеолярно-капиллярного контакта, а также редукцией объема капиллярной крови, и поэтому считается важным диагностическим маркером (информативность выше, чем при исследовании статической растяжимости).

Повышение DL_{CO} в отсутствие эритроцитоза обычно свидетельствует о наличии внутрилегочных геморрагии (например, при синдроме Гудпасчера). При анемии за счет уменьшения кровяного компонента DL_{CO} также уменьшается. Изменения свойств эритроцитов ведет к уменьшению DL (например, при легочном сердце).

Метод может быть использован для исследования изменений легочной гемодинамики и оценки легочной гипертензии. DL является дополнительным диагностическим маркером дыхательной недостаточности. Снижение DL_{CO} является одним из факторов, лимитирующих физическую работоспособность. В норме увеличение DL_{CO} при физической нагрузке из-за увеличения объема легочного кровотока и углубления дыхания способствует поддержанию нормального газового состава крови. При нарушении диффузии физическая нагрузка приводит к развитию гипоксемии.

КОМПЬЮТЕРНАЯ БРОНХОФОНОГРАФИЯ (КБФГ)

Данный метод предназначен для диагностики, мониторинга и оценки эффективности терапии бронхолегочных заболеваний. Запись дыхательных циклов производится при спокойном дыхании (без активного участия пациента), что является преимуществом по сравнению с вышеперечисленными методами, т.к. позволяет проводить исследование ФВД у детей любого возраста. Особенно это актуально у детей грудного возраста и первых 5-ти лет жизни, когда исследование ФВД при помощи классической спирометрии не представляется возможным. В то время как, в

80% случаев начало хронических бронхолегочных заболеваний, например, бронхиальной астмы (БА) приходится на ранний и дошкольный возраст (11).

Условия регистрации паттерна:

Исследование проводится с помощью комплекса бронхофонографического диагностического автоматизированного (КБДА) «ПАТТЕРН-01» и метода компьютерной бронхофонографии (КБФГ), изобретенного в лаборатории МЭИ в 1976 году (В.С. Малышев, С.Ю. Каганов и соавт., регистрационный номер ФСР 2009/04789 от 22.04.2009 г.).

В состав диагностического комплекса входят:

1. аппаратная часть, предназначенная для регистрации специфического акустического феномена, возникающего при прохождении воздушного потока по воздухопроводным путям, которые претерпевают определенные изменения под воздействием заболевания;
2. пакет прикладных программ, который включает программу **Pattern** обработки и визуализации результатов регистрации специфического акустического феномена.

Регистрация акустических феноменов, осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение.

Сканирование респираторной волны производится в частотном диапазоне от 0,2 до 12,6 кГц.

При регистрации дыхательных шумов у детей раннего возраста датчик помещается в специальную лицевую маску, которая мягко прижимается к носогубному треугольнику, или помещается в загубник, который ребенок берет в рот, плотно обхватывая губами.

Принцип действия прибора основан на регистрации и оценке частотно-амплитудных характеристик акустических феноменов, возникающих при прохождении воздушного потока через воздухоносные пути как при нормальном состоянии, так и при патологических процессах, когда ламинарное течение воздуха сменяется турбулентным и появляются дополнительные легочные звуки. Паттерн дыхания представляет собой ряд частотных спектров временного акустического эффекта при дыхании пациента, записанного за 10 секунд. Выбирается наиболее репрезентативный 4-х секундный интервал. (рис. 8)

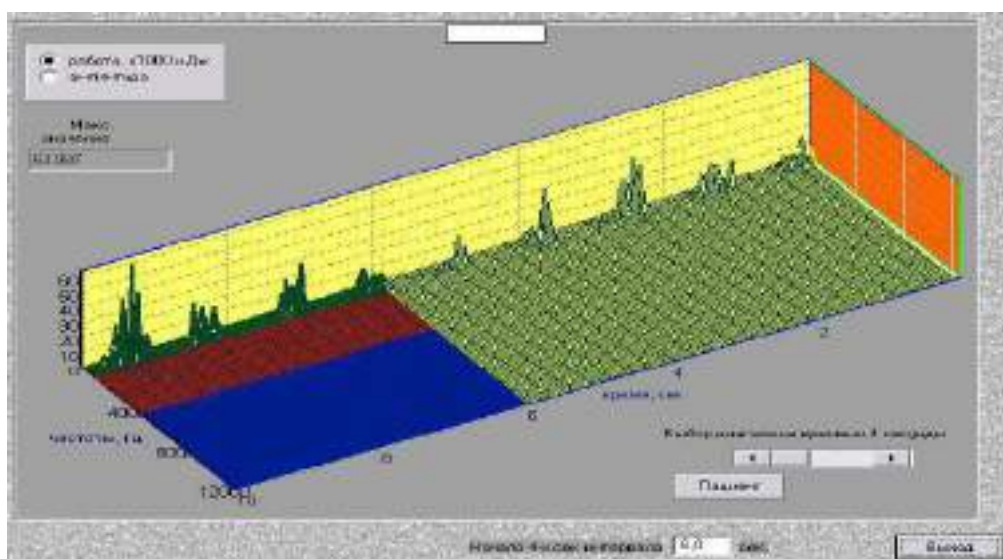


Рис. 8. Паттерн дыхания. Оценка наличия дыхательных циклов в 4 секундном интервале. Выбранный интервал окрашен цветами диагностических частотных диапазонов (зеленый цвет -

низкочастотный диапазон 0,2-1,2 кГц, красный - среднечастотный диапазон 1,2-5,0 кГц, синий - высокочастотный диапазон 5,0-12,6 кГц).

С помощью КБФГ оценивается интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту (акустический компонент работы дыхания = АКРД, мкДж). С помощью компьютерной программы АКРД рассчитывается как площадь под кривыми, отображающими дыхательные шумы, в различном частотном диапазоне. Выделяются три зоны частотного спектра: 0,2-1,2 (низкочастотный диапазон) (рис. 9) >1,2-5,0 (средние частоты) (рис. 10), >5,0 кГц (высокочастотный диапазон) (рис. 11).

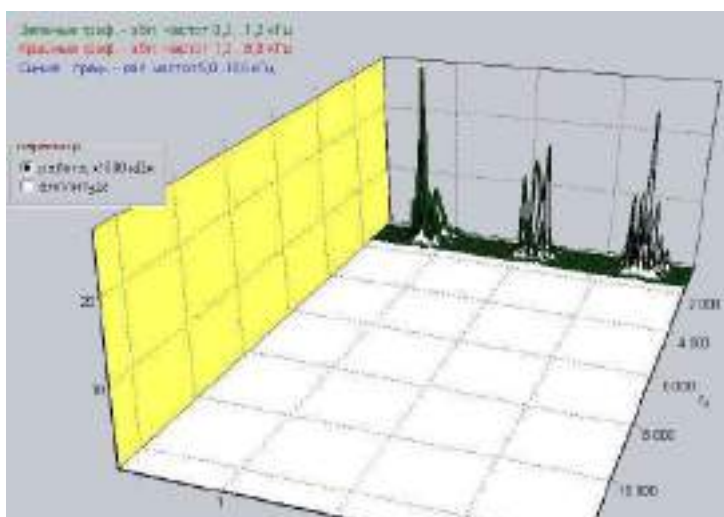


Рис. 9. Акустический компонент работы дыхания в низкочастотном диапазоне (0,2-1,2 кГц).

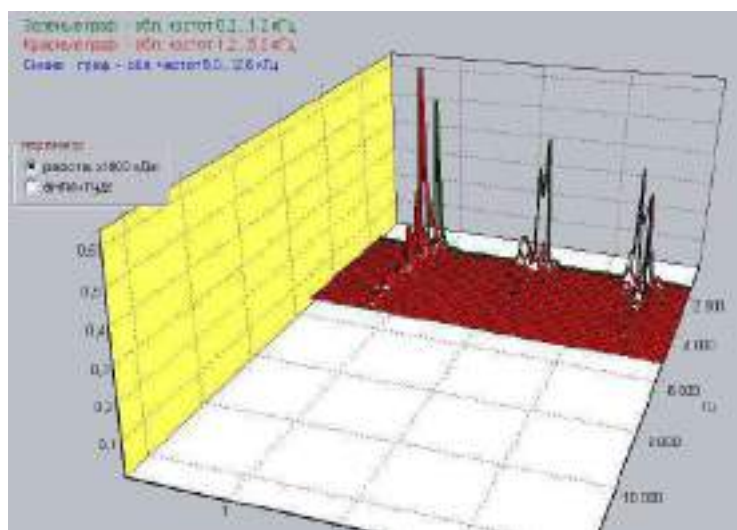


Рис. 10. Акустическая работа дыхания в среднечастотном диапазоне (1,2-5,0 кГц).

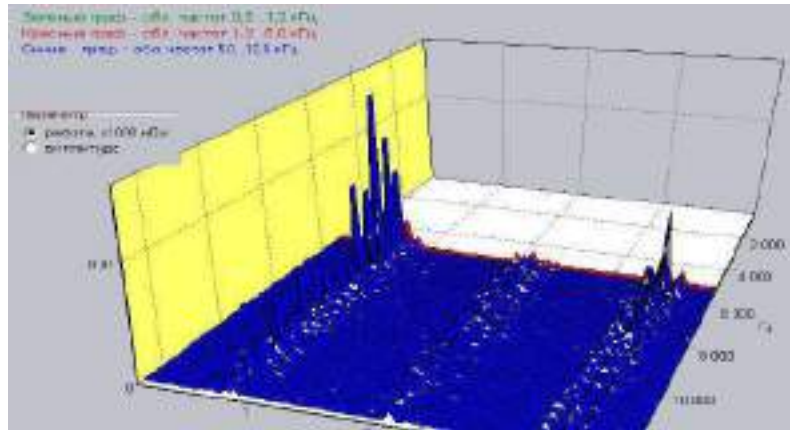


Рис. 11. Акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне (5,0-12,6 кГц).

При возникновении турбулентных потоков в дыхательной системе регистрируется увеличение АКРД в различном частотном диапазоне в зависимости от уровня локализации патологического процесса. Так, при наличии отека или слизи в верхних или средних дыхательных путях регистрируется увеличение АКРД в низко- и среднечастотных диапазонах. Наибольший интерес представляет анализ частотно-амплитудных характеристик в высокочастотном спектре. Повышение АКРД в высокочастотной части спектра указывает на наличие бронхиальной обструкции, однако звуковые изменения дыхания часто не выявляются при физикальном обследовании. Наиболее частыми причинами бронхиальной обструкции в детском возрасте являются обструктивный бронхит и бронхиальная астма (БА). Лечение, тактика ведения пациентов с данными заболеваниями, напрямую зависит от правильной и своевременной диагностики. Наибольшие диагностические трудности у детей представляет БА. В качестве диагностического критерия бронхиальной обструкции приняты следующие референсные значения: 0,0015 - 0,2 мкДж – нормальные значения АКРД; 0,2 – 0,6 мкДж – скрытые вентиляционные нарушения; более 0,6 мкДж – выраженные вентиляционные нарушения (12).

При помощи КБФГ возможно визуально оценить обратимость бронхиальной обструкции. Для оценки степени обратимости бронхиальной обструкции проводится регистрация паттерна дыхания до и через 40 минут после бронходилатационного теста. В качестве бронхолитика используется комбинированный препарат Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол). При полной обратимости - АКРД в высокочастотном спектре достигает нормальных значений (0,0 – 0,19 мкДж) (рис. 12). При частичной обратимости – АКРД уменьшается на 55% (48,75 - 84,75) (рис. 13) (13).

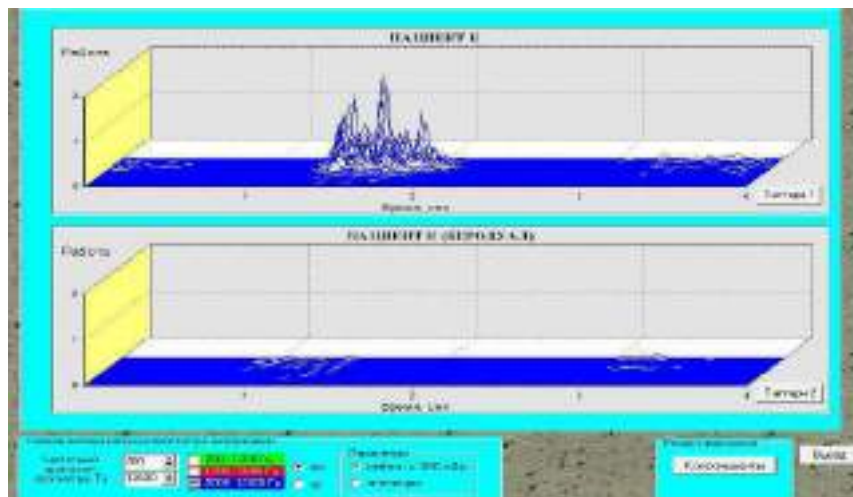


Рис. 12 Сравнительная характеристика паттернов дыхания пациента с БА до и после ингаляции бронхолитическим препаратом (полная обратимость)

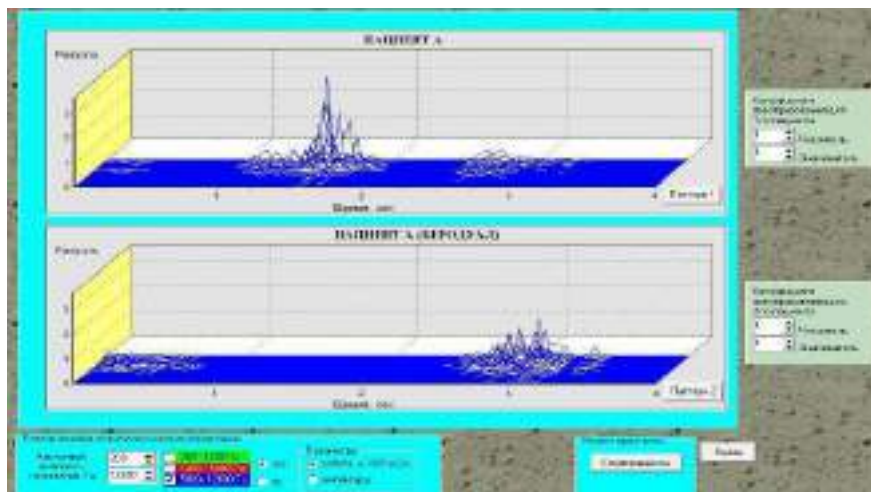


Рис. 13 Сравнительная характеристика паттернов дыхания пациента с БА до и после ингаляции бронхолитическим препаратом (частичная обратимость)

В ходе проводимых исследований установлено, что у пациентов с БА на фоне проводимой терапии длительно регистрируются изменения АКРД в высокочастотном спектре, несмотря на отсутствие клинических проявлений, что указывает на необходимость длительной терапии (13). Таким образом, метод КБФГ позволяет объективно исследовать состояние проходимости дыхательных путей у пациентов даже при отсутствии явных клинических проявлений, оценивать эффективность терапии, осуществлять контроль течения заболевания.

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ (КОС)

Выражается показателем рН, который является одной из важнейших констант организма, поддерживаемая в узких пределах.

Постоянство рН артериальной крови.

рН артериальной крови человека (при 37°C) колеблется от 7,37 до 7,43, составляя в среднем 7,4. Необходимо уточнить, что эти значения характерны для плазмы крови. В эритроцитах величину рН измерить трудно. Термин “рН крови” относится к рН плазмы. Характерная для крови человека слабощелочная реакция поддерживается в очень узких пределах, несмотря на постоянно изменяющееся поступление в кровь кислых продуктов метаболизма. Такое постоянство кислых продуктов чрезвычайно важно для правильного протекания обменных процессов в клетках, т.к. деятельность всех ферментов, участвующих в метаболизме зависит от рН. При патологических сдвигах рН крови активность разных ферментов изменяется в разной степени, и в результате точное взаимодействие между реакциями обмена может нарушиться. В норме в организме образуется почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных. В связи с этим в организме доминируют системы, обеспечивающие нейтрализацию, секрецию и экскрецию избытка соединений с кислыми веществами.

Поддержание постоянства рН крови обеспечивается слаженной работой двух групп систем — буферных химических систем мгновенного действия и физиологических систем — более медленно действующих и восстанавливающих измененные свойства буферных систем.

Буферные системы представляют собой смесь слабой кислоты и соли этой кислоты, образованной сильным основанием. Принцип действия буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и оснований (в растворах полностью ионизированы) в слабые (при растворении ионизируются не полностью).

В крови имеются четыре буферные системы:

- 1) **бикарбонатная** — смесь H_2CO_3 и HCO_3^- ;
- 2) **гемоглобиновая** — окисленный гемоглобин имеет свойство слабой кислоты, а восстановленный — слабого основания;
- 3) **фосфатная** — смесь H_2PO_4^- и HPO_4^{2-} ;
- 4) **белковая** — белки могут иметь свойства как слабой кислоты, так и слабого основания.

Физиологические механизмы регуляции КОС

Одна из функций дыхательной системы состоит в удалении CO_2 - конечного продукта метаболизма, образующегося в больших количествах. В состоянии покоя организм выделяет 230 мл CO_2 /мин, или около 15 тыс. ммоль в сутки. В результате удаления из крови “летучего” ангидрида угольной кислоты в ней исчезает примерно эквивалентное число ионов H^+ . Т.о. изменение темпа дыхания играет чрезвычайно важную роль в поддержании КОС.

Ацидоз и алкалоз

При ряде патологических состояний в крови накапливаются такие большие количества кислот или оснований, что описанные выше регуляторные системы (буферные системы крови, дыхательная и выделительная системы) уже не могут поддерживать рН на постоянном уровне. В зависимости от того, в какую сторону изменяется реакция крови, различают 2 типа нарушений КЩР. Понижение рН крови по сравнению с нормальным уровнем (рН < 7,37) называется **ацидозом**, а повышение (рН > 7,43) - **алкалозом**. Изменения уровня рН крови могут быть компенсированными и некомпенсированными. Компенсированные изменения рН клинически себя не проявляют, это обусловлено химическими (буферными) и физиологическими механизмами компенсации. При истощении этих механизмов, компенсированные алкалоз, ацидоз переходят в некомпенсированные. Каждый из этих двух типов подразделяется еще на несколько разновидностей в зависимости от причины сдвига рН.

Респираторный ацидоз.

Характеризуется снижением рН крови и гиперкапнией (повышение р CO_2 крови более 40 мм. рт. ст.).

Причина: нарастающая гиповентиляция легких (спазм бронхиол, астма, эмфизема, обтурация дыхательных путей, пневмонии, недостаточность кровообращения с застоем в малом кругу кровообращения).

Осложнения: расширение артериол мозга, повышение внутричерепного давления.

Типичные изменения показателей КЩР: рН-9; р CO_2 8- основное нарушение, H^+ 8; HCO_3^- 8- реакция компенсации.

Респираторный алкалоз.

Характеризуется увеличением рН крови и гипокапнией (снижение р CO_2 крови до 35 мм. рт. ст.).

Причина: нарастающая гипервентиляция легких (высотная, горная болезни, истерические состояния, астма, гипертермические состояния, интоксикация).

Осложнения: ишемия мозга.

Типичные изменения показателей КЩР: рН-8; р СО₂ 9 - основное нарушение, Н⁺ 9 ; НСО₃ 9- реакция компенсации.

Оценка КОС

Сложность в оценке КОС может быть связана с тем, что реальные изменения КОС у конкретного больного всегда являются смешанными, т.е. отмечаются сдвиги как респираторного, так и метаболического характера, причем имеются первичные нарушения и вторичные, противоположные им, которые направлены на компенсацию первичных. Для правильной оценки первичных и вторичных изменений необходимо иметь в виду следующее: 1) обязателен учет клинической ситуации, 2) первичные сдвиги более выражены, чем компенсаторные, и именно первичные сдвиги определяют направление изменения рН, 3) респираторные нарушения часто сочетаются с изменениями РаО₂

1. РН.

По величине рН можно судить о том, является ли содержание ионов Н в крови нормальным (рН 7,37-7,43) или сдвинуто в ту либо иную сторону. В то же время нормальное значение рН еще не позволяет с уверенностью говорить об отсутствии нарушения КОС, т.к. в этом случае нельзя исключить компенсированный ацидоз, либо алкалоз.

2. Парциальное давление углекислого газа.

Повышение или снижение напряжения СО₂ по сравнению с его нормальным уровнем (35-45 мм рт. ст.) служит признаком респираторного нарушения КОС.

3. Избыток оснований (base excess, BE).

По величине BE можно сделать вывод о наличии не респираторного нарушения КОС. Изменения этой величины (норма от -2,5 до +2,5 ммоль/л) непосредственно отражают снижение или увеличение содержания нелетучих кислот в крови.

4. Стандартный бикарбонат.

В качестве показателя нереспираторного нарушения КОС иногда используют так называемый “стандартный бикарбонат”. Это величина соответствует содержанию бикарбоната в плазме крови, полностью насыщенной с газовой смесью. В норме “стандартный бикарбонат” равен 24 ммоль/л. Этот показатель не отражает буферный эффект белков, поэтому он сравнительно мало информативен.

В табл.4 приведена сводка первичных и вторичных изменений трех основных параметров, по совокупности которых можно сделать окончательное заключение о состоянии КОС.

Таблица 4

	РН	BE	Р (СО ₂)
Нереспираторный ацидоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	↓
Нереспираторный алкалоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	↑
Респираторный ацидоз	<input type="checkbox"/>	↑	<input type="checkbox"/>
Респираторный алкалоз	<input type="checkbox"/>	↓	<input type="checkbox"/>

Изменения основных параметров КОС при его нарушениях. Двойные стрелки-направления первичных сдвигов, тонкие стрелки- направления вторичных компенсаторных сдвигов.

В заключение следует отметить тесную связь КОС крови и водноэлектролитного баланса. Нарушение со стороны одного из них закономерно приводит к нарушению другого.

ГАЗОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ

Введение.

Основная функция легких – обеспечение адекватного обмена газов - поглощение кислорода из окружающей среды и удаление из организма двуокиси углерода. Эти процессы необходимы для обеспечения нормального клеточного метаболизма.

Кислород является главным источником жизнеобеспечения организма. Недостаточное количество кислорода (**гипоксия**) препятствует нормальному функционированию клеток и поддержанию внутриклеточного гомеостаза. Большая часть клеток без кислорода быстро погибает; особенно чувствительны клетки мозга: если их снабжение кислородом прерывается лишь на 4—5 мин, то могут возникнуть необратимые повреждения. В свою очередь свободные кислородные радикалы, образующиеся при патологически высоких уровнях кислорода (**гипероксия**), могут быть общим патогенетическим механизмом при повреждении клеток мозга, легких, сосудов сетчатки глаза и желудочно-кишечного тракта.

Углекислый газ непосредственно влияет на центральное и мозговое кровообращение. Содержание CO_2 может измениться за несколько минут и сразу после этого происходят изменения мозгового кровообращения - резкое падение pCO_2 (гипокапния) вызывает снижение мозгового кровотока, резкое увеличение pCO_2 (гиперкапния) приводит к расширению сосудов головного мозга и увеличению мозгового кровотока. Оба этих состояния отрицательно влияют на деятельность, прежде всего, центральной нервной системы и при несвоевременной коррекции патологических уровней содержания CO_2 могут явиться причиной необратимых изменений в ЦНС.

В связи с этим поддержание и мониторинг газового состава крови играет ключевую роль в оценке больных, находящихся в критическом состоянии.

Для контроля газового состава крови в настоящее время широко используются неинвазивные (нетравматические) и безболезненные методы мониторинга. К ним относятся - **транскутанный мониторинг газов крови, пульсоксиметрия, капнография.**

Неинвазивные методы контроля газов крови важны тем, что обеспечивают уникальную особенность мгновенного и непрерывного получения информации о способности организма поставлять кислород тканям и удалять углекислый газ через экстрапульмональную систему, причиняя при этом минимальный дискомфорт пациенту

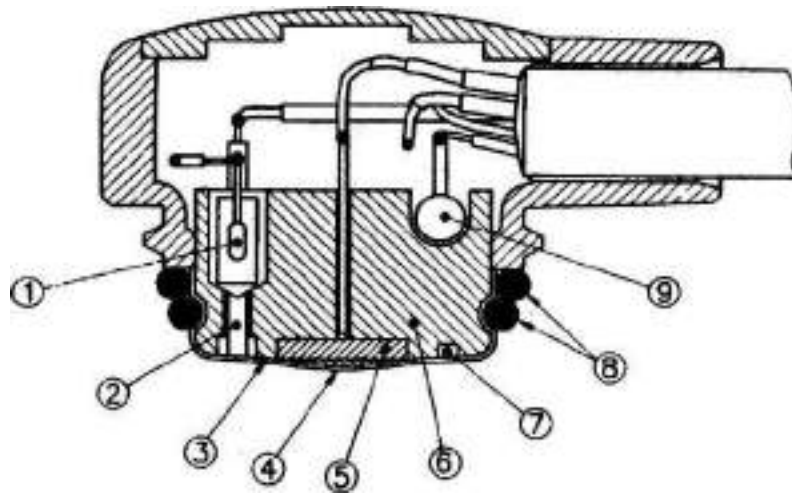
Транскутанный мониторинг газов крови

Транскутанный (черезкожный) мониторинг газов крови создан для облегчения работы постоянно занятого клинициста, обеспечивая его постоянной информацией о pO_2 и pCO_2 в виде трендов и данных в реальном времени.

Транскутарное измерение pO_2 и pCO_2 , обеспечивает моментальную, непрерывную информацию относительно способности организма поставлять кислород тканям и удалять углекислый газ через кардиопульмональную систему.

Принцип действия.

Комбинированный электрод для $\text{tcpO}_2/\text{pCO}_2$ объединяет нагревающий элемент, два температурных датчика, кислородный электрод типа Кларка и электрод типа Северинхауз для углекислого газа в одном блоке.



1. Резисторы с отрицательным температурным коэффициентом (NTC) - температурные датчики.
2. Платиновый катод (pO_2 часть).
3. Электролит, покрывающий поверхность электрода
4. Мембраны, проницаемые для O_2/CO_2 .
5. Укрепленный твердотельный стеклянный электрод (pCO_2 часть).
6. Референтный электрод Ag/AgCl.
7. Емкость для электролита.
8. O-кольца, удерживающие мембраны.
9. Нагревающий элемент.

Когда электрод прикреплен на кожу, генерируемое тепло передается с нагревающего элемента через серебряный корпус на поверхность кожи. Нагревание вызывает местное расширение сосудов и увеличивает проницаемость кожи для кислорода и углекислого газа, делая возможным измерения с поверхности кожи.

Области применения транскутанного мониторинга газов крови:

- постоянная оценка газообмена, когда желательно избежать повторного взятия проб крови, например, у детей или при частой смене режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- мониторинг в младенческом возрасте для контроля и предотвращения гипокпапии;
- мониторинг больных с гиперкапнией, особенно во время сна;
- мониторинг во время не инвазивной искусственной вентиляции легких или во время инвазивной искусственной вентиляции легких с большой утечкой для контроля уровня гиперкапнии;
- оценка качества вентиляции во время сна;
- визуализация качества вентиляции больного;
- длительный мониторинг вентиляции, когда данные по экспираторному CO_2 не дают полной информации,
- мониторинг и контроль искусственной вентиляции легких во время операции под анестезией для предотвращения гиперкапнии;
- контроль и сравнение качества тканевой перфузии различных участков тела для диагностики ишемии, синдрома диабетической стопы, прогнозирования качества лечения, прогнозирования ампутации, определения уровня ампутации.

Место измерения

Оптимальные условия для выполнения измерений $tcpO_2$ и $tcpCO_2$ имеются в местах с высокой плотностью капилляров, с высоким капиллярным кровотоком, с тонким эпидермисом и без шунтирования.

Клинические исследования показали, что живот и грудь являются наилучшими местами для измерения как и у детей, так и у взрослых.

Температура измерения

Для новорожденных рекомендуется температура электрода в пределах 42°C - 44°C. При проверках, продолжавшихся более 4 часов, было показано, что температура электрода не должна превышать 43 °C для уменьшения риска ожога кожи.

Для взрослых рекомендуется температура электрода в пределах 43°C - 45°C. При проверках, продолжавшихся более 4 часов, было показано, что температура электрода не должна превышать 44 °C для уменьшения риска ожога кожи.

Предостережение: длительный разогрев может привести к ожогам кожи. При создании местной гиперемии посредством разогрева всегда присутствует некоторый риск вредного воздействия на кожу вследствие использования высокой температуры, однако он ограничен благодаря контрольным системам монитора. Вместе с тем, у отдельных больных - например, в состоянии шока, с низким артериальным давлением и с вазоконстрикцией должны быть приняты особые меры предосторожности, когда проводится разогрев кожи.

Физиологические пределы измерений

Клинические исследования показали, что черезкожные измерения можно использовать для мониторинга тренда кислорода в физиологическом диапазоне от 40 до 100 мм рт. ст. (от 5 до 13 кПа) для рO₂ и углекислого газа в физиологическом диапазоне от 30 до 80 мм рт. ст. (от 4 до 11 кПа) для рСО₂ как у новорожденных, так и у взрослых.

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия - оптический метод определения процентного насыщения гемоглобина кислородом (SaO₂) тем самым давая информацию об использовании имеющейся кислородной емкости крови. Пульсоксиметрия входит в стандарт обязательного интраоперационного мониторинга и показан при всех видах оксигенотерапии.

В основе метода лежит различная степень поглощения красного и инфракрасного света оксигемоглобином (HbO₂) и редуцированным гемоглобином (RHb). Свет от источника проходит через ткани и воспринимается фотодетектором. Полученный сигнал обчисляется микропроцессором, и на экран прибора выводится величина SaO₂.

Нормальный показатель сатурации крови (насыщения гемоглобина кислородом) - SaO₂ равен 95-98%

Что измеряет пульсоксиметр?

1. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – среднее количество кислорода, связанное с каждой молекулой гемоглобина. Данные выдаются в виде процента насыщения и звукового сигнала, высота которого изменяется в зависимости от сатурации.
2. Частота пульса – удары в минуту в среднем за 5-20 секунд.

Принципы современной пульсоксиметрии

Кислород транспортируется кровотоком главным образом в связанном с гемоглобином виде. Одна молекула гемоглобина может перенести 4 молекулы кислорода и в этом случае она будет насыщена на 100%. Средний процент насыщения популяции молекул гемоглобина в определенном объеме крови и является

кислородной сатурацией крови. Очень небольшое количество кислорода переносится в растворенном виде в крови, однако методом пульсоксиметрии не измеряется. Взаимосвязь показателей P_{aO_2} и S_aO_2 определяется кривой диссоциации оксигемоглобина, форма и дрейф которой зависят от таких факторов, как pH, t, P_{aCO_2} , 2,3-ДФГ и соотношения фетального и взрослого гемоглобина. Это должно учитываться при интерпретации полученных данных. В то же время очевидно, что снижение $S_aO_2 < 90 \%$ отражает развитие гипоксемии, а подъем $S_aO_2 > 98 \%$ указывает на опасный уровень гипероксемии.

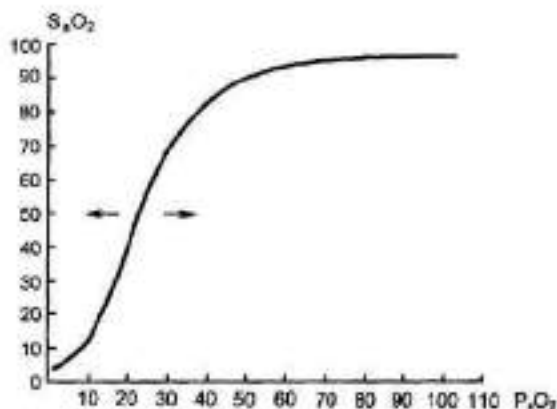


Таблица 5

Факторы, влияющие на смещение кривой диссоциации гемоглобина

Смещение влево	Смещение вправо
- Алкалоз	1. Ацидоз
- ↓ Температура	2. ↑ Температура
- ↓ 2,3-ДФГ	3. ↑ 2,3-ДФГ
- ↑ Фетальный гемоглобин	4. ↑ Взрослый гемоглобин

Пульсоксиметр состоит из периферического датчика, микропроцессора, дисплея, показывающего кривую пульса, значение сатурации и частоты пульса. Большинство аппаратов имеют звуковой сигнал определенного тона, высота которого пропорциональна сатурации, что очень полезно, если не виден дисплей пульсоксиметра. Датчик устанавливается в периферических отделах организма, например, на пальцах, мочке уха или крыле носа. В датчике находятся два светодиода, один из которых излучает видимый свет красного спектра (660 нм), другой – в инфракрасном спектре (940 нм). Свет проходит через ткани к фотодетектору, при этом часть излучения поглощается кровью и мягкими тканями в зависимости от концентрации в них гемоглобина. Количество поглощенного света каждой из длин волн зависит от степени оксигенации гемоглобина в тканях.

Микропроцессор способен выделить из спектра поглощения пульсовой компонент крови, т.е. отделить компонент артериальной крови от постоянного компонента

венозной или капиллярной крови. Микропроцессоры последнего поколения способны уменьшить влияние рассеивания света на работу пульсоксиметра. Многократное разделение сигнала во времени выполняется с помощью циклической работы светодиодов: включается красный, затем инфракрасный, затем оба отключаются, и так много раз в секунду, что позволяет устранить фоновый «шум». Новая возможность микропроцессоров это квадратичное многократное разделение, при котором красный и инфракрасный сигналы разделяются по фазам, а затем вновь комбинируются. При таком варианте могут быть устранены помехи от движения или электромагнитного излучения, т.к. они не могут возникать в одну и ту же фазу двух сигналов светодиодов. Сатурация вычисляется в среднем за 5-20 секунд. Частота пульса рассчитывается по числу циклов светодиодов и уверенным пульсирующим сигналам за определенный промежуток времени.

Факторы, влияющие на работу пульсоксиметра и которые необходимо учитывать при интерпретации получаемых данных:

1. Яркий внешний свет, дрожь, движения могут создавать пульсобразную кривую и значения сатурации без пульса.
2. Анормальные типы гемоглобина (например, метгемоглобин при передозировке прилокаина) могут давать значения сатурации на уровне 85%.
3. Карбоксигемоглобин, появляющийся при отравлении угарным газом, может давать значение сатурации около 100%. Пульсоксиметр дает ложные значения при этой патологии, поэтому не должен использоваться.
4. Красители, включая лак для ногтей, могут спровоцировать заниженное значение сатурации.
5. Вазоконстрикция и гипотермия вызывают ослабление перфузии тканей и ухудшают регистрацию сигнала.
6. Трикуспидальная регургитация вызывает венозную пульсацию и пульсоксиметр может фиксировать венозную сатурацию.
7. Значение сатурации ниже 70% не точное, т.к. нет контрольных значений для сравнения.
8. Нарушение ритма сердца может нарушать восприятие пульсоксиметром пульсового сигнала.

Ограничение пульсоксиметрии:

1. **Это не монитор вентиляции.** По последним данным обращается внимание на ложное чувство безопасности, создаваемое пульсоксиметрами у анестезиолога, поскольку пульсоксиметрия дает хорошую оценку оксигенации, но не дает прямой информации о прогрессирующих нарушениях дыхания.
2. **Критические больные.** У критических больных эффективность метода мала, так как перфузия тканей у них плохая и пульсоксиметр не может определить пульсирующий сигнал.
3. **Наличие пульсовой волны.** Если нет видимой пульсовой волны на дисплее пульсоксиметра, любые цифры процента сатурации малозначимы.

Подготовка к исследованию. Специальной подготовки не требуется.

Опасности и осложнений. Метод безопасен и не дает осложнений.

Капнография.

Капнография – является методом измерения концентрации или парциального давления диоксида углерода (CO₂) во вдыхаемом и выдыхаемом газе во время дыхательного цикла пациента.

Капнограф – прибор, отображающий на экране в виде графика результаты измерения концентрации углекислого газа (измеряется в килопаскалях или миллиметрах ртутного столба) в конце выдоха.

Техника измерения

Большинство анализаторов работают по одному из двух принципов:

Инфракрасная абсорбционная спектроскопия является наиболее часто используемым методом в анестезиологии. Молекулы газа, состоящие как минимум из двух различных атомов, поглощают инфракрасное излучение. Используя это свойство, можно измерять концентрацию углекислого газа постоянно в течение всего дыхательного цикла.

СО₂ поглощает инфракрасное излучение с длиной волны около 4,3 мкм. Фотодетектор измеряет излучение с данной длиной волны, достигшее его от источника света. Количество поглощенного инфракрасного излучения пропорционально числу молекул СО₂ в камере (парциальное давление СО₂). Это позволяет вычислить значение СО₂.

Фотоакустическая спектроскопия. Газ в условиях пульсирующей инфракрасной радиации начинает излучать волны определенной длины. Периодические сужения и расширения вызывают флуктуацию давления звуковой частоты, что может быть зафиксировано с помощью микрофона. Преимуществами фотоакустической спектроскопии над традиционной инфракрасной абсорбционной спектроскопией являются:

- фотоакустический метод крайне стабилен и его калибровка постоянна в течение длительного периода;
- очень быстрые подъемы и падения дают более точное представление о любых изменениях концентрации СО₂.

Способ взятия пробы газа

Проба газа из дыхательного контура может быть взята из **бокового** или **основного** потока.

Области применения капнографии.

1. Для выявления острых нарушений дыхания: в анестезиологической практике, реанимационных отделениях и палатах интенсивной терапии, где необходимо следить за быстро меняющимся состоянием больного:

- для оценки и мониторинга состояния легочной вентиляции;
- для оценки и мониторинга степени герметичности анестезиологической системы, дыхательного контура и ее соединения с дыхательными путями пациента;
- для верификации положения интубационной трубки;
- для распознавания острых нарушения метаболизма, системного и легочного кровотока.
- для оценки и мониторинга работы аппарата искусственной вентиляции легких;
- для оценки функции сердечно-сосудистой системы;
- для мониторинга некоторых аспектов анестезии, нарушения в которых могут привести к серьезным осложнениям. Так как нарушения в перечисленных системах диагностируются при помощи капнографии довольно быстро, то сам метод служит системой раннего оповещения в анестезии.

2. В функциональной диагностике дыхания - для выявления признаков хронической легочной недостаточности (ХЛН), кроме записи капнограммы спокойного дыхания, имеется ряд проб.

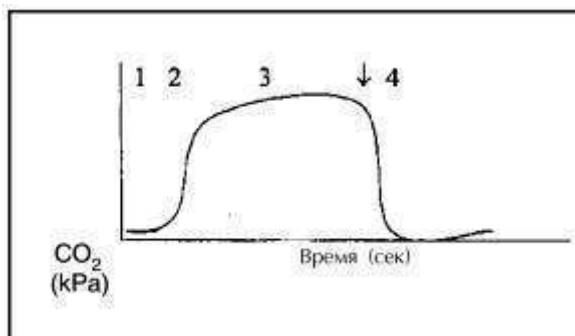
У больных со стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы, стабильной температурой тела, отсутствием заболеваний легких, нормальной капнографической кривой значение углекислого газа в конце выдоха (Р_{ЕТ}СО₂) примерно соответствует парциальному давлению СО₂ в артериальной крови (РаСО₂). В норме РаСО₂ равно 5,3 кРа (40 mm Hg). У таких больных Р_{ЕТ}СО₂ может быть использовано для оценки адекватности вентиляции, т.е. гипо-, гипер- или нормовентиляции.

Следует особо отметить, что Р_{ЕТ}СО₂ не является надежным показателем у больных с дыхательной недостаточностью. Нарастающее несоответствие вентиляции и кровообращения связано увеличением градиента парциального давления СО₂ в

артериальной крови и парциальным давлением CO_2 в конце выхода и может привести к ошибочному значению P_{ETCO_2} .

Морфология нормальной капнограммы.

При графическом изображении парциального давления углекислого газа в дыхательных путях пациента в течение вдоха и выдоха получается характерная кривая:

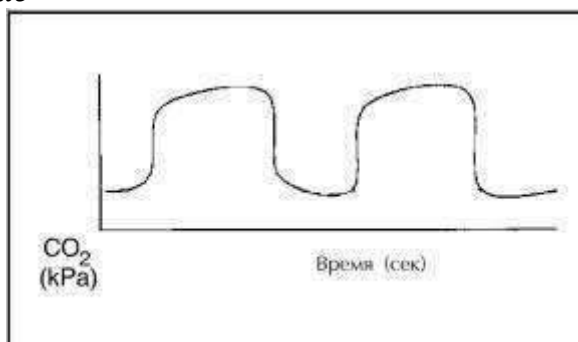


1. Базальная линия вдох
2. Экспираторный подъем
3. Экспираторное плато
4. Инспираторное падение

Первая фаза возникает в период вдоха. Вторая фаза это начало выдоха, что выражается в быстром подъеме CO_2 . В третьей фазе (экспираторное плато) CO_2 выделяется из альвеол. Высшая точка плато это концентрация O_2 в конце выдоха. Эта точка является концом выдоха. Четвертая фаза является началом вдоха.

Изменение капнограммы при различных состояниях. Патологические кривые.

1. Повторное дыхание

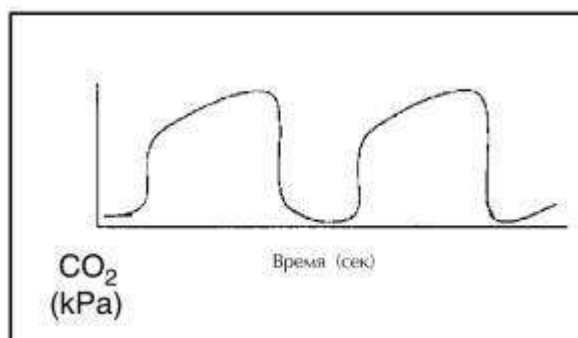


Волна не возвращается к базовой линии во время вдоха, что говорит о вдыхании выдыхаемого газа.

Причины:

- приток свежего газа недостаточен для незакрытого контура
- натронная известь истощилась

2. Наклонное плато.

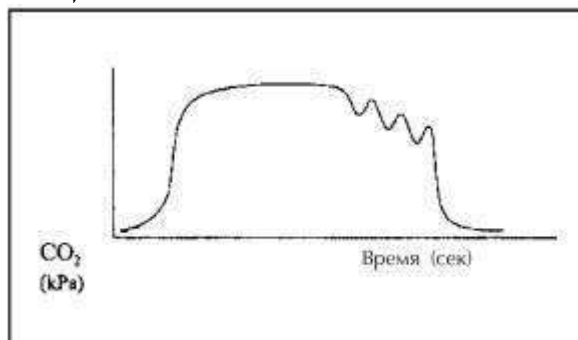


Причина:

- обструктивное поражение легких, т.е. нарушено отношение дыхание/ кровотока

У больных с обструктивным поражением дыхательных путей легкие кровоснабжаются как обычно, однако альвеолы вентилируются неравномерно. CO_2 , переносимый в альвеолы из крови, из-за суженных бронхиол выделяется гораздо дольше. Задержка опорожнения альвеол от углекислого газа может варьировать в различных участках легких. Это проявляется наклонным плато капнографической кривой по мере того, как CO_2 высвобождается из пораженных участков легких.

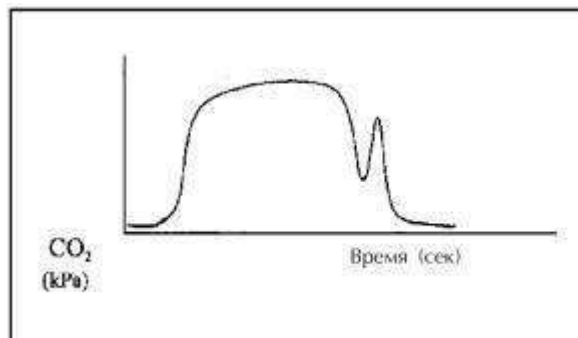
3. Кардиальные осцилляции



Причина:

- сердечные сокращения передаются на капнограмму
Сердечные осцилляции на капнограмме являются результатом передачи сердечных толчков к дыхательным путям.

4. «Расщелина кураре»



Причина:

- ослабление нейромышечной блокады у вентилируемого больного
Когда у курарезированного больного появляются слабые попытки спонтанного дыхания, на капнографической кривой появляются своеобразные «расщелины».

Как видно из вышеприведенного обзора капнограмма служит ценным диагностическим инструментом, позволяющим не только мониторировать функции системы дыхания, но и диагностировать нарушения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, капнограмма позволяет выявить нарушения в анестезиологическом оборудовании на раннем этапе, предупреждая тем самым возможность серьезных осложнений во время анестезии. Такие качества сделали капнографию абсолютно необходимой частью мониторинга в современной анестезиологии до такой степени, что ряд авторов считают капнографию более необходимой, чем пульсоксиметрию.

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЯ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ

Изменения рассмотренных величин можно сгруппировать в три основных синдрома: нарушения бронхиальной проходимости, утраты эластических свойств легких, повышения эластического сопротивления. Четкое их разделение в реальных условиях, как правило, невозможно, однако рассмотрение их имеет не только

академический, но и определенный практический интерес, помогая понять патофизиологические процессы в легких.

1. Синдром нарушения бронхиальной проходимости. В типичном варианте этот синдром проявляется в сужении просвета дыхательных путей (бронхитический вариант бронхиальной обструкции). Он характерен для всех случаев сужения дыхательных путей за счет воспалительного процесса, деформации бронхов, стеноза трахеи и гортани, а также при опухолях бронхов, спазме мускулатуры бронхов и т.д. Наиболее явным признаком этого синдрома является увеличение бронхиального сопротивления (R_{aw}).

Повышенное значение R_{aw} требует подключения экспираторной мускулатуры, что приводит к повышению плеврального давления на выдохе и, соответственно, к экспираторному сужению бронхов. Поэтому сопротивление на выдохе превышает сопротивление на вдохе. Больные могут ощущать это как экспираторную одышку.

Экспираторное сужение бронхов приводит к увеличению ФОЕЛ и внутригрудного объема (ВГО). Происходит характерное изменение структуры ОЕЛ, когда спокойное дыхание «смещается» в инспираторную сторону со значительным увеличением ООЛ. С одной стороны, такое изменение структуры ОЕЛ приводит к большему «растяжению» легких и увеличению эластической отдачи на выдохе, а с другой стороны, увеличение легочного объема способствует раскрытию пор Кона и улучшению коллатеральной альвеолярной вентиляции.

Предполагается, что обструкция мелких бронхов в меньшей степени сказывается на увеличении R_{aw} , при этом увеличение ООЛ приводит к увеличению ОЕЛ, ФОЕЛ, ВГО при незначительных изменениях (уменьшении) ЖЕЛ. Обструкция проксимальных бронхов в большей степени сказывается на увеличении R_{aw} , при этом ОЕЛ увеличивается в меньшей степени, а увеличение ФОЕЛ, ВГО и ООЛ сопровождается уменьшением ЖЕЛ.

Все варианты обструктивного синдрома сопровождаются уменьшением показателя $ОФВ_1$, отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (%) (индекса Тиффно), скоростных показателей кривой поток-объем. Формы петель бронхиального сопротивления при бодиплетизмографии принимают характерный вид.

Работа дыхания увеличивается, часто формируется характерный паттерн дыхания - увеличение ДО и уменьшение частоты дыхания.

2. Синдром утраты легкими эластических свойств. Этот синдром соответствует клиническому синдрому эмфиземы легких. Основным механизмом развития бронхиальной обструкции при этом является экспираторное сужение и коллабирование дистальных бронхов. Соответственно, увеличиваются ВГО, ФОЕЛ, ООЛ, ОЕЛ. За счет уменьшения РО выд происходит уменьшение ЖЕЛ (возможно уменьшение РО выд за счет инспираторного «смещения» уровня спокойного дыхания).

Характерен «экспираторный захват» газа, что приводит к более выраженному уменьшению РО выд при форсированном ЖЕЛ.

Бронхиальное сопротивление на вдохе меняется незначительно, а на выдохе возрастает, формируется характерная «булавовидная» кривая бронхиального сопротивления при бодиплетизмографии.

Как и при синдроме нарушения бронхиальной проходимости, уменьшается $ОФВ_1$ и индекс Тиффно, а также скоростные показатели кривой поток-объем (кривая типа «зуб акулы»).

Работа дыхания увеличивается как в покое, так и, в особенности, при физической нагрузке, что сопровождается ощущением экспираторной одышки.

Следует отметить, что многие показатели при этом синдроме меняются в том же направлении, что и при синдроме нарушения бронхиальной проходимости, кроме того, патогенетически во многих случаях они тесно связаны. Поэтому их разделение не всегда возможно. Тем не менее следует стремиться к их дифференциации, так как это может иметь значение для лечения (подбор бронхолитических, противовоспалительных и иных средств в случае бронхитического варианта

обструкции). При эмфизематозном варианте обструкции применение их часто оказывается безуспешным. Достоверное различие этих синдромов возможно только при сопоставлении многих показателей, получаемых с помощью различных методик.

3. *Синдром увеличенного эластического сопротивления.* Этот синдром характерен для многих рассмотренных ранее нарушений, вызывающих развитие рестриктивного синдрома, например пневмосклероза. Характерно уменьшение статической растяжимости, ОЕЛ, ЖЕЛ (примерное пропорциональное уменьшение всех ее составляющих). Бронхиальное сопротивление существенно не меняется, индекс Тиффно нормален или больше нормы.

Скоростные показатели могут быть снижены за счет уменьшения величин легочных объемов. Работа дыхания увеличивается, формируется характерный паттерн дыхания - увеличение частоты дыхания и уменьшение ДО.

В заключение необходимо отметить, что спирометрия уточняет характер и степень нарушений лишь одного из звеньев системы внешнего дыхания - аппарата вентиляции. Поэтому заключение о наличии и выраженности легочной недостаточности должен сделать лечащий врач, используя такие распространенные методы исследования вентиляции легких, как спирометрия и пневмотахография, а также более сложные методы, позволяющие исследовать показатели механики дыхания и газообмена легких.

Задачами функционального исследования являются дифференциальная диагностика названных нарушений, раннее обнаружение нарушений дыхания на доклинической стадии, оценка эффективности проводимого лечения и обоснование патогенетической терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Типичные изменения спирометрических показателей при обструктивном и рестриктивном синдромах

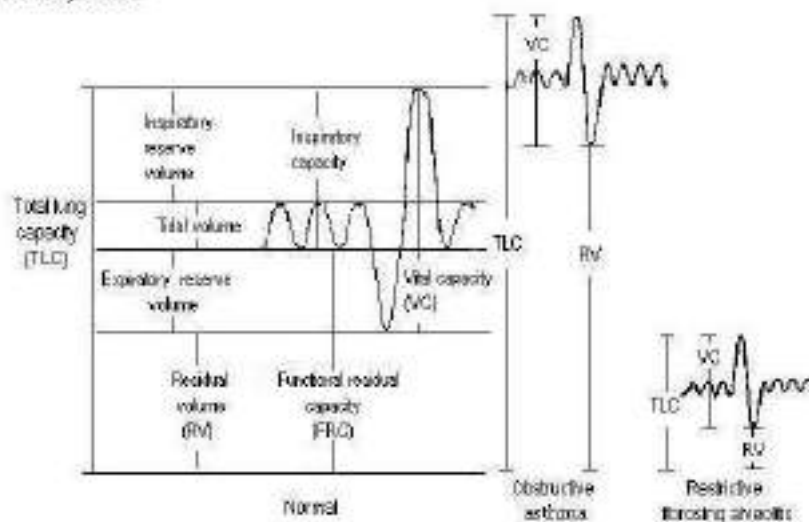
Показатель	Синдромы	
	обструктивный	рестриктивный
ОЕЛ	Н, повышена	снижена
ЖЕЛ	Н, снижена	снижена
РО вд	Н	снижен
РО выд	снижен	снижен
Емкость вдоха	Н	снижена
ФОЕЛ	Н, повышена	снижена
ООЛ	повышен	Н, снижен
ООЛ/ОЕЛ	повышено	Н
ОФВ ₁	снижен	снижен
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	снижено	Н, повышено
ДО	Н, повышен	Н, снижен
Частота дыхания	Н, снижена	Н, повышена
МВЛ	снижена	снижена

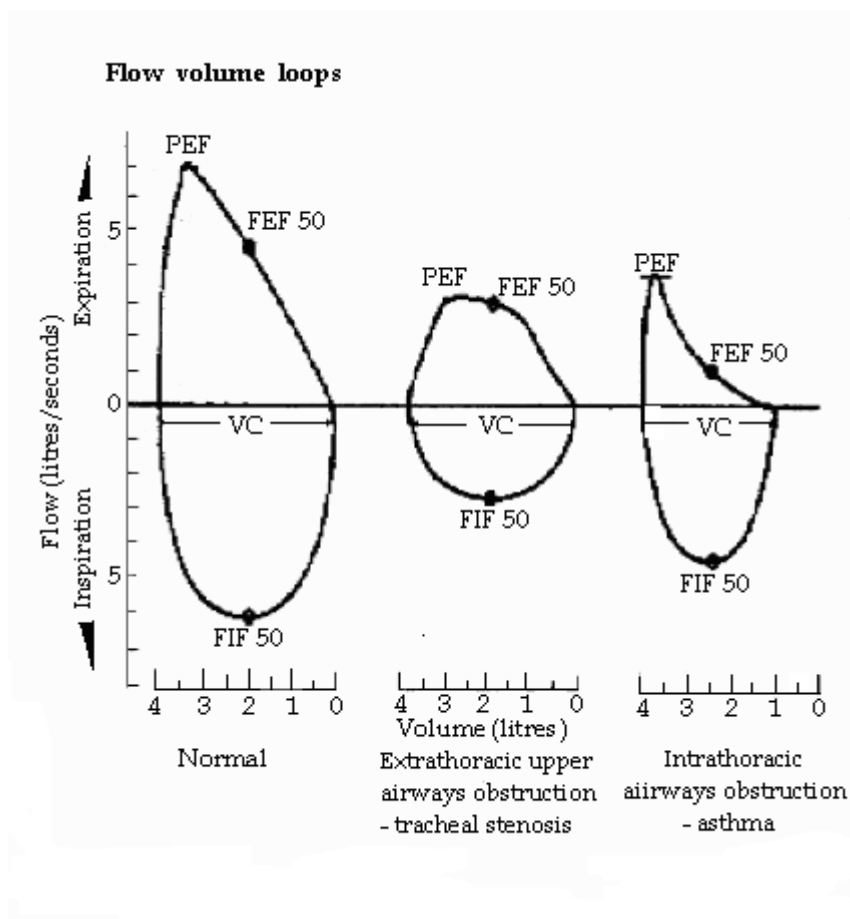
Примечание: Н - «норма»: показатель не меняется или меняется незначительно.

Приложение 2

Структура общей емкости легких и изменение дыхательных объемов при обструктивных и рестриктивных нарушениях

Subdivisions of the total lung capacity, showing changes occurring in obstructive and restrictive ventilatory defects.





Б

В

А

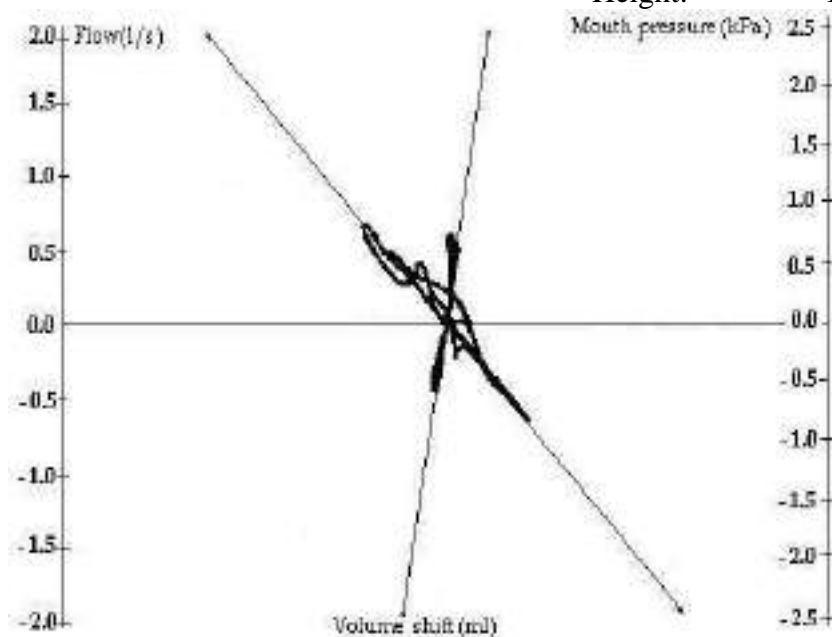
Петля поток-объем:

А - норма; Б - экстраторакальная обструкция верхних дыхательных путей (трахеальный стеноз); В - интраторакальная обструкция дыхательных путей (астма)

Протокол бодиплетизмографии

Центральная районная клиническая больница
 Протокол бодиплетизмографии и спирометрии
 (аппаратный комплекс «JAGER»)

Last Name: Б. Identification: 379
 First Name: А.
 Date of Birth: 12/07/1985 Age: 17 years
 Sex: male Weight: 56 kg
 Height: 177 cm



Приложение 4 (продолжение)

	P	A%	(AL/P)
Date		19/06/2003	
Time		08:57:14	
Subst.			
R tot	0.18	0.19	104.6
R eff	0.18	0.13	73.3
SR tot	0.53	0.77	144.1
SR eff	0.53	0.54	100.9
ITGV	2.96	3.61	122.1
ERV	1.64	1.03	62.5
RV	1.24	2.58	207.6
VC	4.70	3.56	75.7
TLC	5.96	6.15	103.2
RV%TL	22.7	42.0	184.9
C	4	5	
ITGV %	49.6	58.7	118.5
	0	6	
FVC	4.75	3.14	66.2
FEV 1	3.92	3.10	79.2
FEV1%I	83.2	97.2	116.8

	8	4	
FEF 25	6.70	6.36	95.0
FEF 50	4.76	4.92	103.4
FEF 75	2.46	3.36	136.6
PEF	7.82	6.37	81.5

Заключение врача Аушевой Ф.И.: ОЕЛ в пределах нормы, структура ее перестроена по обструктивному типу за счет значительного повышения ООЛ и умеренного снижения РО выд. ВГО умеренно повышен. ЖЕЛ, ФЖЕЛ умеренно снижены. Бронхиальное сопротивление умеренно повышено на уровне вдоха. По результатам теста форсированного выдоха выявлены умеренные нарушения проходимости ДП. Рекомендовано провести бронходилатационную пробу (повторное исследование после ингаляции бронхолитического средства).

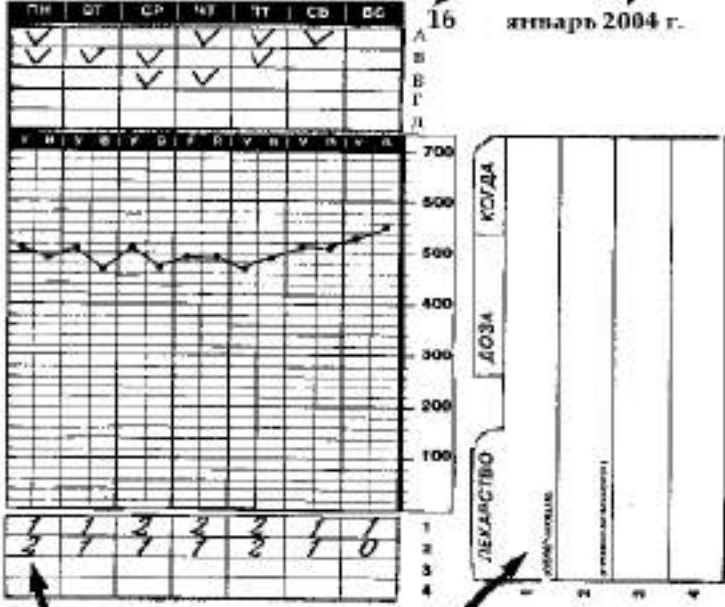
Приложение 5

Дневник самоконтроля
(мониторинг ПЭС выдоха или пикфлоу(PEF) и метод контроля оценки эффективности терапии БА)



Эти поля для
даты: число
начала и конца
периода, месяц и
год

16 января 2004 г.



Попросите своего врача написать в таблицу
лекарства, дозу и время приема, например:
1- бронхорасширяющее средство;
2- профилактические препараты.

Укажите в таблице, сколько раз в день вы
пользуетесь данным лекарством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веницкая Р.С. Пикфлоуметрия в тактике лечения больных бронхиальной астмой // Российский медицинский журнал. – 1997. - №1. – С.30-33.
2. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 20001. – 232 с.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Четвёртое издание: М., 2013. – 184 с.
4. Стандартизация лёгочных функциональных тестов//Пульмонология: приложение. – 1993. – 92 с.
5. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с. (глава1. Тесты респираторной функции. – С.9-55).
6. Титова Е.Л., Мещеряков В.В. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2009. - №4. – С. 74-79.
7. Мещеряков В.В., Титова Е.Л., Блохина О.П. Способ лечения бронхиальной астмы: Патент РФ на изобретение №2161907, приоритет от 24.04.1998.
8. Мещеряков В.В., Титова Е.Л. Способ диагностики степени тяжести бронхиальной астмы у детей: Патент РФ на изобретение №2348352, приоритет от 10.03.2009.
9. Мещеряков В.В., Титова Е.Л. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике степени тяжести бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т.4,№4. – С. 25-29.
10. Титова Е.Л., Мещеряков В.В. Сравнительная эффективность «парной» и классической пикфлоуметрии в оптимизации базисной терапии бронхиальной астмы у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. - №2. – С. 30-34.
11. Павликов А.А., Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И., Мельникова И.М. Клиническое значение бронхофонографии для ранней диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. / Сб. мат. XVШ нац. конгр. по бол. орг. дыхания, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008г. - Уральск.мед.журн., Прил, 2008. - С.42.
12. Геппе Н.А., Старостина Л.С., Малышев В.С. Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой// Трудный пациент журнал.- 2010. - №1. - С.27-33.
13. Олехнович В.М., Добрынина О.Д. Предикторы ранней манифестации бронхиальной астмы у детей. / Сб. материалов VII конгресса педиатров стран СНГ, Сочи, 23-25 октября 2015 г. - С.
14. Биличенко, Т.Н. Методы диагностики легочных заболеваний в эпидемиологии (спирометрия, механика дыхания, провокационные тесты): Метод. рекомендации НИИ пульмонологии МЗ РФ / Т.Н. Биличенко, А.А. Бичев, А.В. Черняк. - М., 1994.
15. Болезни органов дыхания: Руководство: В 4 т. / Под общ. ред. акад. Н.Р. Палева. - М.: Медицина, 1990. - Т. 1, 3.
16. Бронхиальная астма: В 2 т. / Под ред. акад. А.Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997. - Т. 1.
17. Канаев, Н.Н. Клиническое применение спирографии у детей при хронических неспецифических заболеваниях легких: Метод. рекомендации ВНИИ пульмонологии МЗ СССР / Н.Н. Канаев, А.Ф. Неретина. - Л., 1980.
18. Клемент, Р.Ф. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф. Клемент. - Л., 1986.
19. Кузнецова, В.К. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношения поток-объем и состояния объемов легких: Метод. рекомендации ВНИИ пульмонологии МЗ СССР / В.К. Кузнецова, Р.Ф. Клемент. - Л., 1988.
20. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. - Л.: Медицина, 1980.

21. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля (Люксембург, 1993) // Приложение к журналу «Пульмонология». -
22. Стручков, П.В. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания / П.В. Стручков, Р.С. Виноцкая, И.А. Люкевич. - М., 1996.
23. Уэст, Дж. Физиология дыхания. Основы / Дж. Уэст. - М.: Мир, 1988.
24. Физиология человека: В 3 т. / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. - М.: Мир, 1986. - Т. 3.

РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО
МОО ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ
ФЕДЕРАЦИЯ ПЕДИАТРОВ СНГ
ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ЕВРОАЗИАТСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

КРУП У ДЕТЕЙ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ ЛАРИНГИТ МКБ-10 J 05.0

Клинические рекомендации

- Клинические рекомендации рассмотрены и одобрены на:**
- общей конференции Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество»
17.10.2013, г. Казань
 - III Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине (МОО «Педиатрическое респираторное общество»)
19.01.2014, г. Коломна
 - Правлении Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням
22.01.2014, г. Санкт-Петербург
 - III Петербургском международном форуме отоларингологов России (Национальная медицинская ассоциация отоларингологов)
23–25.04.2014, г. Санкт-Петербург

Москва
2014

К84 Кругл у детей (острый) обструктивный ларингит) МКБ-10 J05.0. Копи-
нические рекомендации. — Москва: Оригинал-макет, 2014. — 32 с.
ISBN 978-5-9905-4032-3

УДК 616.23+616.24
ББК 54.12

Научное издание
КРУГЛУ ДЕТЕЙ
(ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ ЛАРИНГИТ)
МКБ-10 J 05.0

Оригинал-макет подготовлен компанией ООО «Оригинал-макет»
www.o-maket.ru, тел.: (495) 726-18-81
Санкт-Петербург – производственный филиал
№ 77 09 80 953 Д 004173.04.09 от 17.04.2009 г.
Подписано в печать 12.05.2014. Формат 60х90/8.
Печать офсетная. Тираж 5000 экз. Заказ № 065

ISBN 978-5-9905-4032-3

© ООО «Оригинал-макет», оформление, 2014

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабаченко И. В., Блохин В. М., Бойкова Н. Э.,
Гарашенко Т. И., Генте Н. А., Заблueva О. В., Кондюрина Е. Г.,
Лобзин Ю. В., Релякина В. А., Солдатовский Ю. Л.,
Сорока Н. Д., Царькова С. А., Шайтор В. М.

ЭКСПЕРТЫ

Александр Майя Михайловна
Нижегород

Доцент кафедры факультетской и поликлинической
педиатрии Нижегородской государственной медицинской
академии, гл. аллерголог Нижегородской обл.,
засл. врач РФ, к.м.н.

Астафьева Наталья Григорьевна
Саратов

Зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии
Саратовского государственного медицинского университета
им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, засл. врач РФ,
гл. аллерголог Саратовской области, проф., д.м.н.

Бабаченко Ирина Владимировна
Санкт-Петербург

Ведущий научный сотрудник — руководитель отдела
респираторных (канальных) инфекций ФГБУ НИИДИ
ФМБА России, д.м.н.

Балабокина Нелли Ивановна
Москва

Отд. аллергологии Научного центра здоровья детей (НЦЗД)
РАМН, член-кор. РАМН, засл. деятель науки РФ,
проф., д.м.н.

Балева Лариса Степановна
Москва

Руководитель отдела респираторной экопатологии
детского возраста ФБГУ «Московский НИИ педиатрии
и детской хирургии Росмедтехнологии», проф., д.м.н.

Елохин Борис Моисеевич

Москва

Зав. кафедрой педиатрической и неотложной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (РГМУ), засл. врач РФ, проф., д.м.н.

Бойкова Наталья Эрнестовна

Москва

Ведущий научный сотрудник ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, к.м.н.

Василова Вера Петровна

Кемерово

Профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи КеМГМА, д.м.н.

Войтке Игорь Константинович

Москва

Профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель Правления МОО «Педиатрическое респираторное общество», проф., д.м.н.

Гарашенко Татьяна Николаевна

Москва

Зам. директора по науке и образованию ФГБУ «НКЦ отоларингологии ФМБА России», проф., д.м.н.

Гетте Наталья Анатольевна

Москва

Зав. кафедрой и клиникой детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, засл. врач РФ, проф., д.м.н.

Галаши Максим Борисович

Владимир

Ивановская государственная медицинская академия, преподаватель Владимирского отделения МОО «Педиатрическое респираторное общество», к.м.н.

Дронин Иван Анатольевич

Москва

Доцент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, к.м.н.

Евнина Татьяна Николаевна

Новосибирск

Зав. кафедрой педиатрической педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ), член ЕРС, проф., д.м.н.

Ермакова Ирина Николаевна

Тверь

Доцент кафедры педиатрии и неонатологии факультета последилозного и дополнительного образования ГБОУ «Тверская медицинская академия», главный детский пульмонолог Тверской области, к.м.н.

Зайцева Ольга Викторовна

Москва

Зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета, проф., д.м.н.

Ничипкова Наталья Анатольевна

Зав. кафедрой детских болезней КраСГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, проф., д.м.н.

Камачев Андрей Вячеславович

Самара-Пензабур

Доцент кафедры алергологии и клинической фармакологии СПбГПМУ, к.м.н.

Коженинская Татьяна Николаевна

Тува

Профессор кафедры педиатрии медицинского факультета Тульского государственного университета, руководителя Тульского городского центра респираторной патологии у детей, к.м.н.

Колцова Людмила Вячеславовна

Смолensk

Зам. председателя комитета по социальной политике Совета Федерации, засл. врач РФ, засл. деятель науки проф., д.м.н.

Колосова Наталья Георгиевна

Москва

Доцент кафедры и клиники детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, к.м.н.

Кондюрина Елена Геннадьевна

Новосибирск

Проректор по послипломному образованию, зав. кафедрой педиатрии ФПК и переподготовки врачей (ППВ) НИМУ, член ЕRS, проф., д.м.н.

Кулашова Вера Викторовна

Самара

Доцент кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, внештатный детский пульмонолог МЗ СО, к.м.н.

Куликова Наталья Ивановна

Самара

Зам. главного врача по педиатрии, Самарская областная клиническая больница им. М. И. Калинин, к.м.н.

Ли Татiana Сергеевна

Курчатов

Главный детский пульмонолог Алтайского края, доцент кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н.

Лебедева Александр Анатольевич

Ростов-на-Дону

Зав. кафедрой детских болезней РостГМУ, д.м.н.

Лобзин Юрий Владимирович

Санкт-Петербург

ФМБА России, ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», главный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, проф., д.м.н.

Локшина Эвелина Эдуардовна

Москва

Доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, к.м.н.

Маляков Александр Борисович

Москва

Профессор кафедры и клиники детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д.м.н.

Манров Фадих Каримович

Зав. кафедрой педиатрии Новокузнецкого ГИУВ, проф., д.м.н.

Мельникова Ирина Михайловна

Ярославль

Профессор кафедры госпитальной педиатрии Ярославской государственной медицинской академии, д.м.н.

Мещеряков Владимир Викторович

Сургут

Зам. директора по НИР и зав. кафедрой детских болезней Сургутского государственного университета, проф., д.м.н.

Мизрутинский Юрий Леонидович

Москва

Руководитель отдела пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, проф., д.м.н.

Молжухина Людмила Ивановна

Ярославль

Зав. кафедрой педиатрии ИПО МГМА, проф., д.м.н.

Нерештина Алла Федоровна

Воронеж

Профессор кафедры пропедевтики детских болезней лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, засл. деятель науки, проф., д.м.н.

Павлюнова Елена Борисовна

Омск

Доцент кафедры педиатрии послипломного образования ОмГМА, председатель правления ПРО Омской области, д.м.н.

Починкалов Александр Владимирович

Воронеж

Зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Воронежской государственной медицинской академии (ВГМА) им. Н. Н. Бурденко, проф., д.м.н.

Резактина Вера Афанасьевна

Москва

Зав. отделением аллергологии ФГБУ НИИ питания РАМН, проф., д.м.н.

Саенкова Марина Сергеевна

Москва

Профессор кафедры клинической функциональной диагностики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д.м.н.

Саваина Надежда Валерьевна

Яросль

Зав. кафедрой детских болезней с курсом ОЗ и ОЗ ИПОВ Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Аммосова, проф., д.м.н.

Скачкова Маргарита Александровна

Оренбург

Зав. кафедрой педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, гл. детский пульмонолог Оренбургской обл., проф., д.м.н.

Сучашина Любовь Николаевна

Астана (Казахстан)

Профессор кафедры детских болезней факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана», проф., д.м.н.

Солдатский Юрий Львович

Москва

Руководитель ДОР-службы Морозовской ДКБ, профессор кафедры отоларингологии педиатрического РНИИМУ им. Н. И. Пирогова, проф., д.м.н.

Сорока Наталья Дмитриевна

Санкт-Петербург

Доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии Санкт-Петербургского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, гл. детский пульмонолог комитета здравоохранения г. Санкт-Петербурга

Сивачук Татьяна Владимировна

Москва

Профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д.м.н.

Усков Александр Николаевич

Санкт-Петербург

Заместитель директора по научной работе ФГБУ НИИЦИ ФМБА России, д.м.н.

Файзуллина Решеда Мансафовна

Уфа

Профессор кафедры факультетской педиатрии с проследиткой Башкирского государственного медицинского университета, гл. детский аллерголог-иммунолог МЗ РБ, проф., д.м.н.

Параскова Софья Анатольевна

Екатеринбург

Профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, проф., д.м.н.

Челурная Мария Михайловна

Ростов-на-Дону

Главный детский аллерголог-пульмонолог Ростовской области, профессор кафедры детских болезней РостГМУ, засл. врач РФ

Шайтор Валентина Марковна

Санкт-Петербург

Профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, д.м.н.

Шербина Анна Юрьевна

Москва

Зав. отделением клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ ФНКП ДГОИ, проф., д.м.н.

павая в результате внутрибольничного инфицирования, может иметь важное значение в развитии неблагоприятного (тяжелого, осложненного) течения ларинготрахеобронхита.

Эпидемиология

Источником инфекции является больной человек, особенно с выраженным катаральным синдромом. Выделение возбудителя у больного продолжается в течение 7–10 сут., при повторном инфицировании сокращается на 2–3 сут. Вирусносители не представляют большой эпидемиологической опасности из-за отсутствия катаральных явлений.

Механизм передачи — воздушно-капельный.

Возрастная структура: восприимчивость наиболее высока у детей в возрасте 1–5 лет. Дети до 4 мес. болеют редко.

Сезонность и периодичность. Случаи ларингита встречаются круглогодично, с повышением заболеваемости в холодный период (парагрипп 1-го и 2-го типа в осенний период, 3-го типа — весной). Парагриппу свойственна определенная периодичность, развивая 2 годам при заболевании, вызванных вирусами 1-го и 2-го типа, и 4 годам — при инфекции, обусловленной вирусом 3-го типа. Заболевание регистрируются в виде спорадических случаев или групповых вспышек в детских коллективах.

Предрасполагающие факторы

Предрасполагающими факторами для развития крупа являются анатомо-физиологические особенности детской гортани и трахеи: малый диаметр, мягкость и податливость хрящеватого скелета; короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани; высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки; гипертрофированность мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; функциональная незрелость рефлекторных зон и гиперпарасимпатикотония.

Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе

Введение

Круп объединяет группу сходных по симптомам заболеваний — ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит. Вирусы являются наиболее частой причиной крупа. Наиболее часто круп развивается у детей второго и третьего года жизни (более 50% заболевших), несколько реже — в грудном возрасте (6–12 месяцев), на четвертом году жизни и редко старше 5 лет. Основная клиническая картина обусловлена выраженностью стеноза гортани на фоне ОРВИ. При отсутствии признаков ОРВИ следует проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися стенозом гортани.

Определение

Круп — угрожающее жизни заболевание верхних дыхательных путей раличной этиологии, характеризующееся стенозом гортани различной степени выраженности с «лающим» кашлем, дисфонией, инспираторной или смешанной одышкой у части детей, с обструкцией нижних дыхательных путей.

МКБ-10 J05.0 — Острый обструктивный ларингит (круп).

Этиология

Чаще всего круп вызывается вирусами парагриппа и гриппа, аденовирусом, иногда респираторным синцитиальным вирусом, микоплазмой пневмонии, а также вирусно-вирусными ассоциациями. Превалирующим этиологическим фактором, обуславливающим воспалительный процесс в гортани и трахее, сопровождающим развитие синдрома крупа, является вирус гриппа и парагриппа.

Бактериальный ларингит встречается крайне редко. Бактериальная флора, активизирующаяся при ОРВИ или присоединяю-

быстро приводят к отеку подскладочного пространства и спонтанно развиваются острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ).

Изменения при крупе локализуются преимущественно в субхордальной (подскладочной) области, где располагается богатая васкуляризованная соединительная ткань. Распространение процесса происходит по направлению к трахее, так как плотно сросшаяся слизистая оболочка с подлежащими тканями в области голосовых складок препятствует распространению процесса вверх.

Предрасположенности к крупу могут способствовать атипичский фенотип, лекарственная аллергия, аномалии строения гортани, сопровождающиеся врожденным стридором, паратрофиз, перинатальное поражение ЦНС, недоношенность.

Основные механизмы развития ОСЛТ

- Воспалительный отек с клеточной инфильтрацией голосовых связок и слизистой подскладочного пространства и трахеи и прилегающих тканей.
- Гиперсекреция слизистых желез, скопление в просвете дыхательных путей густой мокроты.

Клинические проявления

Круп начинается с продромальных явлений в виде субфебрильной или фебрильной лихорадки и катаральных явлений в течение 1—3 дней. Начало заболевания часто внезапное, преимущественно ночью или в вечернее время. Ребенок просыпается от приступа грубого «лающего» кашля, шумного затрудненного дыхания. Клинические проявления ОСЛТ динамичны и могут прогрессировать во времени от нескольких минут до 1—2 суток, от стадии компенсации до состояния асфиксии.

Дисфония нарастает по мере прогрессирования отека в подскладочном пространстве.

Кашель сухой, «лающий», короткий, отрывистый.

Ниспираторный или двухфазный стридор — стенотическое дыхание, обусловленное затрудненным прохождением выходящего воздуха через суженный просвет гортани. Выдох яббо и ябох, и выдох (двухфазный стридор) удлинен и затруднен, дыхание приобретает шумный характер, с раздуванием крыльев носа и последовательным включением дыхательной мускулатуры и втяжением надключичных и ребрных ямок, эпигастриальной области и межреберных промежутков.

Сужение подскладочного отдела гортани можно обнаружить на рентгенограмме шеи в передне-задней и боковой проекции, «симптом шпиль» или «симптом пирамиды». Основной повод для рентгенологического исследования — исключение других причин стридора при атипичном течении.

Напрягая густой мокроты в просвете дыхательных путей, отек и воспалительные изменения слизистой оболочки подскладочного отдела гортани, в том числе и в области голосовых складок, приводят к нарушению смыкания голосовых складок при фонации и вызывают дисфонию.

Изменение окраски кожных покровов — бледность, персориальный цианоз, усиливающийся во время приступа кашля.

Обструкция нижних дыхательных путей клинически отмечается у части детей.

Выявить или возбуджение в результате гипоксемии.

ВЫДЕЛЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЯЖЕСТЬ КРУПА

Симптомы	Степень стеноза			
	1	2	3	4
Общее состояние, сознание	Умеренно-рительное или средней тяжести, сознание	Средней тяжести, сознание ясное, постоянное	Тяжелое или очень тяжелое, сознание спутанное, постоянное	Крайне тяжелое, сознание отсутствует
сознание	тяжести, сознание ясное, периодиче-ское возбуждения	ясной, постоянное возбуждения	сознание спутанное, постоянное резкое возбуждения	

Описание таблицы

Симптомы	Степень стеноза			
	1	2	3	4
Участие вспомогательной мускулатуры	Раздувание крыльев носа в покое отсутствует, при беспокойстве умеренное	Втяжение межреберных промежутков и надключичных ямок выражено даже в состоянии покоя	Выраженное, при поворотах головы близкий молот	Становится менее выраженным
Дыхание	Не учащено	Умеренно учащено	Значительно учащено, может быть по-выдохом	Прерывистое, поверхностное
Пульс	Соответствует температуре тела	Учащен	Значительно учащен, выделение на выдохе	Значительно учащен, нитевидный, в ряде случаев замедленный
Пульсоксиметрия	Норма 95–98%	<95%	<92%	

1-я степень

Клинически характеризуется легкой охриплостью с сохранением голоса, периодически «лающий» кашель. При беспокойстве, физической нагрузке появляются признаки стеноза гортани (шумное, стридорозное дыхание). Компенсаторными усиленными организм поддерживает газовый состав крови на нормальном уровне. Продолжительность стеноза гортани 1-й степени от нескольких часов до 1–2 суток.

2-я степень

Усиление всех клинических симптомов ОСПТ. Характерное стридорозное дыхание хорошо слышно на расстоянии, отмечается в покое. Одышка инспираторного характера постоянная. Усиливается работа дыхательной мускулатуры с втяжением углубленных мест грудной клетки в покое, усиливается при напряжении. Ребенок периодически возбужден, беспокоен, сон нарушен.

Кожные покровы бледные, появляется периферный цианоз, нарастающий во время приступа кашля, тахикардия. За счет гипервентиляции газовой состав крови может быть в норме. Проявления дыхательного ацидоза, гипоксемия при нагрузке. Длительная стеноза гортани 2-й степени могут сохраниться более продолжительное время — до 3–5 дней.

3-я степень

Общее состояние тяжелое. Характеризуется признаками декомпенсации дыхания и недостаточности кровообращения, резким усилением работы дыхательной мускулатуры с развитием гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии, снижается уровень оксигенированных процессов в тканях, появляется смешанный ацидоз. Выраженное беспокойство сменяется заторможенностью, сонливостью. Голое резко осипший, вплоть до афонии. Кашель, вначале грубый, громкий, по мере нарастания сужения просвета гортани становится тихим, поверхностным. Одышка постоянная, смешанного характера. По мере нарастания стеноза дыхание становится аритмичным, с неравномерной глубиной и парадоксальными экскурсиями грудной клетки и диафрагмы. Шумное, глубокое дыхание сменяется тихим, поверхностным. Сатурация кислорода <92%.

Аускультативно над легкими выслушиваются вначале грубые хрипы проводного характера, затем равномерное ослабление дыхания. Тоны сердца приглушены, тахикардия, пульс парадоксальный (выпадение пульсовой волны на выдохе). Может регистрироваться артериальная гипотензия.

4-я степень (асфиксия)

Состояние крайне тяжелое, развивается глубокая кома, могут быть судороги, температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр. Дыхание частое, поверхностное или аритмичное, с периодическими апноэ. Тоны сердца глухие, возникает брадикардия, а затем асистолия. Гипоксемия и гиперкапния достигают крайних значений, развивается глубокой комбинированный ацидоз. Кроме обструктивной дыхательной недостаточности, тяжесть состояния определяется выраженностью токсикоза, присоединением осложнений.

В отечественной и международной практике широко используется шкала Уэстли, которая позволяет дать унифицированную объективную оценку клинических симптомов и помогает в последующем мониторинговании.

ШКАЛА УЭСТЛИ (В БАЛЛАХ), 2013 Г.

Проявления	Баллы*					
	0	1	2	3	4	5
Втяжение верхних межреберных мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное		
Стридор	Нет	При быстром выдохе	В покое			
Цианоз	Нет			При быстром выдохе	В покое	
Сознание	Ясное				Дезориентация	
Дыхание	Нормальное	Затрудненное	Значительно затрудненное			

* Максимальное число баллов

Втяжение верхних межреберных мест грудной клетки — 3 балла.

Стридор — 2 балла.

Цианоз — 5 баллов.

Дезориентация сознания — 5 баллов.

Затруднение дыхания — 2 балла.

Суммарная балльная оценка основных параметров от 0 до 17 баллов позволяет оценить тяжесть крупы:

Легкий — < 2.

Средняя тяжесть — от 3 до 7.

Тяжелый — > 8.

Осложнения

- Бактериальный трахеит с клиническими симптомами стридора.
- Гнойный ларинготрахеобронхит.
- Пневмония. Присоединение пневмонии является ведущей причиной неблагоприятного исхода при вирусном крупе.

Диагноз

Основывается на наличии характерной триады симптомов (дисфония, «лающий» кашель, инспираторный одышка), а также на других проявлениях ОРВИ. При вовлечении трахеи и бронхов инспираторно/экспираторный характер одышки.

Основные диагностические мероприятия:

- сбор анамнеза и жалоб, а том числе данных о вакцинации;
- общий осмотр ребенка, термометрия;
- измерение частоты дыхания, аускультация легких;
- измерение АД, пульса, пульсоксиметрия.

Показаниям:

- общий анализ периферической крови (число лейкоцитов обычно в пределах нормы, может отмечаться лимфоцитоз или лейкопения);
- газы крови;
- консультация ЛОР-врача;
- фиброэндоскопия гортани по показаниям при необходимости дифференциальной диагностики;
- рентгенологическое исследование только при необходимости дифференциальной диагностики (типичная клиника картина, неэффективность проводимой терапии и др.);
- вирусологическая диагностика проводится при атипичной картине крупы, смешанного характера дыхательных нарушений, наличии сопутствующих катаральных изменений в легких;
- бактериоскопия мазков при подозрении на дифтерийный круп (ребенок из очага дифтерии, сочетание стеноза

- гортани с лигной и отеком подложной клетчатки шеи), бактериологическое исследование на ВГ;
- бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Дифференциальный диагноз

Дифтерийный круп характеризуется постепенным развитием. В начальной стадии на фоне умеренно выраженных явлений интоксикации появляются клинические признаки ларингита (дисфония, кашель, который становится «лающим»), в этой стадии фибриновые пленки отсутствуют, отмечается отек и гиперемия слизистой оболочек. В связи с развитием фибриновых пленок развивается стеноз с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности. На фоне прогрессирования интоксикации дисфония усиливается вплоть до афонии, кашель становится беззвучным, отсутствует усиление голоса при плаче, крике. Фибриновые налеты в гортани нередко сочетаются с фибринозными налетами в глотке.

Пре кори круп может развиваться в конце катарального периода (ранний коревой круп) и в период интентации сыпи (поздний круп, встречающийся реже) с типичной клинической картиной.

На фоне ветряной оспы при появлении пузырьков на слизистой оболочке гортани в области голосовых складок в ряде случаев наблюдается картина ларингита, иногда с приступами стеноза.

При затяжном абсцессе возможно развитие симптомов острого стридора в течение 1–3 дней. Отличает от крупа выраженная интоксикация, наличие слюнотечения, отсутствуют, в отличие от крупа, кашель, охриплость, характерно вынужденное положение (голова запрокинута назад и в большую сторону), возможен тремор жевательной мускулатуры. При фарингоскопии выявляются отек и асимметричное выпячивание задней стенки глотки.

Эпиглоттит — острое воспаление надгортаночного отдела гортани, преимущественно обусловленное гемифильной палоч-

кой *Haemophilus influenzae* (реже стрептококковой, стафилококковой) этиологии, которое сопровождается выраженными симптомами обструкции верхних дыхательных путей. В пользу эпиглоттита свидетельствуют быстрое, в течение нескольких часов, прогрессирование симптомов стенозирования дыхательных путей на фоне выраженной дисфагии (ребенку трудно глотать даже слюну), бурно нарастающая интоксикация с лихорадкой, тахикардией, беспокойством или спутанностью сознания. Кашель не характерен. В отличие от крупа интоксикация более выраженная, воспалительный свист в гемогламе, «ставленый» голос, слюнотечение.

При ларингоскопии можно увидеть отек и утолщение надгортанника, гиперемия его краев. При рентгенографии шеи в боковой проекции выявляется увеличение надгортанника — «симптом большого пальца».

Аспирация инородного тела может приводить к развитию стридорозного дыхания и приступообразного кашля. Симптомы развиваются внезапно на фоне полного здоровья, во время игры или еды. Инородное тело гортани может приводить к асфиксии и летальному исходу. В ряде случаев фиксируемое в гортани инородное тело после эпизода апноэ с последующим приступообразным кашлем приводит к внезапно возникшей охриплости, вплоть до афонии, и стойкому стенозу гортани, не поддающемуся стандартной терапии.

Резпираторный ресиндраторный пилломотоз (запильмотоз гортани) может напоминать ОСЛТ, особенно если ребенок с пилломотозом заболел ОРВИ. Для заболевания характерно наличие постепенно, в течение недель или месяцев (в зависимости от возраста ребенка и локализации и проточности поражения) усиливающейся охриплости, вплоть до афонии. В дальнейшем присоединяются постепенно усиливающиеся признаки стеноза гортани, вплоть до асфиксии. Диагноз устанавливается при прямой ларингоскопии гортани и подтверждаются гистологически.

Подскладочная гемангиома проявляется обычно на 2–3 месяцах жизни ребенка стенозом гортани. Девочки страдают в 2–3 раза чаще мальчиков. Стридор обычно инспираторный или

двухфазный. Охриплость и дисфагия встречаются значительно реже. У половины больных имеются также различного размера и локализации гемангиомы (сосудистые гипертрофии) кожи и слизистых оболочек. В большинстве случаев явления стеноза гортани медленно прогрессируют вплоть до полной обструкции дыхательных путей, но может иметь место и «волнообразное» течение заболевания, когда дыхательные нарушения временно ослабевают.

Зачастую манифестное течение заболевания возникает на фоне ОРВИ, что ведет к ошибочному диагнозу ОСПГ. Симптоматическая терапия, в том числе и интубация трахеи, приводят к временному улучшению. Подсказкой гемангиома должна быть заподозрена в случае повторных стенозирующих ларинготрахеобронхитов у детей грудного возраста. Диагноз устанавливается при прямой микроларингоскопии гортани.

Острый адренергический отек (аллергический) гортани развивается вследствие сенсibilизации организма к пищевым и лекарственным аллергенам, а также к аллергенам микроскопической домашней пыли (*Dematiormyces risticomus* и *Dematiormyces fafae*), животных и др. и чаще наблюдается у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии. Нередко у больных обнаруживаются проявления атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии. Заболевание начинается остро, иногда молниеносно: на фоне полного здоровья, при отсутствии катаральных явлений, нормальной температуре тела возникает стеноз гортани различной степени выраженности, иногда сопровождается охриплостью. Нередко сочетается с другими аллергическими проявлениями (отек губ, глаз, крапивница). Лечение необходимо начинать с устранения аллергена. Больному отёка назначают адреналин, внутримышечно или внутривенно вводят кортикостероиды, ингибиторы гистамина, интубацию будесонида-суспензии.

Сохранение симптомов стеноза гортани более двух недель указывает на подострое или хроническое течение гортани, обильные поражениями других органов и систем, сдвигением вправо или обтуриацией гортани, или являющимися осложнением интубации трахеи, врожденной патологии.

Лечение

Оценка степени стеноза гортани обуславливает медицинскую тактику и объем медицинских вмешательств, оказываемых ребенку. Объем медицинской помощи больному ребенку зависит также от этапа оказания медицинской помощи.

Лечебные мероприятия при крупе направлены на как можно более быстрое восстановление дыхательной функции и улучшение состояния больного, предупреждение прогрессирования стеноза гортани, обструктивного трахеобронхита и легочного исхода.

При обращении родителей за медицинской помощью в поликлинику (вызов врача на дом) врач на дому уточняет давность появления симптомов ОРВИ, осиплости, затрудненного дыхания, беспокойства или вялости ребенка, оценивает степень стеноза с помощью балльной оценки симптомов по шкале Уэстли. При наличии показаний к госпитализации вызывается бригада неотложной медицинской помощи и решается вопрос о госпитализации ребенка.

Показания к госпитализации:

- 1) все дети со 2-й и выше степенью стеноза гортани;
- 2) при 1-й степени:
 - дети до 1 года жизни;
 - отсутствие эффекта от проводимой терапии;
 - предшествующее применение системных глюкокортикостероидов;
 - недоношенность;
 - сопутствующая патология;
 - врожденные аномалии развития гортани;
 - эпилепсия;
 - солидные показатели.

Патогенетически обосновано использование глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительный эффект, уменьшающих отек гортани и эксудацию, снижающих проницаемость капилляров.

Первая линия терапии крупа — интубация через небулализер интубационного глюкокортикостероида — будесонида суспензия в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды через 30 минут.

Будесонид — ИГКС обладает выраженной противовоспалительной активностью. От 85 до 90% будесонида в крови связывается с белками плазмы и подвергается интенсивному метаболизму в печени. У детей этот процесс на 40% быстрее, чем у взрослых, и в систему кровообращения у детей попадает около 6% от назначенной дозы будесонида, что примерно в два раза меньше, чем у взрослых. При этом образуются неактивные метаболиты, выводящиеся из организма в основном с мочой. Биодоступность будесонида составляет 10% от попавшей в кишечник фракции; около 28% всасывается из легких. Низкий уровень будесонида, определяемый в кровотоке, в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы и коротким периодом полувыведения позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей раннего и школьного возраста без повышения риска развития нежелательных побочных реакций.

Будесонид суспензия — глюкокортикостероид с возможным однократным назначением в сутки. Исследованиями дозозависимого эффекта при титровании дозы показывался быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей уже в течение 15–30 минут с максимальной улучшением через 3–6 часов. Эффект будесонида (пульмикорт суспензия) обусловлен быстрым поступлением кортикостероида непосредственно в дыхательные пути, что высокой местной противовоспалительной активностью, в том числе выраженным сосудосуживающим эффектом. Средством доставки будесонида суспензия при купле является **небулайзер**.

Небулайзер — универсальная система для ингаляции лекарств у детей любого возраста, так как не требует специальной техники вдоха и применяется даже у новорожденных. Для доставки будесонида следует использовать струйные и мембранные небулайзеры. У детей небулайзер обеспечивает более надежную доставку препарата в дыхательные пути благодаря простой технике ингаляции возможности доставки большей дозы препарата и получения эффекта за более короткий промежуток времени. У детей раннего возраста при этом необходимо использовать маску соответствующего размера.

Системные глюкокортикостероиды:

- дексаметазон 0,6 мг/кг парентерально;
- преднизолон 2–5 мг/кг парентерально.

АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОСПТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА

I ст. < 2 балла	II ст. 3-7 баллов	III ст. > 8 баллов
<ul style="list-style-type: none"> • Эмоциональный и психический покой • Доступ свежего воздуха • Комфортное положение для ребенка • Отвлекающие процедуры: увлажненный воздух • По показаниям — жаропонижающая терапия • Контроль ЧД, ЧСС, пульсоксиметрии 	<ul style="list-style-type: none"> • Высок СМП, экстренная госпитализация • Будесонид стартовая доза 2 мг ингаляционно через небулайзер или 1 мг дважды через 30 мин до купирования стеноза гортани • При стабилизации состояния 0,5 мг каждые 12 ч • Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2-5 мг/кг в/м 	<ul style="list-style-type: none"> • Госпитализация в ПИТ или ОПИТ • При пульсоксиметрии < 92% увлажненный кислород • Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2-5 мг/кг в/м • Будесонид 2 мг ежедневно или 1 мг через 30 мин до купирования стеноза гортани • При стабилизации состояния 0,5 мг каждые 12 ч • Первичная симптоматическая терапия • По показаниям ингаляция/граждостомия
<ul style="list-style-type: none"> • При отсутствии эффекта от ингаляций • Дексаметазон 0,15-0,6 мг/кг в/м или преднизолон 2-5 мг/кг в/м • госпитализация 	<ul style="list-style-type: none"> • При отсутствии эффекта или снижения SatO₂ < 92% перевод в ПИТ или ОПИТ 	

1. При купе 2-3 ст. бронхит СМП может быть использован элиминатор 0,1% - 0,1 - 0,2 мг/кг (не более 5 мг) в 3 кг физ. р-ра — ингаляция через небулайзер.

2. Седативная терапия не рекомендуется, так как может усугубить возможность оценки тяжести состояния ребенка, в связи, не исключает возможность обкапитулы мерцания.

Лечебный эффект от введения стероидов наступает спустя 15–45 минут. Действие кортикостероидов длится 4–8 часов. При возобновлении симптомов необходимо их повторное введение в той же дозе.

Терапия глюкокортикостероидами может быть продолжена в течение нескольких дней. При улучшении состояния дозу кортикостероидов снижают.

Другие препараты и мероприятия

- Противовирусные препараты. Эффективны в первые 48 часов.
- Показаниями к назначению антибактериальной терапии при ОСПТ являются: кининко-лабораторные признаки бактериальных осложнений или сопутствующих состояний.
- При клинических симптомах обструкции нижних дыхательных путей — ингаляции через небулайзер раствором бронхолитических препаратов (беродуал, салбутамол).
- У детей с атопией опракидано включение в комплексную терапию стероидов горлани I–II ст. антигистаминных препаратов 2-го поколения.
- После ликвидации острых проявлений стеноза горлани с целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей при сохраняющемся кашле назначают бронхолитические и муколитические препараты внутрь или в ингаляциях (амброксол, ацетилинстен, карбоцистеин) или комбинированные препараты (салбутамол + бромтексин + гвайфенезин). У детей старше 2 лет возможно назначение фенспирида в сиропе.
- Возможно использование бактериостатических препаратов местного действия (фузафунгин).

Критерии выписки из стационара

- Кулирование стеноза горлани.
- Нормализация температуры.
- Отсутствие бактериальных осложнений.

Тактика ведения на дому

- Актив участкового врача на дому на следующий день после выписки.
- Продолжение при необходимости симптоматической терапии ОРИ.
- Вакцинация не ранее чем через 2 недели после полного выздоровления.

Список литературы

1. Блохин Б. М. Принципы оказания неотложной и скорой догоспитальной помощи детям и подросткам // Педиатрия. Национальное руководство под ред. А. А. Баранова. 2009.
2. Зайцева О. В. Синдром крупа при ОРВИ: современные аспекты терапии // Медицина неотложных состояний. 2006.
3. Клиника и диагностика острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей при ОРВИ различной этиологии / В. Ф. Суховецкая и др. // Детские инфекции. 2004. № 1. С. 10–15.
4. Кадыова О. В. Иммуноглобулины, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей: автореф. дис. ... д. м. н. М., 2003.
5. Саенкова М. С., Басмацкий М. Р., Фомина В. Л. и др. Круг у детей: методические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2009.
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 № 366 н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» (зарегистрирован в Минюсте России 29.05.2012 № 24361).
7. Царькова С. А. Принципы неотложной терапии крупа у детей на догоспитальном и госпитальном этапах / С. А. Царькова, Ф. Д. Вансов, М. Г. Старикова // Здоровоохранение Урала. 2002. № 2. С. 19–25.
8. Царькова С. А. Клиническая эффективность пульмикорта суспензии в неотложной терапии крупа у детей / С. А. Царькова, Т. В. Тарина, М. Г. Старикова // Неотложная терапия. 2002. Вып. 6–7. № 1–2. С. 54–57.
9. Шаймор В. М., Мельникова Н. Ю. Неотложная педиатрия: руководство. М.: издат. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 58 с.
10. Bjornson C., Klassen M., Williamson J., Brent R., Milton C., Plint A., Bullock V., Eversed L., Johnson D. A Randomized Trial of a Single Dose of Oral Dexamethasone for Mild Croup. The New England Journal of Medicine. 2004; 351:1306–13.
11. Johnson D. Group. Clin Evid (Online). 2009 Mar 10; 2009. doi: pii: 0321.
12. Moore M., Little P. Humidified air inhalation for treating croup. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (3): CD002370.
13. Russell K., Wiebe N., Seem A., Segura M., Johnson D., Harfing L., Klassen P. Glucocorticoids for croup. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2004; (1): CD001955.
14. Wyatt I. et al. Oxford Handbook of Emergency Medicine. Oxford University Press. Fourth edition published 2012.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Веселение	10
Определение	10
Этиология	10
Эпидемиология	11
Предрасполагающие факторы	11
Основные механизмы развития ОСЛГ	12
Клинические проявления	12
Осложнения	17
Диагноз	17
Дифференциальный диагноз	18
Лечение	21
Другие препараты и мероприятия	24
Клитерия выписки из стационара	24
Тактика ведения на дому	25
Список литературы	26

**ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ**

**БУ ВО ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА
АСПИРАНТОВ**

Методические указания

**Сургут
2018**

УДК 378.2 (072)

ББК 74.58я73

П 24

Педагогическая практика аспирантов: методические указания / Воронина Е.В.; составление; Сургут. гос. ун-т. – Сургут, 2018. – 29 с.

Рецензент:

Е.В. Коновалова, доктор физико-математических наук, доцент,
проректор по учебно-методической работе СурГУ

В методических указаниях рассмотрены основные вопросы организации и проведения педагогической практики по программам подготовки кадров высшей квалификации – научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Представлены место практики в структуре ОПОП ВО, цель и задачи практики, результаты обучения при прохождении практики, обязанности сторон по организации практики (заведующего кафедрой, руководителя практики, специалиста отдела подготовки научно-педагогических кадров, аспиранта), этапы и содержание разделов практики, организация аттестации и представление отчетности по педагогической практике аспирантов.

Методические указания сопровождаются списком используемых источников и рекомендуемой литературы, формами отчетных документов по итогам прохождения педагогической практики.

Предназначены для аспирантов СурГУ всех форм обучения, научных руководителей аспирантов, заведующих выпускающими кафедрами, руководителей практик аспирантов, специалистов в сфере подготовки научно-педагогических кадров.

© Е.В. Воронина, составление

© БУ ВО «Сургутский государственный университет», 2018

Содержание

1. Основы организации и проведения педагогической практики в аспирантуре	4
2. Результаты обучения при прохождении практики	5
3. Обязанности сторон по организации практики	6
4. Этапы практики. Содержание разделов практики	8
5. Аттестация и отчетность	10
Термины и определения	12
Список используемых источников	13
Рекомендуемая литература	13
Приложение 1. Форма индивидуального плана практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)	17
Приложение 2. Форма дневника практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)	18
Приложение 3. Форма отчета о прохождении практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)	20
Приложение 4. Пример заполнения отчетности по педагогической практике аспиранта	21

1. Основы организации и проведения педагогической практики в аспирантуре

Педагогическая практика по программам подготовки кадров высшей квалификации – подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре относятся к вариативной части основной профессиональной образовательной программы (далее – ОПОП ВО) и является обязательной.

Трудоемкость практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогической практики аспиранта) (далее – педагогическая практика) определяется учебными планами соответствующего направления подготовки и направленностью ОПОП ВО и составляет 108 часов.

Программа педагогической практики разрабатывается на выпускающей кафедре, ответственной за реализацию ОПОП ВО.

Практика проводится стационарно. Основной базой практики является Университет, выпускающая кафедра. Может быть организована выездная практика (в том числе в сторонних образовательных (научных) организациях).

Педагогическая практика аспирантов является рассредоточенной и проводится в сроки, установленные Университетом в соответствии с учебным планом и годовым графиком учебного календарным учебным графиком на втором году обучения в аспирантуре, в третьем семестре – как правило, с сентября по январь осеннего семестра.

В исключительных случаях сроки проведения практики могут быть перенесены по инициативе выпускающей кафедры с обоснованием целесообразности переносов срока.

Аспиранты заочной формы обучения проходят практику в том же объеме, что и аспиранты очной формы обучения.

Цели, задачи и объем педагогической практики соотносятся с общими целями ОПОП ВО по соответствующему направлению подготовки.

Педагогическая практика концептуально и содержательно связана с рядом обязательных дисциплин. Информационно-методологическая основа практики закладывается в основном при изучении дисциплины «Педагогика и психология высшей школы», которая формирует у аспирантов понимание базисных понятий и категорий, а также необходимые учебно-интеллектуальные навыки, важные для успешного освоения данного курса.

Практика состоит в посещении аспирантами учебных занятий преподавателей Университета, подготовке учебно-методического материала и проведении учебных (семинарских и практических) занятий, консультаций, а также включает изучение новейших публикаций по проблемам психологии и педагогики высшей школы, взаимоотношений и взаимообмена опытом работы в вузе, подготовку статей, тезисов и докладов для научных конференций, рефератов по различным проблемам педагогики, психологии и методике преподавания различных предметов в вузе, подготовку к сдаче зачета по итогам обучения.

Цель практики: развитие у аспирантов личностных качеств и формирование общепрофессиональных компетенций в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по соответствующему направлению подготовки, а именно - готовности к преподавательской деятельности по образовательным программам высшего образования.

Задачи практики:

- овладеть основами научно-методической и учебно-методической работы: навыками структурирования и психологически грамотного преобразования научного знания в учебный материал, систематизации учебных и воспитательных задач; методами и приемами составления задач, упражнений, тестов по различным темам, устного и письменного изложения предметного материала, разнообразными образовательными технологиями;

- в ходе практической деятельности по ведению учебных занятий должны быть сформированы умения постановки учебно-воспитательных целей, выбора типа, вида занятия, использования различных форм организации учебной деятельности студентов; диагностики, контроля и оценки эффективности учебной деятельности;

- в ходе посещения занятий преподавателей соответствующих дисциплин аспиранты должны познакомиться с различными способами структурирования и предъявления учебного материала, способами активизации учебной деятельности, особенностями профессиональной риторики, с различными способами и приемами оценки учебной деятельности в высшей школе, со спецификой взаимодействия в системе «студент-преподаватель»;

- ознакомление с ФГОС ВПО, ФГОС ВО 3+, ФГОС ВО 3++ по направлениям подготовки студентов (уровни бакалавриат, магистратура, специалитет);

- разработка учебных курсов по областям профессиональной деятельности, в том числе на основе результатов проведенных теоретических и эмпирических исследований, включая подготовку методических материалов, учебных пособий;

- преподавание дисциплин и учебно-методическая работа по областям профессиональной деятельности;

- ведение научно-исследовательской работы в образовательной организации, в том числе участие в руководстве научно-исследовательской работой студентов.

2. Результаты обучения при прохождении практики

В результате прохождения практики аспирант должен:

знать:

- содержание, типы, способы проведения педагогической практики в ВУЗе,

- основные требования, предъявляемые к преподавателю вуза,

- структуру образовательного процесса, содержание ФГОС ВПО, ФГОС ВО 3+, ФГОС ВО 3++ по направлениям подготовки студентов (уровни бакалавриат, магистратура, специалитет),

- роль профстандартов в проектировании образовательных программ,
- методики преподавания профессиональных дисциплин и методологии предметной области науки,

- новые технологии педагогической деятельности.

уметь:

- вести отчетную документацию преподавателя,
- разрабатывать рабочую программу преподаваемой дисциплины;
- разрабатывать и использовать элементы методического обеспечения для преподавания дисциплин в соответствии с поставленной индивидуальной задачей,

- осознанно подходить к выбору и подготовке тем исследования, которые преподавались им в период практики.

владеть:

- навыками анализа и выбора методов, технологий обучения ведущих преподавателей,

- навыками проектирования учебного плана преподаваемой дисциплины,

- навыками проведения практических и семинарских занятий в студенческой группе,

- навыками консультирования для студентов по выполнению контрольных и курсовых работ (проектов), выпускных квалификационных работ,

- современными методами педагогики.

3. Обязанности сторон по организации практики

В организации практики участвуют заведующий кафедрой, руководитель практики, специалист отдела подготовки научно-педагогических кадров, аспирант.

Заведующий кафедрой:

- обеспечивает разработку программного и методического обеспечения практики и своевременную корректировку содержания программы практики;

- распределяет между преподавателями учебные поручения, связанные с руководством практикой аспирантов;

- анализирует на заседаниях кафедры содержание материалов, заданий, допуск аспирантов к прохождению практики, а также вопросы о ходе и итогах практики;

- организует консультации для аспирантов по теоретическим и методическим вопросам, связанным с прохождением практики;

- осуществляет контроль качества прохождения практики.

Руководитель практики:

- составляет индивидуальный план проведения практики аспиранта;

- разрабатывает индивидуальные задания для аспирантов, выполняемые в период практики;
- проводит необходимые организационные мероприятия по выполнению программы практики;
- оказывает научную и методическую помощь в планировании и организации проведения практики;
- консультирует аспиранта в процессе подготовки к занятиям, разработки семинарских, лабораторно-практических занятий, воспитательных мероприятий;
- подбирает дисциплину, учебную группу для проведения практики, знакомит аспиранта с планом учебно-методической работы;
- посещает и анализирует проводимые аспирантами учебные занятия и воспитательные мероприятия;
- осуществляет контроль за соблюдением сроков проведения практики и соответствием ее содержания требованиям, установленным ОПОП ВО, принимает меры по устранению недостатков в организации практики;
- оказывает методическую помощь аспирантам при выполнении ими индивидуальных заданий;
- проводит текущую и промежуточную аттестацию по выполнению программы практики;
- дает на заседании кафедры характеристику аспиранта при прохождении практики и представляет отзыв на отчет по практике;
- оценивает результаты прохождения практики аспирантами.

Специалист отдела подготовки научно-педагогических кадров осуществляет:

- оформление приказа о прохождении практики аспирантами;
- контроль своевременности разработки и утверждения программ практик, проверяет предоставляемые проекты программ практик на соответствие их ФГОС ВО по направлению подготовки и основным требованиям к подготовке программ практик;
- контроль соблюдения сроков прохождения практики;
- контроль точности и своевременности предоставления отчетной документации.

Аспирант, проходящий практику, имеет право:

- по всем вопросам, возникающим в процессе практики, обращаться к руководителю практики, специалистам отдела подготовки научно-педагогических кадров, пользоваться учебно-методическими пособиями, предоставляемыми кафедрой;
- на посещение учебных занятий ведущих преподавателей университета, с целью изучения методики преподавания, знакомства с передовым педагогическим опытом.

Аспирант, проходящий практику, обязан:

- осуществлять подготовку к каждому запланированному в индивидуальном плане учебному занятию и обеспечивать высокое качество его проведения;
- выполнить индивидуальные задания, предусмотренные программой практики;
- выполнять правила внутреннего распорядка Университета, распоряжения администрации и руководителя практики. В случае невыполнения требований, предъявляемых к аспиранту, он может быть отстранен от прохождения практики;
- соблюдать требования охраны труда и пожарной безопасности;
- представить на кафедру в течение установленного срока после завершения практики отчетную документацию;
- составить совместно с руководителем практики индивидуальный план практики.

4. Этапы практики. Содержание разделов практики

Организация практики предусматривает следующие этапы:

- установочный – решение организационных вопросов (ознакомление аспирантов с целями и задачами практики, программой, отчетной документацией, утверждение индивидуальных графиков прохождения практики);
- активный – выполнение программы практики и оформление отчетной документации;
- заключительный этап – подведение итогов, оформление отчетной документации, промежуточная аттестация.

Содержание разделов практики, виды деятельности аспиранта на практике, трудоемкость и формы текущего контроля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание разделов, виды деятельности аспиранта на педагогической практике, трудоемкость и формы текущего контроля

№ п/п	Этапы практики	Виды деятельности на практике, включая самостоятельную работу аспирантов*	Трудоемкость в часах*	Формы текущего контроля*
1.	Установочный	Беседа с руководителем, определение видов учебной деятельности аспиранта. Инструктаж по месту прохождения практики. Разработка индивидуального плана педагогической практики. Изучение информации о содержании и видах педагогической практики в ВУЗе,	12	Собеседование, практическое задание

		ознакомление со структурой образовательного процесса и правилами ведения преподавателем отчетной документации.		
2.	Активный	Разработка и использование элементов методического обеспечения для преподавания дисциплин в соответствии с поставленной индивидуальной задачей, консультации научного руководителя, посещение занятий ведущих преподавателей, анализ и выбор методов, технологий обучения.	68	Собеседование, практическое задание
3.	Активный	Проведение занятий в студенческой группе, консультации для студентов по выполнению контрольных и курсовых работ, проведение деловых игр, посещение занятий других аспирантов, подготовка к занятиям, анализ результатов проведенных занятий.	20	Собеседование, практическое задание
4.	Заключительный	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике.	8	Собеседование, защита отчета по практике на кафедре
	Итого		108	Зачет

**Определяются и конкретизируются в индивидуальном плане педагогической практики аспиранта.*

Этап 1. Установочный

Собеседование по вопросам:

Основные требования, нормативные положения и формы отчетности результатов практики.

Цель и задачи педагогической практики.

Основные виды работ в ходе практики.

Планируемые к изучению темы занятий, даты проведения занятий аспирантом, краткая характеристика особенностей студенческого коллектива, с которым аспиранту предстоит прохождение практики.

Практическое задание: разработка индивидуального плана прохождения педагогической практики аспиранта.

Этап 2. Активный

Собеседование по вопросам:

Структура образовательного процесса.

Правила ведения преподавателем отчетной документации.

ФГОС ВПО, ФГОС ВО 3+, ФГОС ВО 3++ по соответствующему направлению подготовки (уровни бакалавриат, магистратура, специалитет).

Роль профстандартов в проектировании образовательных программ.

Рабочая программа преподаваемой дисциплины.

Основная профессиональная образовательная программа.

Опыт преподавания ведущих преподавателей СурГУ.

Методические приемы профессоров и доцентов кафедры.

Различные способы структурирования и предъявления учебного материала, способы активизации учебной деятельности.

Различные способы и приемы оценки учебной деятельности в высшей школе, специфика взаимодействия в системе «студент-преподаватель».

Организация учебно-методического процесса в высшей школе.

Практическое задание: разработать элементы методического обеспечения для преподавания дисциплин в соответствии с поставленной индивидуальной задачей, заполнить журнал учета работы преподавателя.

Практическое задание: подготовка материалов для практических и семинарских занятий, составление презентаций, задач, тестов и т.д. для студентов по заданию научного руководителя, подготовка и проведение практических и семинарских занятий.

Этап 3. Заключительный

Собеседование по итогам прохождения педагогической практики.

Практическое задание: подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике на заседании кафедры.

5. Аттестация и отчетность

По итогам прохождения практики аспирант предоставляет на кафедру следующие материалы:

- индивидуальный план практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика) (Приложение 1);

- дневник практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика) (Приложение 2);

- отчет о прохождении практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика) (Приложение 3).

Пример заполнения отчетности по педагогической практике аспиранта представлен в Приложении 4.

Результаты прохождения практики оцениваются посредством проведения промежуточной аттестации. На основании представленного отчета по практике руководитель практики выставляет оценку (зачтено, не зачтено).

Неудовлетворительные результаты промежуточной аттестации по практике или непрохождение промежуточной аттестации по практике при отсутствии уважительных причин признаются академической задолженностью.

Термины и определения

Практика по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика) – вид учебной работы, направленный на формирование компетенций аспирантов, связанных с преподавательской деятельностью в области соответствующего направления подготовки.

Программа практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика) – это нормативно-методический документ, определяющий содержание обучения аспирантов преподавательской деятельности в условиях реального образовательного процесса в соответствии с направлением подготовки.

Список используемых источников

1. Об образовании в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 29.12.2012 г. №273-ФЗ.
2. О внесении изменений в федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования (уровень подготовки кадров высшей квалификации): Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 30.04.2015 г. №464.
3. Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре стандарты высшего образования (уровень подготовки кадров высшей квалификации): Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 19.11.2013 г. №1259.
4. Об утверждении Положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования: Приказ Министерства образования и науки от 27.11.2015 г. №1383.
5. СТО-2.6.10 «Порядок организации и проведения практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика аспиранта)».

Рекомендуемая литература

а) основная литература

1. Околелов, О.П. Педагогика высшей школы .— 1 .— Москва : ООО "Научно-издательский центр ИНФРА-М", 2017 .— 176 с. — ISBN 978-5-16-011924-3 .— <URL:<http://znanium.com/go.php?id=546123>>.
2. Осипова, С.И. Актуальные стратегии и тактики подготовки профессиональных кадров в вузе [Электронный ресурс] : монография / С. И. Осипова [и др.]; под общ. ред. д-ра пед. наук, проф. С. И. Осиповой. – Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2014. – 154 с. - ISBN 978-5-7638-3033-0 - Режим доступа: <http://znanium.com/catalog.php?bookinfo=505900>
3. Охременко, И.В. Психология и педагогика высшей школы : Учебное пособие / Охременко И.В. - под ред. — 2-е изд., испр. и доп. — Электрон. дан. — М. : Издательство Юрайт, 2018 .— 178 .— (Университеты России) .— 2-е издание.
4. Резник, С.Д. Аспирант вуза: технологии научного творчества и педагогической деятельности : Учебник .— 5, перераб. — Москва : ООО "Научно-издательский центр ИНФРА-М", 2016 .— 451 с. — ISBN 978-5-16-011754-6 .— <URL:<http://znanium.com/go.php?id=542563>>.
5. Розов, Н.Х. Педагогика высшей школы : Учебное пособие / Розов Н.Х., Попков В.А., Коржуев А.В. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016 .— 160 .— (Образовательный процесс) .— ISBN 978-5-9916-8385-2 : 225.21, 4 .— <URL:<http://www.biblio-online.ru/book/2A296AFC-C411-4F1A-B055-CF2A626EA6DB>>

б) дополнительная литература

1. Кравцова, Е. Логика и методология научных исследований .— Красноярск : Сибирский федеральный университет, 2014 .— 168 с. .— ISBN 978-5-7638-2946-4 .— <URL:<http://znanium.com/go.php?id=507377>>.
2. Рассказов, Ф.Д. Педагогика и психология высшей школы [Текст] : методические рекомендации / Ф. Д. Рассказов ; Департамент образования и молодежной политики Ханты-Мансийского автономного округа - Югры, БУ ВО "Сургутский государственный университет", Кафедра теории и методики профессионального образования .— Сургут : Издательский центр СурГУ, 2016 .— 29 с. : ил. — Библиография: с. 29.
3. Розенталь, Д. Э. Словарь-справочник лингвистических терминов : Пособие для учителей / Д. Э. Розенталь, М. А. Теленкова .— 2-е изд., испр. и доп. — М. : Просвещение, 1976 .— 543с.
4. Розенталь, Д.Э. Словарь трудностей русского языка [Текст] : 20 000 слов / Д. Э. Розенталь, М. А. Теленкова .— 7-е изд. — М. : АЙРИС-Пресс, 2007 .— 823 с. ; 17 .— (От А до Я) .— Библиогр.: с. 12 (14 назв.) .— ISBN 978-5-8112-2390-9, 5000.
5. Розенталь, Д. Э. Современный русский язык / Д. Э. Розенталь, И. Б. Голуб, М. А. Теленкова .— М. : Междун. отношения, 1994 .— 560с.
6. Розенталь, Д. Э. Секреты стилистики. Правила хорошей речи / Д. Э. Розенталь, И. Б. Голуб .— М. : Айрис Пресс, 1999 .— 208с. — (Домашний репетитор) .— ISBN 5-7836-0013-X
7. Самойлов, В.Д. Педагогика и психология высшей школы. Андро-гогическая парадигма [Электронный ресурс] : учебник / В.Д. Самойлов .— Педагогика и психология высшей школы. Андро-гогическая парадигма, 2018-10-15 .— Москва : ЮНИТИ-ДАНА, 2015 .— 207 с. — Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. .— ISBN 978-5-238-02416-5
8. ГОСТ Р 7.0.3-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные элементы. Термины и определения
9. ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения
10. ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления
11. ГОСТ 7.11-2004 (ИСО 832:1994) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках
12. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила

13. ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения

14. ГОСТ 7.76-96 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Комплектование фонда документов. Библиографирование. Каталогизация. Термины и определения

15. ГОСТ 7.80-2000 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Заголовок. Общие требования и правила составления

16. ГОСТ 7.82-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание электронных ресурсов. Общие требования и правила составления

17. ГОСТ 7.83-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Электронные издания. Основные виды и выходные сведения

в) Интернет-ресурсы

1. Естественно-научный образовательный портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.en.edu.ru>

2. Интернет-проект Министерства образования и науки России [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.usynovite.ru>

3. Информационно-образовательный портал «Гуманитарные науки» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.auditorium.ru>

4. Информационно-правовой портал «Гарант» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru>

5. Министерство образования и науки РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://mon.gov.ru>

6. Официальный сайт Правительства РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.government.gov.ru>

7. Официальный сайт Президента РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа :<http://www.kremlin.ru/>

8. Портал «Социально-гуманитарное и политологическое образование [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.humanities.edu.ru>

9. Портал по информационно-коммуникационным технологиям в образовании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ict.edu.ru>

10. Портал Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fgosvo.ru>

11. Российский общеобразовательный портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.school.edu.ru>

12. Российский портал открытого образования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.openet.edu.ru>

13. Российский образовательный правовой портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.law.edu.ru>

14. Федеральное агентство по науке и образованию [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fasi.gov.ru>
15. Федеральный портал «Российское образование» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.edu.ru>
16. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_ru/ru
17. Федеральная служба по надзору в сфере образования и науки [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://old.obrnadzor.gov.ru>
18. Федеральный справочник «Образование в России» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://federalbook.ru/projects/fso/fso.html>

Приложение 1

Форма индивидуального плана практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

Утвержден на заседании кафедры

протокол заседания № ____

от «__» _____ 201__ г.

Зав. кафедрой _____

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПЛАН ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УМЕНИЙ И ОПЫТА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА)

Аспиранта _____
Ф.И.О. аспиранта

Направление _____

Направленность _____

Год обучения _____

Руководитель практики _____
Ф.И.О. должность, ученая степень и ученое звание руководителя

Место прохождения практики _____

Сроки прохождения практики с «__» _____ 201__ г. по «__» _____ 201__ г.

№ п\п	Планируемые формы работы	Количество часов	Календарные сроки проведения планируемой работы

Аспирант _____ / Ф.И.О.
Руководитель практики _____ /Ф.И.О.

Форма дневника практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

**ДНЕВНИК
ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УМЕНИЙ И ОПЫТА
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА)**

Аспирант _____
Ф.И.О. аспиранта

Направление _____

Направленность _____

Год обучения _____

Руководитель практики _____
Ф.И.О. должность, ученое звание руководителя

Место прохождения практики _____

Сроки прохождения практики с «__» _____ 201_ г. по «__» _____ 201_ г.

Записи аспиранта по практике

Дата	Тема занятий	Оценка руководителя

Аспирант _____ / Ф.И.О.

Отзыв руководителя практики

Руководитель практики _____ /Ф.И.О.

**Заключение заседания кафедры _____ от _____ № протокола __
о результатах прохождении практики**

Зав. кафедрой _____ / Ф.И.О

Форма отчета о прохождении практики по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (педагогическая практика)

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

**ОТЧЕТ
О ПРОХОЖДЕНИИ ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УМЕНИЙ И ОПЫТА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА)**

Аспирант _____
Ф.И.О. аспиранта

Направление _____

Направленность _____

Год обучения _____

Руководитель практики _____
Ф.И.О. должность, ученое звание руководителя

Место прохождения практики _____

Сроки прохождения практики с «__» _____ 201_ г. по «__» _____ 201_ г.

№ п/п	Виды деятельности аспиранта (в соответствии с индивидуальным планом)	Конкретный результат (выводы)	Отметка о выполнении (краткая характеристика) Подпись руководителя практики

Отчет заслушан на заседании кафедры _____ протокол № _____

от «__» _____ 201_ г.

Аспирант _____ / Ф.И.О.
Руководитель практики _____ / Ф.И.О.
Зав. кафедрой _____ / Ф.И.О.

Пример заполнения отчетности по педагогической практике аспиранта

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

Утвержден на заседании кафедры

протокол заседания № _____
от «___» _____ 201__ г.
Зав. кафедрой _____ ФИО

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПЛАН ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УМЕНИЙ И ОПЫТА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА АСПИРАНТА)**

Аспиранта _____
Направление _____
Направленность _____
Год обучения _____
Руководитель практики _____
Место прохождения практики СурГУ, кафедра _____
Сроки прохождения практики с «08» сентября 2017 г. по «21» января 2018 г.

№ п/п	Планируемые формы работы	Количество часов	Календарные сроки проведения планируемой работы
1.	Установочный этап. Беседа с руководителем, определение видов учебной деятельности аспиранта. Инструктаж по месту прохождения практики. Разработка индивидуального плана педагогической практики. Изучение информации о содержании и видах педагогической практики в ВУЗе, ознакомление со структурой образовательного процесса и правилами ведения преподавателем отчетной документации.	12	Сентябрь
2.	Активный этап. Разработка и использование элементов методического обеспечения для преподавания дисциплин в соответствии с поставленной индивидуальной задачей, консультации научного руководителя, посещение занятий ведущих преподавателей, анализ и выбор методов, технологий обучения.	68	Сентябрь-декабрь
3.	Активный этап.	20	Сентябрь-декабрь

	Проведение занятий в студенческой группе, консультация для студентов по выполнению контрольных и курсовых работ, проведение деловых игр, посещение занятий других аспирантов, подготовка к занятию, анализ результатов проведенных занятий.		
4.	Заключительный этап. Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике.	8	Январь
	Итого	108	

Аспирант _____ / Ф.И.О.

Руководитель практики _____ / Ф.И.О.

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

**ДНЕВНИК
ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УМЕНИЙ И ОПЫТА
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА АСПИРАНТОВ)**

Аспиранта _____

Направление _____

Направленность _____

Год обучения _____

Руководитель практики _____

Место прохождения практики СурГУ, кафедра _____

Сроки прохождения практики с «08» сентября 2017 г. по «21» января 2018 г.

Дата	Содержание работ	Оценка руководителя
08.09.2017	Организация практики, ознакомление с методическими и организационными вопросами	Выполнено
09.09.2017	Инструктаж по технике безопасности, пожарной безопасности	Выполнено
11.09.2017	Ознакомление с требованиями охраны труда	Выполнено
12.09.2017	Ознакомление с правилами внутреннего трудового распорядка	Выполнено
13.09.2017	Разработка индивидуального плана прохождения практики	Выполнено
15.09.2017	Разработка индивидуального плана прохождения практики	Выполнено
16.09.2017	Изучение информации о содержании и видах педагогической практики в ВУЗе	Выполнено
18.09.2017	Изучение информации о содержании и видах педагогической практики в ВУЗе	Выполнено
19.09.2017	Ознакомление со структурой образовательного процесса	Выполнено
20.09.2017	Ознакомление со структурой образовательного процесса	Выполнено
22.09.2017	Ознакомление с правилами ведения преподавателем отчетной документации	Выполнено
25.09.2017	Ознакомление с правилами ведения преподавателем отчетной документации	Выполнено
26.09.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень бакалавриат)	Выполнено
27.09.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень бакалавриат)	Выполнено
28.09.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень магистратура)	Выполнено
02.10.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень магистратура)	Выполнено
03.10.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень специалитет)	Выполнено
04.10.2017	Ознакомление с ФГОС ВО по направлению подготовки (уровень специалитет)	Выполнено

05.10.2017	Ознакомление с ФГОС 3++ (проектами) по направлению подготовки	Выполнено
06.10.2017	Ознакомление с ФГОС 3++ (проектами) по направлению подготовки	Выполнено
09.10.2017	Роль профстандартов в проектировании образовательных программ нового поколения	Выполнено
10.10.2017	Роль профстандартов в проектировании образовательных программ нового поколения	Выполнено
11.10.2017	РПД: структура	Выполнено
12.10.2017	РПД: структура	Выполнено
13.10.2017	РПД: структура	Выполнено
14.10.2017	ФОС	Выполнено
16.10.2017	ФОС	Выполнено
17.10.2017	ФОС	Выполнено
18.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: структура	Выполнено
19.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: структура	Выполнено
20.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: структура	Выполнено
21.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: содержательная характеристика	Выполнено
23.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: содержательная характеристика	Выполнено
24.10.2017	Основная профессиональная образовательная программа: содержательная характеристика	Выполнено
25.10.2017	Требования к условиям реализации ОПОП ВО в ВУЗе	Выполнено
26.10.2017	Требования к условиям реализации ОПОП ВО в ВУЗе	Выполнено
27.10.2017	Требования, предъявляемые к преподавателю вуза	Выполнено
28.10.2017	Методические особенности преподавания профессиональных дисциплин	Выполнено
30.10.2017	Методические особенности преподавания профессиональных дисциплин	Выполнено
31.10.2017	Методические особенности преподавания профессиональных дисциплин	Выполнено
01.11.2017	Методология науки	Выполнено
02.11.2017	Новые технологии педагогической деятельности	Выполнено
03.11.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
06.11.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов бакалавриата по дисциплине « _____ »	Выполнено
08.11.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов магистратуры по дисциплине « _____ »	Выполнено

09.11.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
10.11.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
11.11.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
18.11.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов магистратуры по дисциплине «Особенности налогообложения добычи полезных ископаемых в нефтегазовой отрасли»	Выполнено
28.11.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
02.12.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
04.12.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов бакалавриата по дисциплине « _____ »	Выполнено
06.12.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
08.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
09.12.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов магистратуры по дисциплине « _____ »	Выполнено
14.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
18.12.2017	Проведение практических занятий и семинаров для студентов бакалавриата по дисциплине « _____ »	Выполнено
22.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
25.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
26.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
27.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено

29.12.2017	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
30.12.2017	Проведение консультаций для студентов бакалавриата профиль _____ по вопросам выбора темы и обоснования актуальности темы ВКР	Выполнено
09.01.2018	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
10.01.2018	Проведение консультаций для студентов магистратуры магистерская программа _____ по вопросам подготовки к защите ВКР, защиты ВКР	Выполнено
12.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
13.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
15.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
16.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
17.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
19.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
20.01.2018	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	Выполнено
В течение семестра	Посещение лекций и занятий по дисциплине «Педагогика и психология высшей школы» д.пед.н., проф. ФИО	Выполнено
В течение семестра	Посещение лекций и занятий по дисциплине «Современные проблемы управления персоналом» д.экон.н., проф. ФИО	Выполнено
В течение семестра	Посещение лекций и занятий по дисциплине «Современные тенденции развития экономической теории» к.экон.н., доц. ФИО	Выполнено
В течение семестра	Посещение лекций и занятий по дисциплине «Информационные технологии в науке и образовании» к.ф.-м.н., доц. ФИО	Выполнено
В течение семестра	Посещение лекций и занятий по дисциплинам «Управление социальными и экономическими системами», «Актуальные проблемы экономики», «Методика преподавания экономических дисциплин», «Теория диагностики и анализа в диссертационном исследовании» д.экон.н., проф. ФИО	Выполнено
В течение семестра	Изучение новейших публикаций по проблемам психологии и педагогики высшей школы	Выполнено

Аспирант

_____ / ФИО

Отзыв руководителя практики

Руководитель практики _____ / ФИО

Заключение заседания кафедры _____ от _____ № протокола ____
о результатах прохождении практики.

Зав. кафедрой _____ / ФИО

**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

ОТЧЕТ

**О ПРОХОЖДЕНИИ ПРАКТИКИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УМЕНИЙ И ОПЫТА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА АСПИРАНТА)**

Аспиранта _____

Направление _____

Направленность _____

Год обучения _____

Руководитель практики _____

Место прохождения практики СурГУ, кафедра _____

Сроки прохождения практики с «08» сентября 2017 г. по «21» января 2018 г.

№ п\п	Планируемые формы работы	Количество часов	Календарные сроки проведения планируемой работы
1	Организация практики, ознакомление с методическими и организационными вопросами, инструктаж по технике безопасности, пожарной безопасности, с требованиями охраны труда, правилами внутреннего трудового распорядка	4	Сентябрь
2	Разработка индивидуального плана прохождения практики	2	Сентябрь
3	Изучение информации о содержании и видах педагогической практики в ВУЗе, ознакомление со структурой образовательного процесса и правилами ведения преподавателем отчетной документации.	6	Сентябрь
4	Ознакомление с ФГОС 3+ по направлению подготовки (уровни бакалавриат, магистратура, специалитет), с проектами ФГОС 3++ по направлению подготовки. Роль профстандартов в проектировании образовательных программ нового поколения.	10	Сентябрь-октябрь
5	Учебный план: структура, требования, соответствие ФГОС. Карты компетенций.	6	Октябрь
6	Основная профессиональная образовательная программа: структура, содержательная характеристика. Требования к условиям реализации ОПОП ВО в ВУЗе.	8	Октябрь
7	Требования, предъявляемые к преподавателю вуза; методические особенности преподавания профессиональных дисциплин, методология науки, новые технологии педагогической деятельности.	6	Октябрь-ноябрь
8	Изучение новейших публикаций по проблемам психологии и педагогики высшей школы.	10	Сентябрь-декабрь
9	Посещение лекций и практических занятий преподавателей университета.	28	Сентябрь-январь
10	Проведение консультаций для студентов бакалавриата, магистратуры.	10	Ноябрь-январь

11	Проведение практических занятий и семинаров для студентов.	10	Ноябрь-декабрь
12	Подготовка и написание отчета по педагогической практике, защита отчета по практике	8	Январь
Итого		108	

Отчет заслушан на заседании кафедры _____ протокол № _____
от «___» _____ 2018 г.

Аспирант _____ / ФИО
Руководитель практики _____ / ФИО
Зав. кафедрой _____ / ФИО